

Université de Montréal

Étude du changement de l'architecture du sommeil chez la personne âgée
après un sevrage aux benzodiazépines couplé à la thérapie cognitivo-comportementale pour
insomnie

Par
Loïc Barbaux

Département de neurosciences
Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en neurosciences

Novembre 2020

© Loïc Barbaux, 2020

Ce mémoire intitulé

Étude du changement de l'architecture du sommeil chez la personne âgée
après un sevrage aux benzodiazépines couplé à la thérapie cognitivo-comportementale pour
insomnie

Présenté par

Loïc Barbaux

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Sven Joubert

Président-rapporteur

Thien Thanh Dang-Vu

Directeur de recherche

Valérie Mongrain

Membre du jury

RESUME ET MOTS CLES :

Contexte : Les benzodiazépines (BZD) et substances apparentées sont consommées de façon chronique par une large proportion de la population de personnes âgées souffrant d'insomnie chronique. Cet usage dans cette population est cependant critiqué, pour le risque d'effets indésirables associés. La thérapie cognitivo-comportementale pour insomnie (TCC-I) constitue le traitement de première ligne pour lutter contre l'insomnie, en raison de son efficacité et de son innocuité.

Objectif : L'objectif de ce projet de recherche est d'évaluer les changements de la qualité du sommeil, de la macroarchitecture et de la microarchitecture du sommeil après un sevrage de BZD chez la personne âgée souffrant d'insomnie chronique. Nous étudierons par la suite l'effet de la TCC-I couplé au sevrage sur les mêmes variables d'intérêts. Nous faisons l'hypothèse que le sevrage s'accompagnera d'une amélioration de la qualité subjective du sommeil (diminution de l'Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI) et augmentation de l'efficacité de sommeil (SE)) et d'une modification de certaines variables distinctes : fuseau de sommeil et stade N3 (augmentation du pourcentage au stade N3 et diminution de la densité des fuseaux de sommeil). De plus, nous faisons l'hypothèse que ces changements seront plus prononcés avec la TCC-I couplée au sevrage.

Méthodes : 41 participants (âge moyen : 69.39 ± 6.88 ans) ont été randomisés en 2 groupes, stratifiés pour l'âge, la durée et la dose de BZD et apparentés consommés : le groupe sevrage+TCC-I (N=23) et le groupe sevrage (N=18). L'ensemble des participants complètent un plan de sevrage avec suivi de 16 semaines, et dans le même temps, uniquement le groupe sevrage+TCC-I reçoit la TCC-I. L'acquisition des données est réalisée avant et après sevrage à partir de questionnaire (ISI), agenda de sommeil (SE) sur une période de 14 jours, et par enregistrements polysomnographiques (stade N3 et densité des fuseaux de sommeil).

Résultats : 60.98% des participants (groupe sevrage+TCC-I: 60.87% ; groupe sevrage: 61.11%) ont réussi une cessation complète de leurs médicaments après sevrage. Il a été constaté une diminution de l'ISI ($F_{(1,40)}=4.36$, $p=0.01$) et de la densité des fuseaux de sommeil ($F_{(1,36)}=7.18$, $p=0.01$) après sevrage. Enfin, la TCC-I couplée au sevrage a montré une augmentation plus importante de la SE ($F_{(1,35)}=6.75$, $p=0.01$) par rapport au groupe sevrage.

Conclusion : Le plan de sevrage avec suivi permet d'obtenir un sevrage complet chez une majorité de participants, sans qu'il ne soit observé d'aggravations significatives de leur qualité de sommeil. L'ajout d'une TCC-I lors d'un sevrage de BZD et apparentés a permis une amélioration plus importante de la qualité du sommeil auto-rapportée (Agenda de sommeil : SE).

Mots clés : Benzodiazépines, Sevrage, TCC-I, architecture du sommeil, personne âgée

ABSTRACT:

Background: Benzodiazepines (BZD) and related drugs are consumed chronically by a large part of the elderly population with chronic insomnia. However, this use in this population is criticized for the risk of associated side effects. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) is the first-line treatment for insomnia because of its efficacy and safety.

Objective: The objective of this project is to assess changes in sleep quality, macroarchitecture and sleep microarchitecture after withdrawal from BZD in the elderly with chronic insomnia. Then, we study the effect of CBT-I coupled with withdrawal on the same variables of interest. We hypothesize that weaning will be accompanied by an improvement in the subjective sleep quality (decrease in Insomnia Severity Index (ISI) and increase in sleep efficiency (SE)) and a modification of certain distinct variables: sleep spindle and stage N3 (increase in the percentage at stage N3 and decrease in the density of sleep spindles). In addition, we hypothesize that these changes will be more pronounced with CBT-I coupled with weaning.

Methods: 41 participants (mean age: 69.39 ± 6.88 years) were randomized into 2 groups; stratified for age, duration and dose of BZD and relatives consumed: the weaning+CBT-I group (N = 23) and the weaning group (N = 18). All participants complete a 16-week weaning plan with follow-up, and at the same time, only the therapy group receives CBT-I. Data acquisition is carried out before and after weaning from questionnaire (ISI), sleep diary (SE) over a period of 14 days, and by polysomnographic recordings (stage N3 and density of sleep spindles).

Results: 60.98% of participants (weaning+CBT-I group: 60.87%; weaning group: 61.11%) succeeded in completely stopping their medication after withdrawal. A decrease in ISI ($F_{(1.40)} = 4.36$, $p = 0.04$) and in sleep spindle density ($F_{(1.36)} = 7.18$, $p = 0.01$) was observed after weaning. Finally, CBT-I coupled with weaning showed a greater increase in SE (Sleep Diary; $F_{(1.35)} = 6.75$, $p = 0.01$) compared to the control group.

Conclusion: The weaning plan with follow-up makes it possible to obtain complete weaning in a majority of participants, without any significant worsening of their quality of sleep being observed. The addition of CBT-I during withdrawal from BZD and related products resulted in a greater improvement in self-reported sleep quality (Sleep Diary: SE).

Key words: Benzodiazepines, Withdrawal, CBT-I, sleep architecture, elderly

TABLE DES MATIERES

RESUME ET MOTS CLES :	3
ABSTRACT:	4
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES TABLEAUX :	7
LISTE DES FIGURES :	8
LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS	9
REMERCIEMENTS :	10
CHAPITRE 1 : CONTEXTE THEORIQUE	11
1.1 L'INSOMNIE	11
1.1.1 <i>L'insomnie chronique</i>	11
1.1.2 <i>Physiopathologie de l'insomnie et facteurs de risques</i>	12
1.2 SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT	17
1.2.1 <i>Méthodes d'évaluation du sommeil</i>	17
1.2.2 <i>Changements de l'architecture du sommeil au cours du vieillissement normal</i>	20
1.2.3 <i>Changements de l'architecture du sommeil induit par l'insomnie chronique</i>	24
1.3 TRAITEMENT DE L'INSOMNIE	26
1.3.1 <i>Traitements pharmacologiques</i>	26
1.3.2 <i>Traitements non pharmacologiques</i>	31
CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE L'ETUDE	36
2.1 OBJECTIFS	36
2.2 CONTRIBUTION PERSONNELLE	37
2.3 HYPOTHESES	38
CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE	40
3.1 PARTICIPANTS	40
3.1.1 <i>Recrutement</i>	40
3.1.2 <i>Critères d'inclusion</i>	40
3.1.3 <i>Critères d'exclusion</i>	41
3.1.4 <i>Évaluations préliminaires – VOLET 1</i>	41
3.2 ÉVALUATION DU SOMMEIL PRE INTERVENTION – VOLET 2	43
3.2.1 <i>Questionnaires</i>	43
3.2.2 <i>Agenda de sommeil</i>	44
3.2.3 <i>Actigraphie</i>	44
3.2.4 <i>Évaluation polysomnographique</i>	44
3.3 ASSIGNATION AUX GROUPES D'INTERVENTION	48
3.3.1 <i>Répartition entre les groupes</i>	48
3.3.2 <i>Sevrage de BZD et apparentés</i>	48
3.3.3 <i>TCC-I</i>	49
3.4 ÉVALUATION DU SOMMEIL POST INTERVENTION – VOLET 4	49
3.5 ANALYSE STATISTIQUE	50
CHAPITRE 4 : RESULTATS	52
4.1 AVANCEMENT ACTUEL DU PROJET	52
4.2 RESULTATS DES ANALYSES PRE SEVRAGE	55
4.2.1 <i>Données démographiques</i>	55
4.2.2 <i>Données issues des questionnaires</i>	56
4.2.3 <i>Données issues des agendas de sommeil</i>	57

4.2.4 <i>Données issues de l'actigraphie</i>	57
4.2.5 <i>Données issues des enregistrements polysomnographiques</i>	58
4.2.6 <i>Données relatives à la microarchitecture du sommeil</i>	61
4.3 SUCCES DE SEVRAGE	62
4.4 RESULTATS DES ANALYSES POST SEVRAGE	65
4.4.1 <i>Résultats des variables issues des questionnaires</i>	65
4.4.2 <i>Résultats des variables issues des agendas de sommeil</i>	67
4.4.3 <i>Résultats des variables issues de l'actigraphie</i>	69
4.4.4 <i>Résultats des variables issues des enregistrements polysomnographiques</i>	70
4.4.5 <i>Résultats des variables relatives à la microarchitecture du sommeil</i>	72
CHAPITRE 5 : DISCUSSION	74
5.1 EFFET D'UN SEVRAGE DE BZD ET MEDICAMENTS APPARENTES	74
5.1.1 <i>Qualité de sommeil</i>	74
5.1.2 <i>Macroarchitecture du sommeil</i>	75
5.1.3 <i>Microstructure du sommeil</i>	76
5.2 EFFET D'UN SEVRAGE DE BZD ET MEDICAMENTS APPARENTES COUPLE A LA TCC-I	78
5.2.1 <i>Qualité de sommeil</i>	78
5.2.2 <i>Macroarchitecture du sommeil</i>	79
5.2.3 <i>Microstructure du sommeil</i>	80
5.3 SUCCES DE SEVRAGE	80
5.4 LIMITES	81
5.5 CONTRIBUTION A L'AVANCEE DES CONNAISSANCES	82
CHAPITRE 6 : CONCLUSION	83
CHAPITRE 7 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84
ANNEXES	91

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Dosage équivalent en diazépam (mg) des BZD et BZD apparentés.

Tableau 2 : Données démographiques des 41 participants avant intervention en fonction des groupes d'attribution.

Tableau 3 : Données issues des questionnaires des 41 participants avant intervention en fonction des groupes d'attribution.

Tableau 4 : Données issues des agendas de sommeil des 41 participants avant intervention en fonction des groupes d'attribution.

Tableau 5 : Données issues de l'actigraphie des 41 participants avant intervention en fonction des groupes d'attribution.

Tableau 6 : Données issues des enregistrements PSG des 40 participants avant sevrage en fonction des groupes d'attribution.

Tableau 7 : Caractéristiques des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3 (N=36) avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Tableau 8 : Effet significatif du sevrage sur la dose de BZD consommé.

Tableau 9 : Succès de sevrage dichotomique des groupes sevrage et sevrage+TCC-I.

Tableau 10 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues des questionnaires.

Tableau 11 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues des agendas de sommeil.

Tableau 12 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues des enregistrements PSG.

Tableau 13 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables relatives aux fuseaux de sommeil.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Montage pour évaluation du sommeil : examen initial (1A) et approfondi (1B).

Figure 2 : Visualisation des rythmes cérébraux correspondant à chaque stade de sommeil sur un tracé EEG.

Figure 3 : Hypnogramme d'un adulte (3A) et d'une personne âgée (3B) en l'absence de trouble d'insomnie et de médication.

Figure 4 : Visualisation des fuseaux de sommeil sur un tracé EEG au stade N2 chez la personne âgée.

Figure 5 : Hypnogramme d'une personne âgée saine (5A) et d'une personne âgée (5B) avec un trouble d'insomnie chronique et une consommation chronique en BZD.

Figure 6 : Conception du projet de recherche.

Figure 7 : Plan de sevrage des participants.

Figure 8 : Avancement actuel du projet.

Figure 9 : Effet du sevrage sur la consommation en BZD.

Figure 10 : Répartition en fonction des groupes du pourcentage des participants ayant réussi une cessation complète de leur consommation en BZD ou apparentés.

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

AASM *American academy of sleep medicine* : Académie américaine de la médecine du sommeil

BZD : Benzodiazépine

BZRA *Benzodiazepine receptor agonist* : Agonistes des récepteurs aux benzodiazépines

CRIUGM : Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal

ECG : Électrocardiogramme

EDG : Échelle de dépression gériatrique

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyogramme

EOG : Électrooculogramme

ESE : Échelle de somnolence d'Epworth

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

IAG : Inventaire d'anxiété gériatrique

ISI : Index de sévérité de l'insomnie

MINI *Mini-international neuropsychiatric interview* : Entretien neuropsychiatrique mini-internationale

NREM : Sommeil Non-REM

ONU : Organisation des Nations Unies

PSG : Polysomnographie

PSQI *Pittsburgh sleep quality index* : Index de la qualité de sommeil de Pittsburgh

REM *Rapid eye movement* : Sommeil paradoxal ou Mouvement Oculaire Rapide

SE *Sleep efficiency* : Efficacité de sommeil

SFI *Sleep fragmentation index* : Indice de fragmentation du sommeil

SOL *Sleep onset latency* : Latence à l'endormissement

SSI *Stage switch index* : Indice de changements des stades de sommeil

TCC-I : Thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie

TIB *Time in bed* : Temps passé au lit

TST *Total sleep time* : Temps de sommeil total

WASO *Wake after sleep onset* : Durée de l'éveil après le début du sommeil

REMERCIEMENTS :

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la participation active de personnes auxquelles je souhaite exprimer toute ma gratitude.

J'adresse en premier lieu, à mon directeur de recherche Dr. Thien Thanh Dang-Vu, ma plus grande gratitude pour sa patience, son aide avisée et ses précieux conseils, qui m'ont permis de concrétiser mon parcours universitaire et n'ont eu cesse de stimuler ma réflexion et ma curiosité scientifique.

J'adresse un profond remerciement aux membres de mon comité de parrainage, Dre. Valérie Mongrain et Dr. Sven Joubert pour leurs conseils pertinents et leurs écoutes.

Je tiens également à remercier Dre. Caroline Desrosiers, pour le temps qu'elle m'a consacré pour m'initier et développer ce projet de recherche et pour avoir contribué au développement de mes connaissances.

Je souhaite remercier chaleureusement Dr. Nathan Cross, et Dre. Aurore Perrault pour leurs disponibilités, leurs soutiens sans faille et pour m'avoir formé à l'utilisation des outils nécessaires à la réussite de mon parcours.

Je remercie mes collègues et membres de laboratoire Dre. Melodee Mograss, Dr. Jordan O'Byrne, Oren Weiner, Dre. Florence Pomares, Elizaveta Frolova et Elinah Mozhentiy pour les connaissances qu'ils m'ont partagées, aussi bien pratiques que théoriques, ainsi que pour leur fiabilité et leur engagement.

Je remercie Jean-Louis Zhao pour son aide précieuse, de jour comme de nuit et sa contribution à créer une ambiance de travail stimulante au laboratoire du sommeil.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers Mehdi Essouni avec qui, j'ai eu le plaisir de travailler sur ce projet de recherche, ainsi que Samy Ammi, Emma-Maria Phillips et les nombreux bénévoles et stagiaires du laboratoire qui ont grandement contribué à l'avancée de ce projet de recherche.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis pour leurs soutiens inconditionnels et la confiance qu'ils ont su m'apporter durant mon parcours universitaire.

CHAPITRE 1 : CONTEXTE THEORIQUE

1.1 L'INSOMNIE

L'insomnie est définie comme un trouble du sommeil se caractérisant par une difficulté d'endormissement, de maintien du sommeil, et/ou de réveil précoce, se manifestant dans la possibilité et des circonstances adéquates pour dormir (1). Elle est également associée à une détérioration de la qualité de vie diurne. Les individus insomniaques rapportent une augmentation de leur fatigue et de leur irritation, ainsi qu'une perte de capacité de mémoire, d'attention, de concentration et de coordination motrice (2). Lorsque la durée de ce trouble de sommeil n'excède pas 3 mois, il est qualifié d'insomnie d'ajustement (ou aiguë), et est souvent provoqué par une situation difficile ou des événements stressants (3).

Une étude publiée en 2018 montre, qu'au Canada, la prévalence des symptômes d'insomnie nocturnes a augmenté de 42% chez les adultes de plus de 18 ans entre 2007 et 2015. Les femmes, les personnes âgées, toutes personnes déclarant disposer d'une faible qualité de vie et d'une mauvaise santé, ainsi que les individus issus de milieux socio-économiques défavorisés forment les populations les plus fréquemment atteintes par ces symptômes (4). Dans la seule province du Québec, le coût annuel total des dépenses liées à l'insomnie est estimé à plus de 6 milliards de \$CAN (5).

1.1.1 L'INSOMNIE CHRONIQUE

L'Académie Américaine de la Médecine du Sommeil (AASM), dans la Classification Internationale des Troubles du Sommeil (6), définit l'insomnie chronique comme :

- Un problème d'initiation (éveil >30min après extinction des lumières),
- Et/ou de maintien du sommeil (réveil >30min au cours de la nuit) ;
Notamment des réveils plus tôt que prévu avec des difficultés à se rendormir ;
- Dans la possibilité et des circonstances adéquates pour dormir
- Ayant des répercussions diurnes négatives,
- Depuis plus de 3 mois, au moins 3 fois par semaine.

Par ailleurs, il n'existe pas de définition standardisée d'un réveil trop précoce. L'Association Américaine de Psychiatrie, dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), définit un réveil comme matinal lorsqu'il survient au moins 30 minutes avant

le réveil prévu et avant que le temps de sommeil total (TST) n'ait atteint une durée d'au moins 6 heures et 30 minutes (7). Le TST, exprimé en minutes, est défini comme la somme du temps passé à dormir, c'est-à-dire la somme des temps passée dans les stades N1, N2, N3 et REM, comme détaillé à la section 2, sous-section 1 : macrostructure du sommeil (page 20).

D'après ce même manuel, le ressenti subjectif des individus souffrant de troubles du sommeil est un outil de diagnostic de l'insomnie. Les plaintes des individus insomniaques montrent une souffrance cliniquement significative, avec des conséquences néfastes sur la santé physique (diabète, hypertension), mentale (dépression, anxiété, suicide) et cognitive (troubles de la concentration, de l'attention ou de la mémoire) (8). Ces plaintes rapportent aussi des difficultés dans les résultats scolaires et professionnels et même des changements comportementaux : agressivité, impulsivité (9).

1.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSOMNIE ET FACTEURS DE RISQUES

Historiquement, on distinguait dans l'insomnie chronique d'une part l'insomnie primaire et d'autre part l'insomnie secondaire, selon qu'elle soit associée à une comorbidité ou non. La comorbidité est définie par l'apparition d'au moins 2 troubles ou maladies chez un même patient. Il est alors permis de se questionner sur l'existence d'un possible lien de causalité entre ses troubles, ou s'ils sont l'expression d'une seule et unique maladie (10). En clinique, on considère que la comorbidité est un facteur aggravant du trouble initial, en l'absence de marqueurs physiopathologiques permettant de les distinguer. En l'absence de facteurs de comorbidité identifiables, l'insomnie chronique est dite primaire ; en leur présence elle est considérée secondaire.

En 2005, le Panel de Consensus des Instituts Américains de la Santé explique cependant qu'il existe des incertitudes dans la nature et la direction des rapports de causalité concernant l'insomnie secondaire associée à une comorbidité (11). Cela signifie qu'il peut s'avérer difficile de déterminer si l'insomnie est la cause ou la conséquence de troubles associés. De plus, la littérature ne présente pas pour le moment de différences majeures dans la physiopathologie de ces sous-types d'insomnie, ne permettant pas de choisir une stratégie thérapeutique spécifique. Toutefois, les approches thérapeutiques leur étant dédiées sont actuellement essentiellement identiques puisqu'il existe de multiples similarités entre le statut primaire ou secondaire de l'insomnie chronique.

Il ne semble donc plus requis de discriminer les insomnies primaires et secondaires dans le cas chronique. Elles se regroupent ainsi sous l'appellation d'insomnie chronique. Il apparaît que l'insomnie est un trouble complexe et hétérogène qui semble susceptible d'induire certains changements dans la classification des troubles du sommeil avec l'avancée des connaissances scientifiques. Le développement de modèle expliquant la physiopathologie de l'insomnie comme un trouble en lui-même n'a pas été encouragé par cette distinction entre insomnie primaire ou secondaire.

1.1.2.1 MODELE COMPORTEMENTAL DE L'INSOMNIE

Le modèle comportemental classique théorisé par Spielman est le plus communément accepté. Il explique le développement de l'insomnie, dont son maintien vers une forme chronique, en décrivant spécifiquement l'interdépendance de plusieurs facteurs : des facteurs de prédisposition, de précipitation et de perpétuation (12).

Les facteurs de prédisposition comprennent des composantes hétérogènes de nature biologique, psychologique et comportementale (13). Les causes d'augmentation de la vulnérabilité à développer une insomnie sont le vieillissement, des antécédents personnels ou familiaux d'insomnie (14), une altération des systèmes de neurotransmetteurs associés au cycle veille-sommeil ou des facteurs génétiques. De plus, il existe une différence liée au sexe dans la prévalence de l'insomnie : ce trouble touche 1,5 fois plus de femmes que d'hommes (15). À la ménopause, les femmes rencontrent un grand bouleversement physiologique : la progestérone n'est plus produite, tandis que l'ostéogène diminue drastiquement (16). Ces changements hormonaux induisent des bouffées de chaleur, des suees nocturnes, de l'anxiété, ou même de la dépression, à l'origine de modifications du rythme circadien et de l'architecture du sommeil (16). Les problèmes d'insomnie concernent environ 25 à 35% des femmes pendant la ménopause, ce qui est 2 à 3 fois plus élevé que le reste de la population (17), soulignant le déséquilibre dans la prévalence de l'insomnie liée au sexe lors de la ménopause (18). La vulnérabilité au stress, à l'anxiété, à une inquiétude excessive sont d'autres facteurs de risques de l'insomnie (19). La littérature exhibe un lien étroit entre l'insomnie chronique et la dépression (20), qui se trouvent liées par une relation de cause à effet (21) ou bien par l'existence d'une causalité commune qui précède et entretient ces deux troubles (22). Une autre étude indique de même qu'il existe, chez des patients non dépressifs souffrant de douleurs chroniques et d'insomnie, une relation entre ces troubles : une personne insomniaque ressent en effet davantage de douleur et de détresse

(23). Enfin, une vulnérabilité à développer une insomnie induite par les habitudes comportementales est observée dans la littérature scientifique. La sédentarité, l'obésité, le travail nocturne et les pressions sociales s'avèrent néfastes pour le sommeil (24); tout autant que la consommation de tabac, d'alcool et de caféine (25). Le sommeil peut se trouver perturbé par d'autres troubles que l'insomnie ; tels que l'apnée du sommeil, le bruxisme, le syndrome des jambes sans repos, et cætera.

Les facteurs de précipitation apparaissent, au cours de la vie d'un individu, après un phénomène à l'impact négatif perturbant le sommeil ; comme un stress provoqué par un divorce, un licenciement, ou le décès d'un proche (26). Le sommeil peut également se retrouver impacté par des problèmes de santé physique ou psychologique, tels que l'annonce d'un cancer.

Les facteurs de perpétuation, ou de maintien, finissent de consolider l'insomnie. Ils sont dus à une mauvaise hygiène du sommeil chez les individus qui cherchent paradoxalement à traiter ou bien à compenser les conséquences de leurs troubles du sommeil. Ils sont provoqués par de mauvaises croyances sur le sommeil qui se traduisent par des stratégies de pensée dysfonctionnelle sur le sommeil. Les comportements qui en résultent conduisent notamment à une utilisation chronique de médicaments, à une organisation inadaptée de siestes, à une irrégularité du sommeil, à une tendance à rester au lit en état d'éveil, à faire des activités non reliées au sommeil dans la chambre à coucher ou encore à passer un temps excessif au lit. D'après ce modèle, l'insomnie peut devenir indépendante de son origine au cours du temps. Ce modèle de pathophysiologie de l'insomnie explique que les facteurs de perpétuation de l'insomnie peuvent être modifiés et contrôlés afin de traiter l'insomnie chronique.

1.1.2.2 L'HYPERACTIVATION

Selon un concept plus récent, il apparaît que l'insomnie est une condition d'hyperactivation de 24 heures ; à la fois sur les plans physiologiques, cognitifs et émotionnels, et aussi bien en condition diurne que nocturne (27). Formulé à travers les études de Monroe à la fin des années 60, ce concept stipule qu'en comparaison aux bons dormeurs, les insomniaques possèdent une hausse de l'activité de leur système nerveux autonome, et plus particulièrement sympathique (28). Une baisse de l'activité du système nerveux autonome parasympathique est simultanément constatée chez les individus atteints d'insomnie (29).

Par comparaison avec des individus sains, diverses variations d'indicateurs physiques sont constatées. Une élévation de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, de la

réaction électrodermale et de la vasoconstriction périphérique est ainsi observée chez la personne insomniaque (30). Une augmentation des mouvements des muscles squelettiques avant et pendant le sommeil est également mise en évidence en cas d'insomnie (31). Il a été observé par analyse spectrale effectuée sur un tracé d'électroencéphalographie (EEG) avant et pendant le sommeil que les insomniaques ont moins d'ondes cérébrales lentes : thêta (fréquences de 4,5 à 8Hz) et delta (fréquences de 0,5 à 4Hz) (32). L'analyse spectrale de puissance représente la proportion en fréquence des signaux EEG. Autrement dit, une augmentation de la puissance spectrale est associée à une augmentation de la présence de ce rythme sur le tracé EEG. La puissance spectrale des ondes alpha (fréquences de 8,5 à 12Hz), détectées lors de l'endormissement, est de même amoindrie. À l'inverse, on constate une puissance spectrale plus importante pour les spectres d'ondes rapides : bêta (fréquences supérieures à 12Hz) et gamma (fréquences supérieures à 35Hz), là encore avant et pendant le sommeil (33). De plus, le métabolisme du glucose est altéré dans certaines régions du cerveau chez les personnes insomniaques (34). En utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), il a été montré une réduction de leurs activités pendant la journée ainsi qu'une réduction de leurs désactivations pendant le sommeil NREM par comparaison avec de bons dormeurs (34). Ainsi, durant le sommeil NREM certaines régions cérébrales sont plus actives chez les insomniaques, et parmi lesquelles certaines sont à l'origine de l'affect négatif lié au sommeil ressenti par les individus insomniaques (34), ce qui explique dans cette continuité les plaintes d'insomnie telles que la difficulté d'endormissement ou les réveils nocturnes. Au moment de se coucher, les insomniaques sont plus alertes aux stimulations de leur environnement (35). Ils vont se remémorer leurs inquiétudes et leurs problèmes (36), ce qui nuit davantage à leur endormissement.

Sur le plan cognitif et émotionnel, les individus insomniaques sont ainsi plus réactifs aux émotions que les bons dormeurs. Ils ont tendance à ruminer de façon excessive et à intérioriser des situations subjectivement vécues comme stressantes. Ils éprouvent des difficultés à s'adapter au stress de façon systémique. Le stress chronique ressenti chez les insomniaques est indirectement mesuré par des biomarqueurs. Le cortisol libre urinaire, corrélé avec le temps d'éveil total, exhibe ainsi un taux plus élevé chez les insomniaques. La norépinephrine peut également servir d'indicateur, mesurant en cas d'insomnie un taux corrélé positivement avec le temps de veille après le début du sommeil (37). Des études de neuroimagerie renforcent ce concept d'hyperactivation. En effet, des modifications neuroanatomiques chez les individus

insomniaques expliqueraient les difficultés à s'endormir et à maintenir le sommeil. Elles sont originellement dues à une désinhibition restreinte de structures corticales, en concomitance avec des hyperexcitations dans ces mêmes zones en période de sommeil (38).

1.2 SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT

Dans la population québécoise, 50% des personnes âgées (60 ans et plus) reconnaissent avoir des problèmes de sommeil avec plus particulièrement des difficultés à s'endormir (39). Dans cette population, il a été montré que le symptôme d'insomnie le plus fréquemment retrouvé était un problème de maintien du sommeil (50 à 70%), suivi de difficultés à initier le sommeil (35 à 60%)(1). La littérature établit que l'architecture du sommeil chez la personne âgée est modifiée : le vieillissement apparaît ainsi comme un processus physiologique naturel qui bouleverse la structure du sommeil indépendamment de facteurs de comorbidités ou de la médication (40). L'ONU prévoit une augmentation du nombre de personnes âgées de 205 millions en 2015 à près de 2 milliards en 2050 : il apparaît que l'insomnie est un problème de santé publique préoccupant, et particulièrement chez la personne âgée (41).

1.2.1 METHODES D'ÉVALUATION DU SOMMEIL

1.2.1.1 POLYSOMNOGRAPHIE

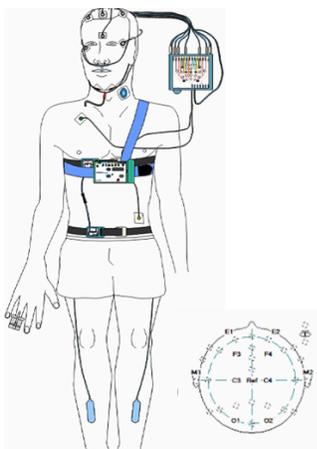
La polysomnographie est la méthode de référence pour une évaluation objective du sommeil (42). Réalisée en ambulatoire ou en laboratoire, elle inclut l'exploration de l'activité électrique cérébrale par EEG, l'activité musculaire par électromyographie (EMG) mesurée au niveau du muscle mentonnier et des muscles du tibia, des mouvements oculaires par électro-oculogramme (EOG), de différentes mesures respiratoires (canule nasale, capteurs d'effort et de débit respiratoire thoracique et abdominal, capteur de saturation en oxygène (saturomètre)), et de la présence de ronflements captés par un micro comme illustré sur la figure 1A ci-dessous (page 18).

Cette méthode d'exploration permet d'obtenir plusieurs informations. À partir de l'EEG, EOG et EMG, il est possible de définir les stades du sommeil. Le stade REM se distingue par la présence d'une complète atonie musculaire sur l'EMG (43) et la présence de secousses rapides oculaires sur l'EOG (44). L'ensemble de ces détecteurs permettent ainsi d'obtenir l'architecture du sommeil, sa qualité et permet aussi une investigation plus précise du sommeil, notamment sa microstructure. Enfin, l'EMG tibial permet de dépister la présence de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (45). L'EMG permet aussi la détection du trouble du comportement en sommeil paradoxal, lequel est associé à une perte de l'atonie musculaire normalement observée en sommeil paradoxal (43).

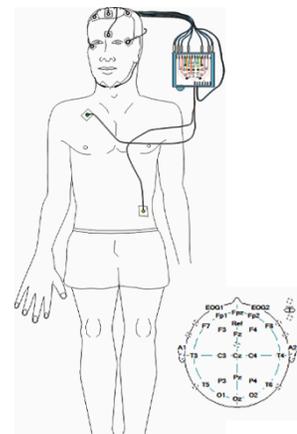
Les capteurs respiratoires ainsi que le micro permettent de rechercher et de détecter la présence de troubles respiratoires tels que l'apnée du sommeil et son origine : obstructive ou centrale (46). L'oxymètre de pouls, ou saturomètre est positionné au bout de l'index de la main non dominante du participant afin de capturer le taux d'oxygène sanguin et les pulsations cardiaques. Par ailleurs, le saturomètre est essentiel pour détecter les apnées/hypopnées. Le micro est placé au niveau du cou du participant, afin de capter d'éventuels ronflements chez le participant, ceux-ci pouvant s'avérer directement reliés à l'apnée du sommeil (47). La canule nasale capte les mouvements d'air lors de la respiration ainsi que les changements de températures. Les ceintures thoracique et abdominal captent également les mouvements respiratoires du participant à leurs niveaux respectifs. Enfin, un électrocardiogramme (ECG) est placé sur le participant tel qu'illustré sur la figure 1B ci-dessous. La PSG requiert aussi un enregistrement vidéo avec vision nocturne afin de déceler la présence d'éventuels mouvements et de diagnostiquer d'éventuels troubles moteurs au cours du sommeil (ou parasomnies) tels que le somnambulisme.

Figure 1 : Montage pour évaluation du sommeil : examen initial (1A) et approfondi (1B) du sommeil. Capture d'écran du logiciel d'acquisition de donnée SOMNOmedics pour les différents montages.

1A : Examen initial du sommeil



1B : Examen approfondi du sommeil



La comparaison de la figure 1B à la 1A place en évidence la complexité du montage EEG (20 dérivations EEG) est plus importante lors d'examens approfondis par rapport à ceux initiaux (10 dérivations EEG). La forte augmentation du nombre d'électrodes sur le scalp du participant permet une investigation plus approfondie de l'activité électrique cérébrale.

1.2.1.2 QUESTIONNAIRES

Les questionnaires sont un moyen d'explorer le sommeil des individus, en obtenant des informations subjectives sur leurs troubles de sommeil, leurs habitudes, et contextes relatifs au sommeil (42). L'index de sévérité de l'insomnie (ISI) est un questionnaire d'auto-évaluation à 7 items permettant d'évaluer la sévérité de l'insomnie et ses répercussions sur le fonctionnement diurne : satisfaction, perturbation, inquiétude. Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 4, et le score total du test varie entre 0 et 28 : plus le score est élevé, plus l'insomnie est sévère. Cet outil est reconnu comme un test efficace de dépistage de l'insomnie ou de l'étude des traitements de l'insomnie (48). Par ailleurs, son utilisation comme moyen exploratoire du sommeil dans une population adulte et chez la personne âgée a été validée (49). L'index de la qualité de sommeil de Pittsburgh (PSQI) est un questionnaire d'auto-évaluation de la qualité du sommeil. Il se compose de 19 questions regroupées en 7 composantes, et renseigne sur les habitudes de sommeil, les difficultés à l'initier et à le maintenir, et les conséquences sur le fonctionnement diurne. Le score total varie de 0 à 21 : plus le score est élevé, plus la qualité du sommeil sera mauvaise (50).

1.2.1.3 AGENDA DE SOMMEIL

L'utilisation d'un agenda de sommeil est considérée comme un outil de référence dans l'étude subjective du sommeil (42). Les participants rapportent quotidiennement des informations sur leur sommeil, ainsi il est possible d'estimer les horaires, la qualité et le contexte habitudes du sommeil chez les participants sur une durée de plusieurs semaines. Il est ainsi possible d'estimer la fréquence des symptômes d'insomnie sur une longue période. De plus, son utilisation a été validée aussi bien sur une population d'adultes que chez la personne âgée (51).

1.2.1.4 ACTIGRAPHIE

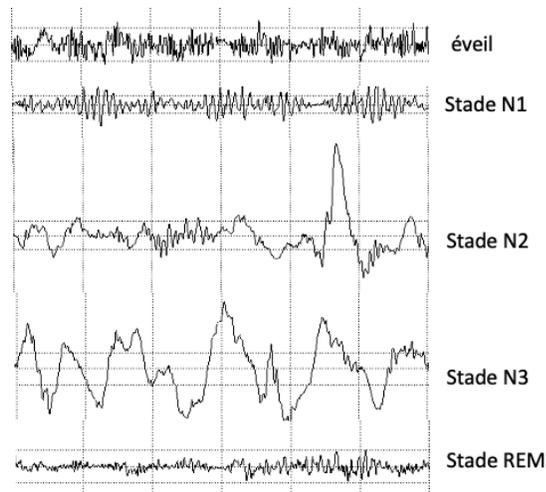
L'actigraphie permet de capter les mouvements du corps, ainsi que la lumière ambiante grâce à un dispositif de montre-bracelet (42). Il est ainsi possible d'estimer à domicile les périodes de veille et de sommeil pendant de longues périodes. Autrement dit, ce dispositif est un indicateur de la quantité du sommeil ou permet d'estimer sa période, plus qu'un moyen de qualifier ou estimer la profondeur du sommeil (52). Sa validité a été évaluée dans une population adulte et âgée saine (53) mais plus rarement dans des populations insomniaques (54).

1.2.2 CHANGEMENTS DE L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL AU COURS DU VIEILLISSEMENT NORMAL

1.2.2.1 MACROSTRUCTURE DU SOMMEIL

L'électroencéphalographie est une méthode d'exploration du sommeil qui permet d'enregistrer les ondes cérébrales, c'est-à-dire de capturer la somme de l'activité électrique des neurones du cortex cérébral. L'étude du rythme des ondes cérébrales permet de distinguer plusieurs stades du sommeil. Le sommeil paradoxal (REM *rapid eye movement*) est ainsi discriminé du sommeil lent Non-REM (NREM), qui se divise avec les stades N1 et N2 de sommeil léger, et le stade N3 de sommeil profond (44). Cette différenciation notable est présentée sur la figure 2 ci-dessous.

Figure 2 : Visualisation des rythmes cérébraux correspondant à chaque stade de sommeil sur un tracé EEG. De l'endormissement jusqu'au stade N3 (sommeil profond) : l'amplitude des ondes cérébrales augmente et leur fréquence spectrale diminue.



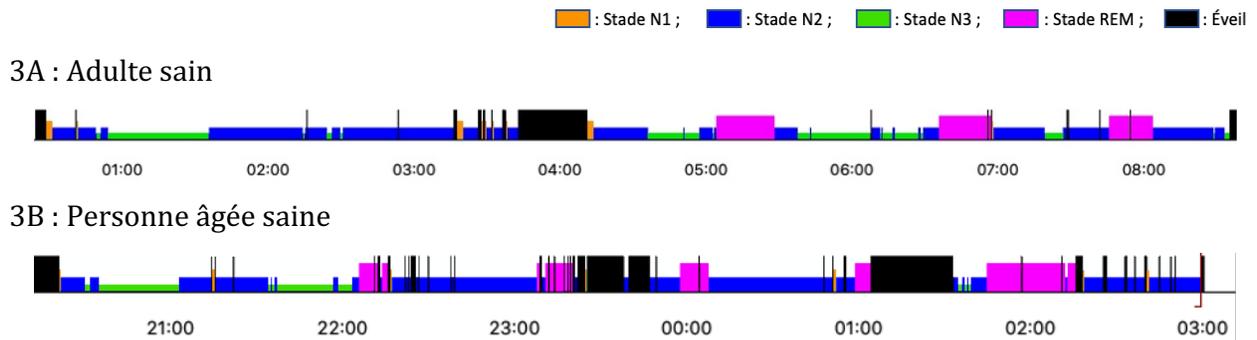
Le sommeil correspond à une succession de 5 à 6 cycles de 90 minutes environ, chaque cycle étant composé d'une alternance entre sommeil NREM et sommeil paradoxal (55). Les différentes phases de veille et de sommeil durant la nuit peuvent être visualisées sur un hypnogramme comme illustré dans la figure 3 (page 22). L'hypnogramme est en effet une représentation graphique qui permet de visualiser les cycles du sommeil au cours de la nuit. Le sommeil est sous la régulation de deux processus : le rythme circadien et le processus homéostatique. Le rythme circadien est synchronisé par le cycle jour/nuit via le noyau

suprachiasmatique sensible à la lumière (56). Le processus homéostatique est lié aux besoins de sommeil : la pression de sommeil augmente pendant l'éveil et décroît pendant le sommeil (57).

Il est reconnu que le TST diminue progressivement avec l'âge. Une étude a davantage caractérisé cette tendance et montre que le TST diminue de façon linéaire avec l'âge, d'environ 10 minutes par décennie chez les hommes et de 8 minutes chez les femmes (58). De plus, ces études dévoilent qu'à partir de 60 ans, cette diminution du TST atteint un stade de plateau (59), et que cette tendance est plus importante chez les femmes que chez les hommes (60). La latence du sommeil (SOL) augmente également avec l'âge (60). Exprimé en minute, le SOL est défini comme le temps qui s'écoule entre le moment où le participant éteint la lumière et le moment où il s'endort. La plupart des études sur le sujet établissent que cette augmentation se fait de manière régulière à partir de 50 ans (59-61). La capacité à maintenir le sommeil diminue avec l'âge, similairement au TST, d'environ 10 minutes par décennie pour atteindre un plateau et rester inchangée à partir de 60 ans (60). Les paramètres qui le montrent sont l'augmentation de l'indice de micro-éveil et du temps d'éveil après le début du sommeil (WASO). Le WASO, exprimé en minute, est le temps passé éveillé après le début du sommeil. Ce paramètre reflète la fragmentation du sommeil (59, 60). Les micro-éveils sont caractérisés par un changement brusque de l'activité des ondes cérébrales, sans pour autant induire l'éveil. Une augmentation de la fréquence des ondes sur l'EEG, associée à une diminution de leurs amplitudes, est constatée sur une durée variant de quelques secondes à une dizaine (62). Si la durée du micro-éveil dépasse 15 secondes, alors il est considéré comme un réveil. L'indice de micro-éveil se définit comme le nombre de micro-éveil par heure. Lorsqu'il est important, la fragmentation du sommeil augmente, et son maintien s'affaiblit.

L'architecture des stades du sommeil est aussi modifiée au cours du vieillissement. Les proportions des stades N1 et N2 augmentent avec l'âge (58), tandis que les stades REM et N3 diminuent (63). Il existe des différences entre les sexes dans ces changements : chez les hommes le sommeil profond diminue davantage avec l'âge que chez les femmes (64).

Figure 3 : Hypnogramme d'un adulte (30 ans) (3A) et d'une personne âgée (3B) en l'absence de trouble d'insomnie et de médication.



Il est observé chez la personne âgée comparée à l'adulte, notamment sur la figure 3, que la proportion des stades N3 (vert) en début de nuit et REM (rose) en fin de nuit diminuent, au dépend du stade N2 (bleu) qui augmente. Une fragmentation plus importante du sommeil est aussi constatée chez la personne âgée, avec des périodes d'éveils (noir) plus fréquentes en période nocturne. Ces figures illustrent les changements de l'architecture du sommeil au cours du vieillissement.

1.2.2.2 MICROSTRUCTURE DU SOMMEIL

Il est possible de caractériser davantage ces changements dans l'architecture du sommeil par l'étude d'évènements oscillatoires spécifiques : les fuseaux de sommeil (65). Ils constituent en effet des signatures électrophysiologiques visibles sur un tracé EEG. Les fuseaux de sommeil sont des oscillations transitoires d'une durée de 0,5 à 3 secondes, détectables sur un tracé EEG dans la bande spectrale sigma (11 à 16Hz) (65). Ils prédominent au stade N2, et sont aussi retrouvés au stade N3 du sommeil NREM. Une visualisation des fuseaux de sommeil est fournie en figure 4 (page 24). Leurs origines exactes soulèvent encore des questionnements. Le consensus affirme toutefois qu'ils sont générés dans le thalamus, à la suite de l'interaction des neurones réticulaires du thalamus sur les neurones thalamo-corticaux (44, 66).

La littérature montre que le nombre et la durée des fuseaux de sommeil augmentent suite à un nouvel apprentissage, et que les fuseaux de sommeil sont corrélés positivement à l'amélioration des performances (67). Par ailleurs, il est suggéré que les fuseaux de sommeil sont aussi corrélés avec les capacités intellectuelles (67). Enfin, une étude a constaté que les fuseaux de sommeil étaient impliqués dans le processus de consolidation de la mémoire procédurale et

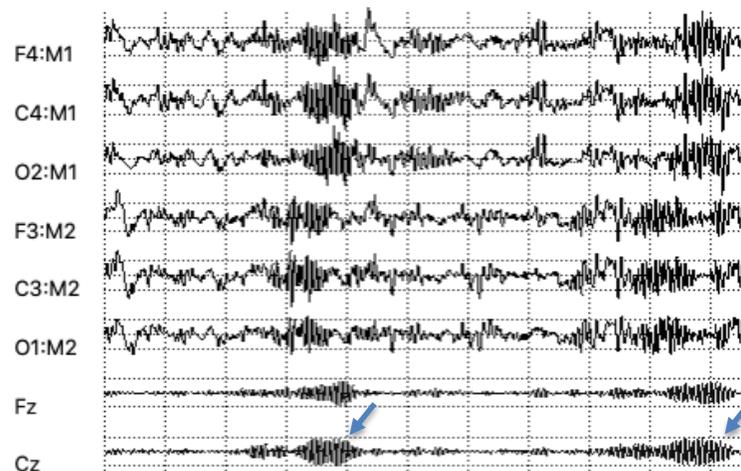
déclarative (68). Une étude publiée en 2019 a confirmé le rôle des fuseaux de sommeil comme marqueurs du fonctionnement cognitif chez la personne âgée (69).

De plus, la littérature montre que les fuseaux de sommeil assurent un rôle dans le maintien du sommeil. En effet, ils protègent le sommeil des stimulations auditives : une étude a montré qu'un son émis pendant le sommeil NREM n'était pas détecté par le cortex auditif s'il était émis en même temps qu'un fuseau de sommeil (70). Il a été montré que les fuseaux de sommeil bloquent l'afférence des informations nerveuses auditives au niveau du thalamus (71). Dans cette continuité, une étude a montré que les individus avec une densité de fuseaux de sommeil faible avaient un sommeil plus facilement perturbé par des stimulations auditives externes (72).

L'ensemble de ces informations suggère que les fuseaux de sommeil reflètent l'état du fonctionnement cognitif et à un rôle de protection du sommeil. Il apparaît alors intéressant d'étudier la microarchitecture du sommeil, plus particulièrement les fuseaux de sommeil chez la personne âgée insomniaque pour évaluer l'effet de la thérapie cognitivo-comportementale pour insomnie (TCC-I) combiné au sevrage de BZD et apparentés sur ces capacités. La TCC-I est une intervention psychologique qui a pour objectif de lutter contre l'insomnie, comme expliqué à la section 3, sous-section 2 : la thérapie cognitivo-comportementale pour insomnie (page 31).

Une étude a examiné l'effet de l'âge sur les changements de la microstructure du sommeil : il a été montré que la densité des fuseaux de sommeil rapides, et des ondes lentes diminuent au cours du vieillissement (73). La détection automatique, et visuelle des fuseaux de sommeil a montré aussi que leurs nombres et leurs puissances spectrales diminuaient au cours du vieillissement (74). L'amplitude et la densité des fuseaux de sommeil diminuent également avec le vieillissement, de façon plus importante au niveau des dérivations frontales, dans le sens d'une détérioration cognitive globale (69). La durée des fuseaux de sommeil diminue aussi, de façon plus importante au niveau postérieur du cortex (75-77). Il n'existe cependant que peu d'études cherchant à caractériser avec précision les changements dans les paramètres des fuseaux de sommeil. De plus, leurs résultats s'avèrent parfois contradictoires : la fréquence des fuseaux de sommeil semble inchangée (75) ou a tendance à augmenter avec l'âge (78), en lien avec une altération des fonctions exécutives (69, 79).

Figure 4 : Visualisation des fuseaux de sommeil sur un tracé EEG au stade N2 chez la personne âgée. Les fuseaux de sommeil (fléchés) sont visibles sur les canaux Fz et Cz filtrés à 11 à 16Hz.



1.2.3 CHANGEMENTS DE L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL INDUIT PAR L'INSOMNIE CHRONIQUE

La littérature permet de caractériser avec précision les changements de la macroarchitecture du sommeil induits par l'insomnie chronique chez l'adulte. Une méta-analyse à partir de 23 études polysomnographiques a montré que l'insomnie chronique modifiait l'architecture du sommeil, notamment dans la durée des stades du sommeil. Il apparaît que le pourcentage des stades N3 et REM est moins important chez les adultes insomniaques, comparé aux adultes sains (80). En ce qui concerne la personne âgée (60 ans et plus) : une étude a comparé l'architecture du sommeil d'une population âgée saine et celle d'une population âgée insomniaque à partir de données PSG. Il a été montré que les insomniaques comparés aux personnes âgées saines ont un TST, une efficacité de sommeil (SE), et des stades N3 et REM significativement plus faibles, et à l'inverse un WASO, SOL, et un stade N2 significativement plus important (81). L'efficacité de sommeil, exprimée en pourcentage, est obtenue par le ratio du temps de sommeil total sur le temps passé au lit. Par ailleurs, il a été observé dans cette même population âgée insomniaque une SE auto-rapportée à travers un agenda de sommeil significativement inférieure à celle des individus âgés sains.

Une revue de littérature publiée en 2016 a examiné la microarchitecture du sommeil, plus spécifiquement l'activité des fuseaux de sommeil chez l'adulte et a constaté que la littérature ne permettait pas de caractériser avec précision les différences dans l'activité des fuseaux de sommeil entre des adultes sains et insomniaques (82). Dans cette continuité, les résultats des études ayant caractérisées l'activité des fuseaux de sommeil chez la personne âgée insomniaque

et saine ne s'accordent pas. En effet, une étude a caractérisé la microarchitecture du sommeil dans une population âgée saine et une population âgée insomniaque, plus particulièrement la puissance spectrale des ondes sigma par analyse de données PSG (83). Il n'a pas été constaté de différences entre ces deux populations. Cependant, une autre étude a montré une augmentation de la puissance spectrale des ondes sigma durant le sommeil NREM, associée à une réduction de celle des ondes delta chez la personne âgée insomniaque, comparé à une population âgée saine (84). Il apparaît alors intéressant d'étudier davantage la microarchitecture du sommeil chez les individus insomniaques, plus particulièrement chez la personne âgée à travers l'activité des fuseaux de sommeil.

1.3 TRAITEMENT DE L'INSOMNIE

1.3.1 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Afin de répondre aux plaintes des insomniaques, les traitements qui leur sont administrés ont pour objectif principal d'augmenter la qualité et la quantité de leur sommeil.

1.3.1.1 LES BENZODIAZEPINES (BZD) ET APPARENTES (BZRA)

Cette classe de médicaments est la plus prescrite pour traiter les troubles du sommeil, et plus particulièrement l'insomnie (85). Une étude publiée en 2009 rapporte qu'au Canada, la prévalence de l'utilisation des BZD est de 3,3% pour traiter majoritairement l'insomnie (70%), mais aussi l'anxiété (environ 36%) et la dépression (environ 28%). Plus de 80% des individus en consomment depuis plus d'un an (86). Presque un quart des personnes âgées canadiennes consomme de façon chronique des benzodiazépines, c'est à dire au moins 3 fois par semaine depuis 4 mois ou plus (87, 88).

Les BZD sont des agonistes des récepteurs GABAergiques de type A ou récepteur GABA_A : en se fixant entre les sous-unités alpha et gamma de ce récepteur ionotrope, les BZD modifient sa conformation, augmentant sa fréquence d'ouverture et sa perméabilité en ion chlore Cl⁻ (89). Ainsi, la membrane cellulaire s'hyperpolarise et le neurone devient moins excitable. Toutefois, ces molécules n'activent pas le récepteur GABA_A ; elles ne font que renforcer l'activité naturelle du récepteur canal chlore GABA-dépendant. Les BZD renforcent ainsi les effets du GABA (acide gamma-aminobutyrique), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (89). Les propriétés actives de ces molécules sont ainsi les suivantes : anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsives et myorelaxantes (sur les muscles squelettiques) (90). Elles sont donc prescrites pour un large éventail d'indications thérapeutiques (91). Les BZD sont différenciables en deux classes selon leurs durées d'action : les molécules à durée d'action longues, de plus de 24h (diazépam, clonazépam), et celles avec une durée de vie courte, de moins de 24h (oxazépam, lorazépam, témazépam) (92).

Une autre classe de médicaments apparentés est distinguée des BZD : les Z-médicaments, ou agonistes des récepteurs des benzodiazépines (BZRA), comme le zopiclone ou le zolpidem (92). Bien qu'elles ne soient pas des BZD, ayant une structure moléculaire très différente, elles partagent des effets similaires et leurs actions, plus sélectives, les conduisent à traiter l'anxiété spécifiquement. Toutefois, les BZRA sont aussi fortement utilisées pour traiter l'insomnie, le mécanisme d'action et les effets secondaires de ses médicaments sont similaires

aux BZD (92). La découverte de ces molécules dans les années 60 est considérée majeure, en raison des aspects sécuritaires des BZRA, permettant le remplacement d'autres molécules avec un indice thérapeutique faible comme les barbituriques (93). L'index thérapeutique est défini comme le rapport entre la quantité d'une substance provoquant la mort chez 50% des individus, et la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50% des individus. Ainsi, plus une molécule a un indice thérapeutique faible, plus elle est dangereuse. Les BZD et BZRA ont un indice thérapeutique très élevé, le plus élevé des médicaments psychotropes (94). Autrement dit, ces médicaments sont peu toxiques : la dose thérapeutique est beaucoup plus faible que la dose provoquant une intoxication mortelle. Cependant, il est observé l'apparition d'effets secondaires aux doses thérapeutiques administrées (94).

1.3.1.2 RISQUES ET EFFETS SECONDAIRES CHEZ LA PERSONNE AGÉE

La consommation de BZD et apparentés s'accompagne néanmoins d'effets secondaires présentant des risques pour leurs consommateurs. Ces risques sont multiples et incluent : troubles cognitifs, incoordinations et faiblesses motrices, sédations diurnes résiduelles, vertiges pouvant conduire à des chutes, des déficiences des performances psychomotrices et mentales, ainsi qu'une dépendance (43). Ces risques sont de plus exacerbés lorsqu'ils sont consommés de façon inadéquate tels qu'un mésusage, une surconsommation, des interactions néfastes avec d'autres médicaments. La mortalité se trouve augmentée avec une consommation chronique de BZD (95). Il est maintenant reconnu que les BZRA possèdent une gravité dans les effets indésirables moins sévères que les BZD, ce qui est explicable par leur demi-vie plus courte. Bien que les BZD à demi-vie longue soit plus spécifiquement prescrit pour lutter contre l'anxiété, ils sont également largement prescrits pour lutter contre l'insomnie (96). Bien que l'assuétude des BZD soit reconnue depuis longtemps, une augmentation de l'utilisation chronique de ces médicaments est constatée. D'après une étude publiée en 2015, la part de l'usage chronique des BZD représente 30 à 40% des prescriptions de BZD. De plus, cette consommation est plus fréquente chez la personne âgée (97). Une étude publiée en 2012 montre que dans la province du Québec, près de 30% des personnes âgées consommaient des BZD quotidiennement depuis 6 mois en moyenne (98).

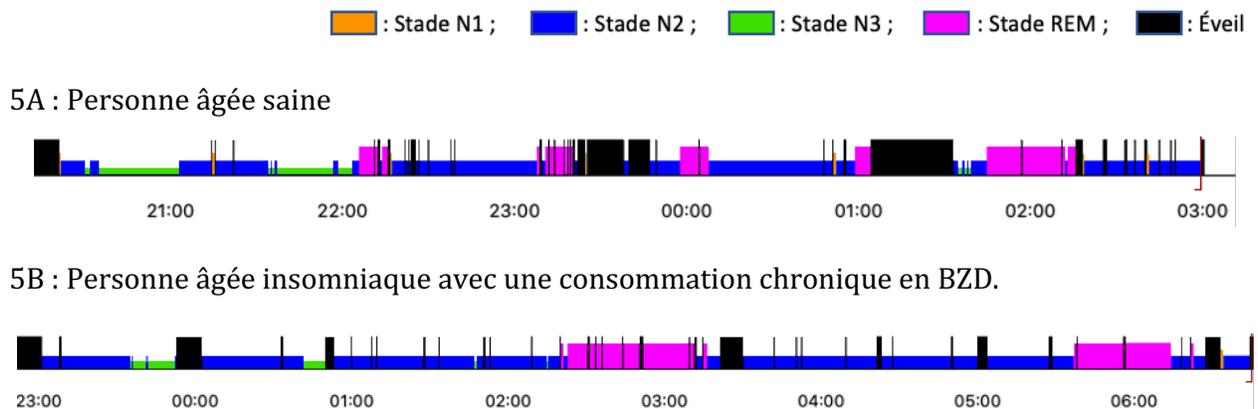
L'usage chronique de BZD dans cette population âgée est cependant critiqué. En effet, la Société américaine de gériatrie recommande d'éviter tout particulièrement sa consommation dans cette population (99). L'effet d'un médicament sur l'organisme évolue au cours du

vieillesse, notamment les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Chez la personne âgée, la sensibilité des récepteurs GABA_A est augmentée, tout comme la demi-vie des BZD ou apparentés. Cette évolution s'explique par une diminution de la capacité à éliminer une substance ingérée (clairance) chez la personne âgée ; mais aussi par une augmentation du volume de distribution dans le vieillissement, liée à celle de la masse grasse au dépend de la masse musculaire (100). Il existe ainsi au cours du vieillissement un effet de surdosage des BZD ou apparentés qui augmente la sédation chez la personne âgée, et l'isole socialement davantage. Une conséquence majeure de cet effet de surdosage est l'augmentation du risque de chutes avec fracture de la hanche (101). Ce type d'accident est très menaçant pour la personne âgée à cause des complications qui en découlent, pouvant conduire au décès (102). La prescription inappropriée de BZD et apparentés dans cette population peut être définie en utilisant les critères de Beers. Beers et al. proposent des critères permettant d'identifier les prescriptions inappropriées pour les patients âgés de 65 ans et plus. Ils recommandent d'éviter les prescriptions de BZD pour l'insomnie pour une durée de plus de 90 jours, (103) ce que d'autres études soutiennent (104). Il apparaît que la consommation de BZD chez les personnes âgées est courante malgré les preuves de nombreux risques potentiels (91).

1.3.1.3. CHANGEMENTS DE L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL INDUITS PAR LA CONSOMMATION CHRONIQUE DE BZD

La littérature montre que chez l'adulte, l'architecture du sommeil est modifiée par une consommation chronique en BZD. Ces changements sont multiples : augmentation du pourcentage des stades N1 et N2, du nombre de fuseaux du sommeil, et de la puissance spectrale des ondes bêta. Il a été observé à l'inverse une diminution de l'activité des ondes lentes (105, 106). Ces changements ont aussi été constatés chez la personne âgée, après une consommation chronique en BZD : augmentation du nombre de fuseaux du sommeil, réduction du stade N3 et de l'activité des ondes lentes, telle qu'observable sur la comparaison d'hypnogrammes de la figure 5 ci-dessous, page 29 (83).

Figure 5 : Hypnogramme d'une personne âgée saine (5A) et d'une personne âgée (5B) avec un trouble d'insomnie chronique et une consommation chronique en BZD.



Avec une consommation chronique en BZD, une nette augmentation de l'apparition du stade N2 (bleu) au dépend du stade N3 (vert) et du stade REM ; bien que peu visible (rose) est constatée. Cette observation se déduit de la comparaison des hypnogrammes de personnes âgées saines, et insomniacques consommant chroniquement des BZD.

Une étude publiée en 2017 a examiné l'effet des changements de la microarchitecture du sommeil dans une population de 20 adultes de 49.1 ans en moyenne souffrant d'insomnie chronique, et consommant des BZD et apparentés de façon chronique (105). Il a été montré que la consommation de BZD induit une modification légère de la macroarchitecture du sommeil : augmentation du pourcentage du stade N1, et de la latence au REM. Cependant, des changements plus importants de la microarchitecture ont été montrés : la puissance relative des ondes delta a fortement diminuée, accompagnée d'une augmentation de la puissance sigma. Cependant, la dose équivalente en diazépam consommée quotidiennement par les participants était de 223.9 mg, correspondant à un état d'abus sévère de BZD et apparentés. Par comparaison, la dose équivalente en diazépam consommée quotidiennement dans notre projet est de 9.62 mg avant le sevrage. Dans cette continuité, il est possible d'affirmer qu'une consommation chronique en BZD et apparentés modifie l'architecture du sommeil, plus particulièrement la microarchitecture.

1.3.1.4 SEVRAGE DE BZD

Il est actuellement connu que la diminution, et même l'arrêt, de la consommation chronique de BZD ou apparentés a pour conséquence une amélioration des capacités aussi bien physiques, psychologiques que cognitives chez la personne âgée (107). Une étude publiée en

2019 montre que la fatigue diurne et le stress diminuaient après un sevrage de BZD chez la personne âgée insomniaque. Après sevrage, leurs endormissements et leurs satisfactions par rapport à leurs vies, et vis-à-vis de leurs santés s'améliorent (108). Il semble cependant que ces habitudes de consommation soient particulièrement difficiles à modifier chez la personne âgée. Une étude danoise montre ainsi que les populations âgées ont plus de difficulté à réussir un sevrage de BZD que les populations plus jeunes. Ce phénomène est mis en évidence en comparant l'efficacité de ces deux types de population à limiter leur propre consommation de BZD, évaluée selon des règles simples : l'absence de prescription de BZD réalisée directement par téléphone, l'obtention d'une prescription de BZD uniquement après consultation personnelle, la limitation de la durée de toute prescription à 1 mois (109).

Ce constat peut s'expliquer par un phénomène de dépendance qui complexifie le sevrage (110). De plus, la littérature rapporte l'apparition d'une insomnie de rebond chez les participants insomniaques suite à un sevrage de BZD et apparentés. L'utilisation de BZD et BZRA à demi-vie courte semble favoriser l'apparition d'insomnie de rebond, par rapport aux BZD avec une demi-vie longue (111, 112). Il est aussi constaté l'apparition de symptômes cliniques induits par le sevrage ; tels que des maux de tête, des vertiges, des tremblements, des hallucinations, des fatigues physiques (113). Ces signes cliniques sont susceptibles de démotiver la personne âgée à poursuivre son sevrage. Les raisons évoquées ci-dessus indiquent qu'un sevrage de BZD de la personne âgée doit donc être accompagné par un professionnel de santé. La diminution progressive de la consommation de BZD est préconisée, afin d'éviter l'apparition soudaine de symptômes de sevrage provoqués par un arrêt brutal de ces médicaments. De plus, le sevrage doit être adapté au type de BZD. En effet, ces symptômes de sevrage peuvent apparaître rapidement s'ils ont une demi-vie courte, ou avec une latence plus importante pour ceux avec une demi-vie longue (100). Le sevrage chez la personne âgée est donc étalé sur une période de 16 semaines, ce qui permet également de mobiliser les efforts de la personne en sevrage sur une période déterminée et l'impliquer activement dans ce sens (114).

1.3.1.5 AUTRES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

La mélatonine, ses agonistes (ramelteon) et apparentés sont utilisés pour traiter des troubles du rythme circadien comme le décalage horaire. Cette hormone produite naturellement par l'épiphyse agit sur le noyau supra-chiasmatic, favorisant notamment l'endormissement (115). Son utilisation pour traiter l'insomnie n'a cependant pas prouvé son efficacité. Les antagonistes

des récepteurs de l'orexine, ou hypocretine (suvorexant) sont utilisés pour favoriser le sommeil. En se liant aux récepteurs de l'orexine, ces antagonistes inhibent l'éveil et accentuent la transition veille-sommeil (116). La découverte récente de ces molécules a grandement encouragé la recherche axée sur le traitement de la narcolepsie mais aussi de l'insomnie.

D'autres molécules sont aussi prescrites pour lutter contre les troubles de l'insomnie, mais ne respectent pas à proprement parler leurs indications premières. La prescription d'antidépresseurs tricyclique (doxépine) pour lutter contre l'insomnie a augmenté ces dernières années. Bien qu'il ne soit pas prouvé que leur usage puisse s'avérer bénéfique pour traiter l'insomnie chronique, ils sont utilisés pour traiter les cas aigus ; et plus particulièrement sur les paramètres subjectifs de maintien et de fragmentation du sommeil chez les personnes âgées (117, 118). Cette classe de médicaments induit aussi beaucoup d'effets indésirables et le rapport bénéfice-risque quant à son usage mérite encore d'être étudié, plus particulièrement sur un usage à long terme. Il fut mentionné précédemment que l'insomnie s'associe souvent à la dépression. Cependant, la pathophysiologie de l'insomnie associée à la dépression est différente de celle de la dépression seule. Il se révèle donc nécessaire d'ajuster la stratégie thérapeutique pour éviter de nuire davantage aux insomniaques (37).

D'autres médicaments, en vente libre ou délivrés sur ordonnance, sont utilisés pour leurs propriétés sédatives. Ils incluent notamment certains médicaments de la famille des barbituriques (phénobarbital), des antihistaminiques (diphénhydramine) – malgré la sensibilité accrue de la personne âgée à leurs effets secondaires – ou des antipsychotiques (quétiapine, olanzépine) - qui améliorent le temps de sommeil total, le sommeil lent et la qualité subjective du sommeil (119-121). Aucune étude ne prouve réellement leur efficacité pour un traitement efficace au long terme de l'insomnie chronique et leur consommation est déconseillée en raison de leurs effets secondaires et leurs mauvais usages.

1.3.2 TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

1.3.2.1 LA THERAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE POUR INSOMNIE

La thérapie cognitivo-comportementale pour insomnie (TCC-I) est le traitement non pharmacologique de première ligne pour lutter contre l'insomnie chez l'adulte (122). Cette thérapie résulte d'une combinaison d'interventions menée par un psychologue qui a pour objectifs de rétablir le rythme circadien de veille-sommeil et de rectifier certaines mauvaises

croyances et comportements néfastes pour le sommeil. Cette combinaison vise aussi à diminuer l'activation physiologique et à renforcer les bons comportements pour lutter contre l'insomnie (123). Ces principales interventions sont la restriction de sommeil (du temps passé au lit), le contrôle des stimuli, la promotion d'une bonne hygiène du sommeil, une intervention de relaxation et la correction de l'aspect cognitif dysfonctionnel (122). Elles s'adressent donc aux facteurs de maintien de l'insomnie.

La restriction du sommeil a pour objectif de limiter le temps passé au lit la nuit de façon stricte et à horaire régulier (122). Restreindre le temps passé au lit permet d'agir sur le mécanisme homéostatique en augmentant la pression de sommeil pour qu'elle soit maximale au moment du coucher afin de faciliter l'endormissement et de maintenir le sommeil (124). Maintenir une heure de réveil constante a pour conséquence de réajuster l'horloge biologique (circadienne) en la resynchronisant (125).

Reconnue comme la première intervention de lutte contre l'insomnie, la thérapie par contrôle des stimuli, décrite par Bootzin, se focalise sur le comportement des individus insomniaques (126). Par conditionnement, ces individus associent le sommeil, la chambre et l'heure de coucher à des signaux de stress et d'anxiété qui les conduisent à appréhender leur coucher. Ce conditionnement se trouve renforcé par leurs mauvaises croyances sur le sommeil, responsables du maintien des troubles d'insomnie. L'objectif de cette thérapie est de réassocier le moment du coucher et l'environnement de sommeil au sommeil lui-même, au lieu des frustrations liées à l'insomnie (126). Ces instructions sont simples : aller au lit seulement en cas de sommeil (et non en cas de fatigue), uniquement pour dormir (à l'exception des activités sexuelles), éviter les siestes en journée, maintenir une heure de réveil constante et ne pas rester dans son lit si l'on ne s'endort/rendort pas après 30 minutes (126).

Les techniques de relaxation ont pour objectif de réduire l'excitation aussi bien physique que cognitive, en pratiquant par exemple la relaxation musculaire progressive (127). Pour être efficace, cette technique nécessite un entraînement volontaire et bénéfique, non pas de l'induction du sommeil en lui-même, mais de la réduction de l'état d'hyperactivité qui maintient l'insomnie. Une autre technique associée est la méditation en pleine conscience, où l'individu insomniaque développe objectivement une meilleure compréhension et acceptation de son insomnie. Il a été mis en évidence que cette technique permet de potentialiser l'efficacité de la TCC-I (127).

Enfin, la thérapie cognitive a de multiples objectifs (122). Elle cherche à développer chez les individus insomniaques une certaine tolérance face aux impacts négatifs de l'insomnie. Elle

permet également d'expliquer que l'induction du sommeil est indépendante de la volonté, en ce sens qu'il est vain de forcer l'endormissement avec des ruminations excessives. La thérapie cognitive a également pour but d'aider les insomniaques à éviter d'accorder trop d'importance au sommeil dans la limite de l'obsession. Elle permet ainsi d'éviter d'amplifier ou exagérer les conséquences de l'insomnie. En somme, cette thérapie permet la formulation d'attentes réalistes en termes de sommeil et l'acceptation du manque de contrôle sur certains facteurs inhérents à l'insomnie. Elle est très subjective au ressenti du patient et va déconstruire de cette façon ses perceptions erronées, sa surveillance et attention sélective autour de l'insomnie et ses conséquences (128).

Le volet éducatif de la TCC-I permet aux individus insomniaques de bénéficier de recommandations sur les bonnes pratiques de leurs modes de vie permettant de diminuer les facteurs aggravant l'insomnie. Il est ainsi conseillé d'éviter les stimulants (caféine, théine, nicotine, chocolat) plusieurs heures avant le coucher, et l'alcool avant l'heure du coucher et de maintenir une heure de coucher et de réveil fixe au cours de la semaine (129). Une routine d'activité physique est recommandée en fin de journée ou début de soirée, tout autant que le maintien d'un environnement calme et paisible dans la chambre à coucher (129). Enfin, il est suggéré de ne pas utiliser d'appareils électroniques avant de se coucher, et encore moins dans le lit pour éviter l'arrivée de facteurs stressants et excitants (129).

Une méta-analyse réalisée sur 21 articles, publiée en 2002 a examiné l'efficacité à court terme d'un traitement aux BZD et apparentés, et de la TCC-I comme traitement de l'insomnie chronique sur 470 participants de 47.2 ans en moyenne (130). Il a été observé que la TCC-I est tout aussi efficace pour lutter contre l'insomnie chronique qu'un traitement aux BZD et apparentés. Cependant, il a été observé que la TCC-I a une meilleure efficacité pour améliorer les problèmes d'initiation au sommeil : le SOL diminue davantage avec la TCC-I qu'avec un traitement aux BZD et apparentés.

Une méta-analyse réalisée sur 59 articles, publiée en 1994 a examiné l'efficacité au long terme (6 mois après sevrage) de traitements psychologiques (incluant toutes les composantes de la TCC-I) sur 2 102 participants de 44.2 ans en moyenne souffrant d'insomnie chronique (131). Il a été observé que l'effet de traitements psychologiques est maintenu dans le temps. La latence à l'endormissement est réduite, le sommeil est moins fragmenté même 6 mois après les différentes interventions psychologiques. Une étude publiée en 2014 a évalué l'efficacité de la TCC-I sur 188 insomniaques de 47.4 ans en moyenne : il a été montré un taux de réponse au

traitement d'environ 65%, et un taux de rémission d'environ 40% (132). Compte tenu de l'efficacité au long terme de la thérapie pour lutter contre l'insomnie et de son faible coût par rapport à un traitement médicamenteux, la TCC-I apparaît comme le traitement de première ligne pour lutter contre l'insomnie chronique.

Dans une population âgée souffrant d'insomnie chronique, il a été établi que les approches psychologiques incluant des composantes comportementales doivent être privilégiées, afin d'atténuer les facteurs de maintien de l'insomnie (133). De plus, une étude publiée en 2004 a évalué l'efficacité d'un sevrage de BZD et apparentés, de la TCC-I et de ces deux interventions combinées, sur l'arrêt de la consommation chronique de BZD et apparentés dans une population de personnes âgées souffrant d'insomnie chronique (134). Après intervention, la réduction de la consommation en BZD et apparentés la plus importante a été constatée dans le groupe de participants ayant réalisé simultanément le sevrage et la TCC-I. Il a aussi été montré que l'effet combiné de ces deux interventions sur cette population était maintenu 3 et 12 mois après intervention (134). Dans cette continuité, il apparaît que la TCC-I, combinée à un sevrage de BZD et apparentés, permet de réduire durablement la consommation en BZD et apparentés chez la personne âgée, en plus de réduire les symptômes d'insomnie chronique.

1.3.2.2 CHANGEMENTS DE L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL APRES UNE TCC-I

Une étude publiée en 2004 s'est intéressée aux changements de l'architecture du sommeil après une TCC-I. Elle permet le constat que le sommeil est moins fragmenté, et mieux maintenu, par l'observation qu'une TCC-I permet l'augmentation du TST et de l'efficacité de sommeil, et la diminution du WASO et du SOL, à partir de données PSG et d'agendas de sommeil (135). De plus, il a été montré une diminution du stade N2 (%), une diminution de l'activité dans la fréquence sigma et une augmentation du stade N3 (%) (135). Une étude publiée en 2010 a montré, dans une population d'adultes insomniaques (âge moyen de 54.9 ans), qu'une faible puissance delta sur l'EEG dans le premier cycle du sommeil NREM prédisait une meilleure réponse à la TCC-I (136). Cependant, les fuseaux de sommeil n'ont pas été spécifiquement étudiés dans la fréquence des ondes sigma sur une population d'individus âgés (135) (136). Il apparaît que la littérature ne permet pas de caractériser avec précision l'effet de la TCC-I sur la microarchitecture du sommeil. Dans cette continuité, il apparaît intéressant de caractériser davantage l'effet de la TCC-I, et l'effet de la thérapie combinée à un sevrage de BZD et apparentés

sur les fuseaux de sommeil dans une population de personnes âgées souffrant d'insomnie chronique.

1.3.2.3 AUTRES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Certains produits naturels sont utilisés pour lutter contre l'insomnie. La valériane est le plus couramment utilisée pour initier le sommeil mais est déconseillée comme seul traitement pour traiter l'insomnie chez l'adulte par le guide pratique clinique de l'Association américaine de médecine du sommeil (137). La camomille est aussi couramment utilisée pour sa propriété anxiolytique. Le L-tryptophane, acide aminé endogène est aussi utilisé pour initier le sommeil du fait qu'il soit un précurseur de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans le cycle veille-sommeil. Sa consommation peut être dangereuse s'il y a des interactions médicamenteuses avec des substances sérotoninergiques comme les antidépresseurs, susceptibles de potentialiser son effet. Son utilisation n'est pas recommandée pour les traitements de l'insomnie par manque de preuve de son efficacité chez l'adulte (137). L'acupuncture utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise permet de soulager certains patients insomniaques souffrant pour la plupart de douleurs chroniques. Il n'existe pas actuellement de preuve concrète de son efficacité pour traiter l'insomnie (138). Enfin, il est clair que la lumière module notre sommeil puisqu'elle influence le noyau supra chiasmatique, qui contrôle le rythme circadien. Il est notamment recommandé de s'exposer à la lumière du soleil après le réveil, et d'éviter la lumière bleue excitatrice des appareils électroniques avant le coucher. La lumière bleue empêche particulièrement la production de mélatonine et induit ainsi un état d'hyperactivité neurophysiologique. Une étude publiée en 2018 montre que lorsque cette lumière est bloquée, l'endormissement, le maintien et la qualité du sommeil s'améliorent (139). Une méta-analyse publiée en 2016 a examiné l'effet de la luminothérapie et montre qu'elle est efficace pour traiter les troubles du rythme circadien et certains symptômes de l'insomnie (140).

CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE L'ETUDE

2.1 OBJECTIFS

La revue de la littérature expose que la prescription de BZD est largement répandue pour le soin de l'insomnie chronique de la personne âgée, en dépit de leurs effets secondaires indésirables et de l'existence de solutions alternatives. Cette problématique est directement adressée par notre étude, dont la thérapie d'intérêt constitue en la TCC-I – une solution thérapeutique non pharmacologique pour le traitement de l'insomnie chronique – appliquée sur une population de 60 ans et plus. En effet, la littérature met également en exergue que la TCC-I est efficace pour traiter l'insomnie chronique, y compris chez la personne âgée. Après intervention, l'architecture du sommeil est modifiée dans le sens d'une réduction des symptômes d'insomnie. Cumulée à l'arrêt de la consommation de BZD, la thérapie permet de traiter efficacement l'insomnie chronique chez la personne âgée, en la soulageant parallèlement des effets indésirables des BZD.

Par ailleurs, la littérature ne permet pas de caractériser l'effet de la TCC-I sur l'architecture du sommeil, plus particulièrement les fuseaux de sommeil, après un sevrage de BZD et apparentés chez la personne âgée souffrant d'insomnie chronique. Les objectifs principaux de cette étude sont donc spécifiquement :

- 1) De caractériser l'évolution de la qualité du sommeil, la macroarchitecture et la microarchitecture du sommeil après un sevrage de BZD et apparentés chez la personne âgée insomniaque,

Par l'étude de l'évolution des variables principales issues de questionnaire (ISI), agendas de sommeil (SE) ; des enregistrements PSG : SE, pourcentages au stade N3, et finalement issues de ces mêmes données PSG : la densité des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3 dans les trois premiers cycles du sommeil. Les changements dans les questionnaires (PSQI, ESE, IAG, EDG), agendas de sommeil (TST, SOL, WASO), et actigraphie (SE, TST, SOL, WASO), des données issues des PSG (latences et pourcentages aux stades N1, N2 et REM, indice de micro-éveil, et les variables de fragmentation et consolidation du sommeil) ont été analysés comme des mesures secondaires, tout comme la durée, l'amplitude, la puissance spectrale et la

fréquence des fuseaux de sommeil. Enfin, le succès de sevrage de BZD et apparentés chez la personne âgée ainsi que la dose de BZD et apparentés consommée après sevrage seront analysés comme des variables secondaires dans ce projet de recherche.

2) De caractériser l'évolution de la qualité du sommeil, la macroarchitecture et la microarchitecture du sommeil après un sevrage de BZD et apparentés couplé à la TCC-I chez la personne âgée insomniaque,

Par l'étude de l'évolution de l'ensemble des variables d'intérêts précédemment étudiées.

2.2 CONTRIBUTION PERSONNELLE

Ce projet de recherche n'aurait pu être réalisé sans la contribution d'Ali Salimi et Mehdi Essouni, qui ont précédemment effectué leur travail de maîtrise sur ce projet de recherche. Ils m'ont notamment transmis les outils et connaissances nécessaires afin de poursuivre ce projet de recherche. Afin de réaliser ces objectifs, j'ai personnellement contribué au processus de recrutement d'environ 15 participants, notamment à travers des conférences de vulgarisation scientifique sur le sommeil et l'insomnie, organisées par divers centres communautaires destinés à un public âgé. J'ai été formé à la pose du montage PSG et j'ai personnellement évalué les participants des cohortes 7 et 8 lors des examens initiaux et approfondis du sommeil pré et post interventions. Il m'a été possible de scorer visuellement les données EEG, de filtrer les artefacts afin d'obtenir l'architecture du sommeil. À partir de ces données, il m'a été possible de procéder à des analyses avancées afin d'obtenir les données relatives aux fuseaux de sommeil. J'ai aussi été formé à l'analyse de l'actigraphie, afin d'en extraire les données pré et post interventions. J'ai été formé à l'acquisition de données provenant des questionnaires et des agendas de sommeil, il m'a ainsi été possible d'analyser statistiquement les données obtenues. Enfin, j'ai assuré le suivi téléphonique des participants lorsqu'ils complétaient leur intervention de sevrage.

2.3 HYPOTHESES

La formulation des trois hypothèses suivantes, cohérentes avec l'état de la littérature, permet l'étude du premier objectif à travers l'analyse des variables principales : Index de Sévérité de l'Insomnie (questionnaire), efficacité de sommeil (objective : données PSG ; subjective : agenda de sommeil), et à partir des données PSG : pourcentage du stade N3 et la densité des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3.

- H1. La qualité du sommeil d'une personne âgée se trouve modifiée à la suite d'un sevrage de BZD : l'ISI diminue, la SE augmente (agenda de sommeil et données PSG).
- H2. La macroarchitecture du sommeil de la personne âgée se trouve modifiée à la suite d'un sevrage de BZD : le stade N3 augmente.
- H3. La microarchitecture du sommeil de la personne âgée se trouve modifiée à la suite d'un sevrage de BZD : la densité en fuseaux de sommeil est réduite dans les premiers cycles des stades N2 et N3.

L'étude de H1 est permise par l'analyse de nos variables principales : ISI (questionnaire), efficacité de sommeil (agenda de sommeil et données PSG), et par l'évaluation de l'évolution des variables secondaires : questionnaires – PSQI, ESE, IAG, EDG – et données issues des agendas de sommeil et actigraphie – TST, SOL, WASO ; ainsi que par les analyses PSG sur ces mêmes variables, avant et après sevrage.

Celle de H2 se réalise par l'analyse du pourcentage du stade N3, analysée comme variable principale après sevrage. L'évaluation des évolutions des variables secondaires : pourcentages et durées des différents stades de sommeil – N1, N2 et REM – et des paramètres TST, SOL, WASO issues des enregistrements PSG, ainsi que par l'analyse des variables de fragmentations et de consolidation du sommeil, à la suite du sevrage.

Enfin, l'hypothèse H3 sera testée par l'étude de la densité des fuseaux de sommeil dans les stades N2 et N3 des trois premiers cycles du sommeil, analysée comme variable principale, et par comparaison des valeurs obtenues sur cette population avant et après sevrage des variables secondaires : durée, amplitude, puissance spectrale et fréquence des fuseaux de sommeil.

Les trois hypothèses suivantes permettent quant à elles d'étudier l'évolution de la qualité du sommeil, de la macroarchitecture et de la microarchitecture du sommeil, après un sevrage de BZD et apparentés combiné à la TCC-I chez la personne âgée atteinte d'insomnie chronique.

H4. Les modifications de la qualité du sommeil d'une personne âgée sont plus importantes lorsque le sevrage de BZD est combiné à la TCC-I en comparaison à un sevrage sans TCC-I.

H5. Des changements plus importants de la macroarchitecture du sommeil, après un sevrage de BZD et apparentés se produisent chez la personne âgée insomniaque en cas de cumul avec la TCC-I en comparaison à un sevrage sans TCC-I.

H6. La microarchitecture du sommeil de la personne âgée se trouve davantage modifiée à la suite d'un sevrage de BZD combiné à la TCC-I en comparaison à un sevrage sans TCC-I : la densité des fuseaux de sommeil est alors davantage réduite.

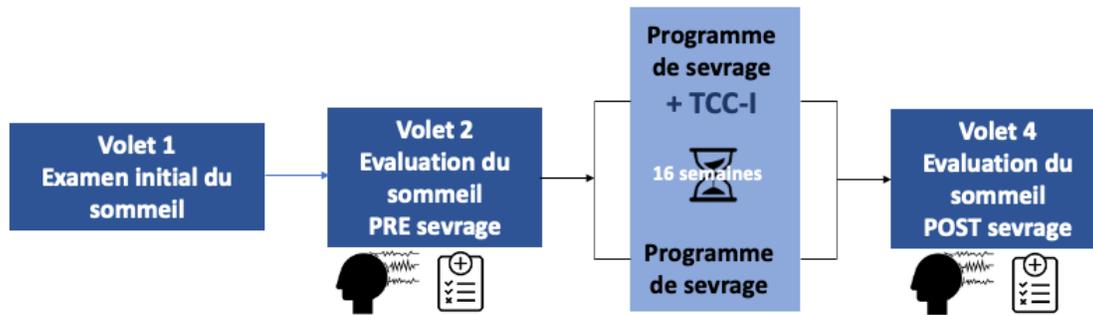
Ces hypothèses seront là encore testées avec les marqueurs du sommeil utilisés pour H1, H2 et H3 par comparaison des valeurs obtenues à la suite d'un sevrage sur nos variables principales et secondaires, dans deux populations d'étude distincte, chacune composée de personnes âgées insomniaques consommant régulièrement des BZD. La première population a uniquement suivi un sevrage de BZD, alors que la seconde l'a cumulé à la TCC-I. Cette différenciation dans les groupes d'étude permet la discrimination des effets additionnels de la TCC-I sur le sevrage.

Le chapitre suivant détaille le protocole méthodologique en charge de produire les observations permettant l'étude de ces hypothèses de recherche.

CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE

La figure 6 ci-dessous illustre la conception de ce projet de recherche :

Figure 6 : Conception du projet de recherche



3.1 PARTICIPANTS

3.1.1 RECRUTEMENT

Le recrutement des participants de cette étude fut majoritairement réalisé grâce aux cliniques externes de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM). Le Dr Dang-Vu, travaillant en tant que chercheur et neurologue consultant spécialisé dans les troubles du sommeil au sein de cette institution, l'a fortement rendu possible. La collaboration avec des cliniques de soins primaires et des cliniques du sommeil – dont celle dirigée par le Dr Dang-Vu – a grandement contribué au recrutement des participants de cette étude. La banque de participants du Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) l'a également facilité.

Le recrutement s'effectua également de façon plus classique. En effet, il fut en partie organisé par des moyens de distribution d'annonces. Des appels de recrutement dans des pharmacies externes, des centres communautaires pour aînés (Projet changement, La relance) et des associations de patients (Fondation Sommeil) furent de même mis en œuvre. Enfin, des publicités publiées en ligne et dans des journaux (Métro, Virage magazine) permirent l'inclusion de quelques patients au sein de l'étude. L'effectif total visé pour cette étude est de 50 participants.

3.1.2 CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion dans l'étude sont les suivants :

- Avoir 60 ans ou plus.

- Consommer des BZD ou apparentés comme traitement de l'insomnie chronique plus de 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois.
- Maitriser le français, la TCC-I étant dispensée dans cette langue pour cette étude.

3.1.3 CRITERES D'EXCLUSION

Les participants de l'étude ne doivent pas présenter de comorbidités qui pourraient altérer leurs capacités physiques, psychologiques ou cognitives. Ils doivent ainsi :

- ne pas souffrir de maladies neurodégénératives (par exemple : maladies de Parkinson ou d'Alzheimer), de fibromyalgies, d'accidents vasculaires cérébraux, de démences ou d'antécédents d'épilepsie
- ne pas présenter de symptômes d'apnée du sommeil modérés ou sévères (index d'apnée-hypopnée supérieur à 15 événements par heure), ni d'autres troubles du sommeil comme le bruxisme, le syndrome des jambes sans repos ou autres parasomnies
- ne pas présenter de troubles psychiatriques (dépressions, psychoses...) ou cognitifs sévères, ni de troubles sensori-moteurs graves
- ne pas consommer d'alcool, ni de drogues
- ne pas travailler de nuit
- ne pas prendre de médicaments psychotropes autres que les BZD et BZRA
- ne pas être en soin palliatif

3.1.4 ÉVALUATIONS PRELIMINAIRES – VOLET 1

Les participants qui souhaitent intégrer le projet de recherche doivent passer une première entrevue téléphonique au cours de laquelle des informations relatives aux critères précédemment évoqués sont collectées. Une première sélection des participants éligibles au projet de recherche est alors appliquée, par correspondance avec les critères ciblés.

Les participants se rendent ensuite à un entretien individuel semi-structuré avec un médecin psychiatre. Conformément au DSM-5, l'entretien neuropsychiatrique mini-internationale (ou MINI) permet au médecin psychiatre de diagnostiquer la présence de troubles psychiatriques ou de tout déficit cognitif. Dre Doris Clerc, médecin gériopsychiatre au CRIUGM, s'est chargée d'évaluer ces entretiens.

Les participants éligibles lisent un formulaire d'information et de consentement au projet de recherche, puis ces informations leur sont expliquées oralement. Une fois leurs questions

répondues – et après un temps de réflexion – les consentements des participants décidant de rejoindre le projet sont recueillis.

Les participants potentiels réalisent une première nuit PSG dans le laboratoire du sommeil afin de rechercher et de diagnostiquer d'éventuels troubles du sommeil ou de facteurs de comorbidité, constituant des critères d'exclusion. Le montage utilisé est illustré sur la figure 1A (page 18) et se constitue de capteurs respiratoires : canule nasale, ceinture thoracique et abdominale, saturomètre, ainsi qu'un micro, un EMG, EOG et un électrocardiogramme (ECG). Cette nuit au laboratoire du sommeil permet également d'habituer les participants aux conditions d'enregistrements, diminuant par la même occasion l'anxiété générée par ce nouvel environnement. L'effet de la première nuit a été étudié par plusieurs études : leurs conclusions affirment que l'architecture du sommeil est altérée lors de la première nuit d'enregistrement en laboratoire chez presque 50% des participants testés (141). L'environnement et les conditions d'enregistrement seraient ainsi à l'origine de l'altération du sommeil lors de la première nuit en laboratoire (142). L'ensemble des évaluations du sommeil de ce projet se déroule dans le laboratoire du sommeil dirigé par le Dr Dang-Vu au CRIUGM : deux chambres à coucher y sont à la disposition des participants. L'heure du coucher et du lever est fixée par le participant, à partir de ses habitudes de sommeil. Enfin, il est demandé aux participants de ne pas consommer de boissons alcoolisées ou énergisantes le soir de l'évaluation du sommeil. Les participants encore éligibles à l'étude sont alors amenés au volet 2 du projet de recherche.

3.2 ÉVALUATION DU SOMMEIL PRE INTERVENTION – VOLET 2

3.2.1 QUESTIONNAIRES

Plusieurs questionnaires ont été utilisés pour recueillir les auto-évaluations des participants sur leur sommeil, notamment l'ISI et le PSQI, précédemment décrit. Ces questionnaires nous donnent des informations sur le ressenti des participants sur leurs qualités de sommeil et de vie. Les données issues de l'ISI ont été analysées comme variable principale dans ce projet de recherche.

Les données issues du PSQI, de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESE), de l'inventaire d'anxiété gériatrique (IAG) et de l'échelle de dépression gériatrique (EDG) ont été analysées comme variables secondaires.

L'ESE est un questionnaire d'auto-évaluation à 8 items de la somnolence défini comme « la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est stimulé ». Chaque item est noté de 0 à 3, le score total varie de 0 à 24 : si ce score dépasse 15, alors la somnolence diurne est considérée comme excessive (143).

L'IAG et l'EDG, bien que ne faisant pas partie de nos variables principales, restent de précieux outils qui nous renseignent de la qualité de vie ressentie chez les participants. De plus, comme expliqué précédemment, l'insomnie est étroitement liée à l'anxiété et la dépression et touche davantage la personne âgée (144).

L'IAG est un questionnaire à 20 items d'auto-évaluation de l'anxiété et de ses symptômes chez la personne âgée. Ce questionnaire fait l'inventaire de l'inquiétude, de la nervosité, de l'agitation et d'autres facteurs chez la personne âgée. Chaque item est noté sur 1 (en accord) ou 0 (désaccord) et le score total varie entre 0 et 20. Un score-frontière de 8/9 indique la présence de troubles anxieux, tandis qu'un score de 10/11 préconise le dépistage d'un trouble d'anxiété généralisé (145).

L'EDG est un questionnaire à 30 items d'auto-évaluation de la dépression gériatrique. Chaque item est noté sur 1 (en accord) ou 0 (désaccord), le score total varie entre 0 et 30. Les questions se concentrent aussi bien sur la dépression que sur les inquiétudes du quotidien, le désespoir, la capacité à prendre des décisions et l'image de soi-même (146).

3.2.2 AGENDA DE SOMMEIL

Il est demandé aux participants de compléter un agenda de sommeil pendant une durée de 14 jours. Il est ainsi possible d'obtenir plusieurs paramètres, notamment l'efficacité de sommeil (SE), analysée comme variable principale dans ce projet de recherche.

Il est aussi possible d'obtenir le TST, SOL et WASO; en moyennant les valeurs obtenues durant 14 jours, analysés comme variables secondaires (147). La SE, exprimée en pourcentage, est définie comme le rapport entre le TST et le temps passé au lit (TIB). Ce paramètre donne des informations sur la qualité générale du sommeil du participant. Comme expliqué précédemment, le TIB inclut notamment le SOL. Le TIB, exprimé en minutes, est défini comme la différence entre l'heure à laquelle le participant allume la lumière au lever et l'heure à laquelle il éteint la lumière au coucher.

3.2.3 ACTIGRAPHIE

Durant la même période de 14 jours, les participants doivent aussi porter un dispositif d'actigraphie. Il est ainsi possible d'obtenir plusieurs variables d'intérêt tels que le TST, TIB, SOL, SE et le WASO (148) ; en moyennant les valeurs obtenues durant 14 jours, analysés comme variables secondaires dans ce projet de recherche. Ce dispositif permet aussi de consolider l'exactitude des informations rapportées sur le sommeil à travers les agendas de sommeil (42). Les données actigraphiques furent acquises par le dispositif montre-bracelet Actiwatch de la compagnie américaine Philips Respironics (Murrysville, USA). Il a été possible d'estimer les horaires de coucher et de lever en bornant visuellement la période de sommeil, estimée par l'absence de mouvements (intensité nulle) ainsi que par l'absence de lumière. De plus, il a été possible d'estimer les heures de coucher et lever grâce aux informations complémentaires provenant de l'agenda de sommeil. De la même manière, il est possible d'estimer les éveils nocturnes et leurs durées. Ces données sont par ailleurs nécessaires au filtrage visuel des artefacts de mouvements ou de luminosité, définis comme tels lorsque détectés et croisés selon les horaires de sommeil renseignés dans l'agenda de sommeil du participant.

3.2.4 ÉVALUATION POLYSOMNOGRAPHIQUE

Les participants sont invités au laboratoire du sommeil afin d'effectuer un premier examen approfondi du sommeil : sans mesure des paramètres respiratoires mais avec davantage de dérivations EEG comme illustré sur la figure 1B (page 18). Il est ainsi possible d'obtenir

plusieurs paramètres, notamment le pourcentage au stade N3 et l'efficacité de sommeil (SE), analysés comme variables principales dans ce projet de recherche.

Les autres paramètres obtenus seront analysés comme variables secondaires. Après notation visuelle des stades de sommeil, selon les règles de l'AASM, plusieurs paramètres sont estimés : le TST, SOL, WASO, SE et le TIB (44). Or, le TIB ne décrit pas obligatoirement le temps passé par le participant à essayer de s'endormir ; mais peut aussi inclure des activités non liées au sommeil, par exemple l'utilisation du téléphone portable. Dans ce sens, l'efficacité de sommeil corrigé, exprimée en pourcentage a pour dénominateur non plus le temps passé au lit, mais le temps passé au lit à partir de l'extinction des lumières (149). L'efficacité de sommeil corrigée est ainsi plus représentative de la qualité de sommeil durant la nuit en elle-même. Ces données permettront de calculer le temps passé à dormir dans les différents stades du sommeil (N1, N2, N3 et REM) ainsi que leurs pourcentages par rapport au TST.

De manière analogue, la latence aux différents stades du sommeil, c'est-à-dire la durée entre l'endormissement et la première période de ces différents stades, pourra être estimée en minutes. La latence au REM est un paramètre particulièrement important à caractériser. En effet, sa durée est considérée comme un biomarqueur pour certains troubles du sommeil et se retrouve particulièrement sensible à la consommation de médicaments (150).

Il est aussi possible d'estimer le maintien du sommeil dans les stades N3 et NREM grâce à la latence de consolidation. Elle s'exprime en minutes et se définit comme le temps nécessaire pour maintenir le sommeil dans ces stades spécifiques de façon ininterrompue sur une durée de 5 à 10 minutes, et ce à partir de l'extinction de la lumière. Autrement dit, la latence consolidée se définit comme le délai d'apparition d'un stade (N3 ou NREM) d'au moins 5 ou 10 min sans interruption. La latence consolidée permet ainsi d'évaluer le maintien du sommeil profond lors de son initiation, plutôt que d'estimer sa latence d'apparition.

L'indice de fragmentation du sommeil (SFI) est aussi un moyen d'estimer le maintien du sommeil. Cet indice, exprimé en nombre d'évènements par heure, représente le nombre de réveils – ou de décalage vers un stade plus léger – sur le temps de sommeil total. Enfin, l'indice de changements des stades de sommeil (SSI) exprimé en nombres de changements de stade du sommeil, divisé par le temps de sommeil total, et par heures permet aussi d'estimer la fragmentation du sommeil.

L'étude des fuseaux de sommeil a été permise après leur détection automatique, à partir des enregistrements PSG pré (et post) sevrage. Il a été possible de calculer et d'analyser la densité des fuseaux de sommeil (en nombre de fuseaux détectés/ min) comme variable principale, et la durée (sec), l'amplitude (μV), la puissance spectrale (μV^2) et la fréquence (Hz) comme variables secondaires. Les fuseaux de sommeil ont été détectés sur le canal Cz dans les trois premiers cycles du sommeil des stades N2 et N3.

3.2.4.1 ACQUISITION DE DONNEES

Les enregistrements du sommeil furent réalisés avec le dispositif SOMNOscreen plus™ de la compagnie SOMNOmedics (Randersacker, Allemagne). Ce dispositif de 32 canaux possède un émetteur de données intégré, ce qui facilite le mouvement pendant la nuit. Les électrodes sont disposées sur le scalp des participants selon le système international 10-20, avec un montage unipolaire référencé à l'électrode Pz. Les signaux sont amplifiés, filtrés et analysés par le logiciel DOMINO™ de SOMNOmedics. La fréquence d'échantillonnage des signaux EEG est à 512Hz, celle des EMG et des ECG à 256Hz, et celle des EOG à 128Hz.

Les analyses du sommeil furent réalisées avec le paquet Wonambi (logiciel libre Python)(151). Cette interface permet la notation visuelle des stades du sommeil, des micro-éveils et des artefacts, selon les règles de l'AASM (44).

Les fuseaux de sommeil ont été automatiquement détectés sur le canal Cz dans les trois premiers cycles du sommeil des stades N2 et N3 du sommeil NREM. Il a été montré que la densité de fuseaux de sommeil augmentait au fur et à mesure des cycles du sommeil avec une prévalence plus importante pour les dérivations centro-pariétales (152). Par ailleurs, Martin et al. ont montré que les changements de l'amplitude et de la densité des fuseaux de sommeil liés à l'âge étaient prédominants sur les dérivations antérieures, et de la durée des fuseaux de sommeil prédominants aux dérivations postérieures (75).

La détection automatique des fuseaux de sommeil repose sur une approche consensuelle de détection par plusieurs algorithmes libres d'accès : Leclercq et al. (2011) (153), Ray et al. (2015) (154), Mölle et al. (2011) (155), et Lacourse et al. (2018) (156).

Dans un premier temps, les fuseaux de sommeil ont été détectés par chacun des algorithmes séparément. Par la suite, il a été attribué un score de consensus pour chaque événement détecté comme un fuseau de sommeil pour l'ensemble des enregistrements PSG (fréquence d'échantillonnage du signal EEG = 512 Hz). Autrement dit, si au moins la moitié des algorithmes détectent un événement susceptible d'être un fuseau de sommeil, alors il est

considéré et annoté comme tel sur le tracé EEG. Finalement, ces évènements n'ont pas été considérés comme des fuseaux de sommeil si leurs durées étaient inférieures à 0.5 sec.

Cette approche a été adoptée, compte tenu de l'absence d'algorithme standard de détection de fuseaux de sommeil. Par ailleurs, la concordance de chacun des algorithmes à elle seule, n'est pas cohérente avec la notation visuelle (156). Une étude publiée en 2020 a comparé la performance d'algorithmes de détection automatique de fuseaux de sommeil, à celle d'experts en PSG par notation visuelle, dans une population âgée d'en moyenne 62 ans (157). Il a été montré que l'algorithme de Lacourse et al. (156) avait des performances équivalentes à celle d'experts en PSG. De la même façon, cette étude a montré la validité de l'algorithme de Ray et al. (154) à détecter des fuseaux de sommeil dans une population âgée. Enfin, Lacourse et al. (2020) préconisent l'utilisation de combinaison d'algorithme afin d'optimiser la détection de fuseaux de sommeil.

Pour la phase d'analyse, les électrodes sont référencées aux mastoïdes – ou point pré-auriculaire.

3.3 ASSIGNATION AUX GROUPES D'INTERVENTION

3.3.1 REPARTITION ENTRE LES GROUPES

Les participants sont répartis en 2 groupes de façon aléatoire par la Dre Desrosiers, psychologue et coordinatrice du projet de recherche. Chaque groupe de participants est généré de tel que sorte à ce qu'il soit le plus équilibré possible afin d'éviter tout biais à l'étude, par randomisation stratifiée pour l'âge, la dose et la durée équivalente de BZD consommés par les participants. Le groupe 1 (ou groupe sevrage+TCC-I) se compose de participants devant suivre la TCC-I simultanément au plan de sevrage avec suivi, alors que ceux du groupe 2 (ou groupe sevrage) suivront uniquement le plan de sevrage avec suivi dans un premier temps. Ce même groupe pourra toutefois bénéficier de la TCC-I à la fin du programme de sevrage, une fois les évaluations du sommeil effectuées.

3.3.2 SEVRAGE DE BZD ET APPARENTES

L'ensemble des participants initient ensuite leur programme de sevrage et reçoivent en complément une brochure informative destinée à un public âgé. Cette brochure vise à informer des risques de consommer des BZD et présente leurs efficacités et effets secondaires. Elle présente les risques encourus lors d'un sevrage de BZD, notamment de développer de l'anxiété ou de ressentir des symptômes de dépendance. Il est aussi proposé des conseils pour remplacer l'usage de BZD, en mettant l'accent sur la réduction de l'anxiété et l'hygiène du sommeil. Cette brochure éducative inclut notamment des tests de connaissances reliés aux BZD et présente le témoignage d'une aînée ayant réussi un sevrage de BZD. Il est aussi vivement recommandé de s'adresser à un médecin ou pharmacien avant de cesser la consommation de BZD. Enfin, il est présenté le plan de sevrage de BZD, comme illustré sur la figure 7, ci-dessous. Cette brochure permet d'impliquer activement les participants dans cette démarche. Le plan de sevrage se veut très progressif afin d'éviter l'apparition de symptômes sévères : il s'étale sur une durée de 16 semaines comme illustré en figure 7. Durant toute cette période, les participants reçoivent des appels téléphoniques toutes les 2 semaines, afin de maintenir un contact avec eux, de les soutenir dans leur sevrage et de noter l'apparition de symptômes de sevrage.

Figure 7 : Plan de sevrage des participants.

SEMAINES	PLAN DE SEVRAGE							✓
	LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM	
1 et 2	●	●	●	●	●	●	●	
3 et 4	●	●	●	●	●	●	●	
5 et 6	●	●	●	●	●	●	●	
7 et 8	●	●	●	×	●	●	●	
9 et 10	●	×	●	●	×	●	●	
11 et 12	●	●	×	●	●	×	●	
13 et 14	●	×	●	×	●	×	●	
15 et 16	×	●	×	×	●	×	×	
17 et 18	×	×	×	×	×	×	×	

Légende			
●	●	●	×
Pleine dose	La moitié de la dose	Le quart de la dose	Aucune dose

3.3.3 TCC-I

Le traitement par TCC-I, structuré en 8 séances de 1h30, est dispensé par la psychologue, Dre Desrosiers. Ces rencontres se font en groupe de 4 personnes environ afin de permettre une meilleure dynamique de groupe et de favoriser la discussion augmentant davantage le succès de la thérapie (122). Les 4 premières séances de thérapie sont dispensées chaque semaine, puis les 4 suivantes sont espacées de 2 semaines. La thérapie s'étend donc sur une durée de 16 semaines, couvrant la période de sevrage.

3.4 ÉVALUATION DU SOMMEIL POST INTERVENTION – VOLET 4

Une fois les différentes interventions complétées, les participants sont invités à retourner au laboratoire du sommeil pour y effectuer les mêmes évaluations de leur sommeil qu'avant intervention. Ainsi, les participants complètent de nouveau les questionnaires suivants : ISI, PSQI, EDG, IAG, ESE. Il est demandé au participant de porter un dispositif d'actigraphie et de compléter un agenda de sommeil durant une période de 14 jours. Enfin, les participants sont ainsi amenés à retourner au laboratoire afin d'y passer une seconde nuit PSG.

3.5 ANALYSE STATISTIQUE

La présence de valeurs aberrantes a été vérifiée à l'aide de diagramme de quartiles, visualisable dans la distribution des valeurs, lorsque celle-ci excède le troisième quartile. La normalité de ces variables fut contrôlée grâce au test de Shapiro-Wilk. Il mit en évidence, par son échec, que les données démographiques et plusieurs de nos variables PSG (durée et pourcentage du stade N1, latences aux stades de sommeil, SOL) et provenant des agendas de sommeil (SOL, WASO) ne suivaient pas une distribution normale. Il a été réalisé une transformation logarithmique sur les variables non distribuées normalement afin de les rendre compatibles avec un test paramétrique. Le test paramétrique de Student (ou t-test) est alors utilisé comme test d'hypothèses sur les variables continues. Il permet l'évaluation d'une probabilité (ou p-valeur) d'obtenir des résultats expérimentaux similaires à ceux acquis par comparaison de deux échantillons – et en cas de véracité de l'hypothèse nulle. Le calcul de la p-valeur postulant l'hypothèse nulle, cette hypothèse sera rejetée de façon significative pour de faibles valeurs. Ce test est donc appliqué pour conforter la confiance en la reproductibilité des résultats obtenus. Il permet d'affirmer qu'une variation observée entre deux populations similaires est statistiquement significative – et donc non inhérente aux hasards. Il sera notamment utilisé afin de vérifier l'homogénéité des différents groupes au stade pré-sevrage, assurant la reproductibilité de l'acquisition. Pour les variables discrètes (sexe), on utilise le test d'indépendance du khi-carré de Pearson afin de tester là encore l'homogénéité des différents groupes au stade pré-sevrage.

Dans le cadre du premier objectif, on étudiera l'effet du temps afin de répondre aux 3 premières hypothèses. L'analyse comprendra d'une part l'évaluation des changements des moyennes des variables dépendantes dans les groupes sevrage et sevrage+TCC-I avant et après sevrage : mesures répétées dans le temps ou ANOVAs à mesures répétées. Pour l'ensemble des variables d'intérêt, les moyennes et différences obtenues pour chacun des groupes après intervention sont présentées avant leur transformation logarithmique afin de faciliter leur interprétation. Les données relatives à l'effet du temps (sevrage seul) et à l'interaction entre le temps et les groupes représentent le résultat des analyses des données après leur transformation logarithmique. Les résultats obtenus ont été contrôlés par un test de sphéricité de Mauchly, afin de tester l'égalité des variances des variables d'intérêts entre les groupes avant et après sevrage. En complément, les résultats ont été contrôlés par le test de Levene, qui vérifie l'homogénéité des variances entre les groupes avant et après sevrage. En ce qui concerne notre second objectif, on

étudiera cette fois-ci l'interaction entre le temps et les groupes. L'analyse comprendra d'une part l'évaluation des changements des moyennes des variables dépendantes dans les groupes sevrage et sevrage+TCC-I avant et après sevrage couplé à l'effet de la TCC-I : mesures répétées dans le temps ou ANOVAs à mesures répétées. Les paramètres permettant d'évaluer la qualité du sommeil et son architecture seront définis comme variables dépendantes dans ce projet de recherche. Les variables indépendantes seront d'une part l'effet du temps (pré- et post-sevrage), et d'autre part l'attribution dans les groupes sevrage et sevrage+TCC-I. Le risque alpha a été fixé à 5% : les données sont considérées significatives à la probabilité $p < 0.05$, corrigé pour les comparaisons multiples de nos variables principales par la méthode de Bonferroni (p ajusté = 0.01) : Index de Sévérité de l'Insomnie (questionnaire), efficacité de sommeil (agenda de sommeil et données PSG), pourcentage du stade N3 et densité des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3. Le logiciel d'analyse statistique utilisé pour obtenir les résultats est SPSS *Data Analysis Software* (IBM, New York, NY, USA)

CHAPITRE 4 : RESULTATS

4.1 AVANCEMENT ACTUEL DU PROJET

Une copie du renouvellement annuel approuvé par le comité d'éthique à la recherche est disponible en Annexe 1 (page 91). 176 participants ont montré un intérêt à rejoindre l'étude et ont passé des examens préliminaires du sommeil (volet 1). Parmi eux, 115 n'ont pas été conduits jusqu'à leurs examens approfondis du sommeil (volet 2) : 44 ont été retirés du projet et 71 ont abandonné le projet de recherche, pour des raisons détaillées dans la figure 8 (page 54). Ainsi, 61 participants ont complété leurs évaluations du sommeil pré-sevrage. Parmi eux, 11 participants n'ont pas poursuivi le projet de recherche : 2 ont été retirés du projet et 9 se sont retirés du projet pour des raisons détaillées dans la figure 8 (page 54).

50 participants ont été randomisés et séparés en 2 groupes : 27 ont été attribués au groupe sevrage+TCC-I et 23 au groupe sevrage. Ces mêmes participants ont été répartis en 8 cohortes de la façon suivante :

- Cohorte 1 : N=9
- Cohorte 2 : N=8
- Cohorte 3 : N=7
- Cohorte 4 : N=7
- Cohorte 5 : N=4
- Cohorte 6 : N=2
- Cohorte 7 : N=5
- Cohorte 8 : N=8

Afin de pouvoir estimer l'effet du sevrage et de la thérapie sur la qualité de sommeil des participants, les différents groupes ont été constitués de telle sorte qu'il soit équilibré en ce qui concerne l'âge, le niveau d'éducation, la durée de consommation de BZD ainsi que la dose de BZD consommé. Étant donné que les participants consommaient des BZD différents, à des doses différentes, la concentration des BZD a été calculée à partir de la dose équivalente en diazépam pour l'ensemble des participants, d'après le tableau d'équivalence des BZD et apparentés d'Ashton, ci-dessous (158) :

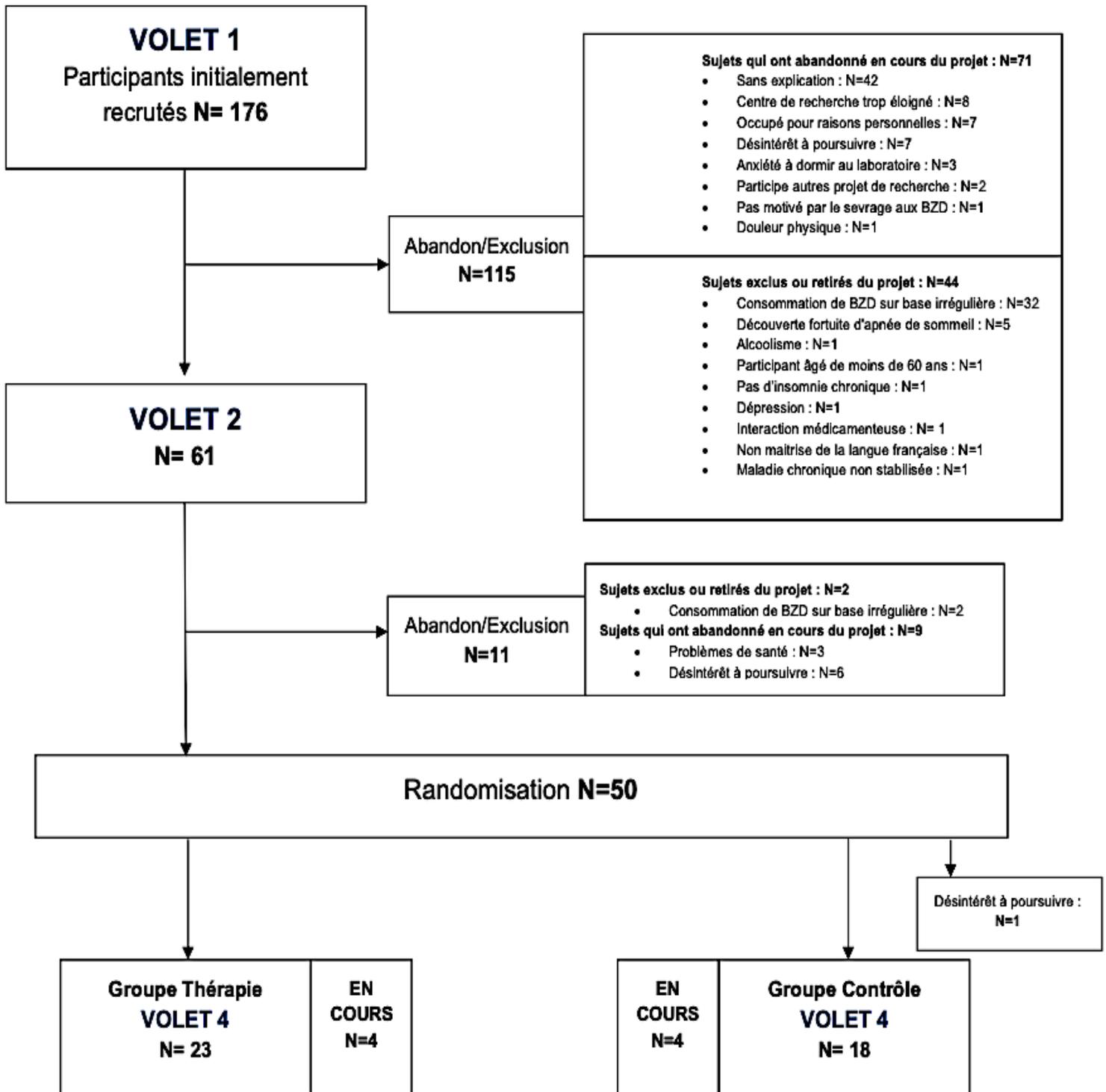
Tableau 1 : Tableau d'équivalence des BZD et apparentés d'Ashton, référencé au diazépam.

Benzodiazépines	Dosage oral approximatif équivalent (mg)
Diazépam	1
Clonazépam	1/20
Lorazépam	1/10
Nitrazépam	1
Oxazépam	2
Témazépam	2
Benzodiazépines apparentés	
Zolpidem	2
Zopiclone	3/2

Compte tenu de la pandémie de Covid-19, les participants de la cohorte 8 (N=8) n'ont pas terminé de compléter les évaluations du sommeil post-sevrage. Leurs données n'ont pas pu être acquises et ne seront donc pas incluses. De ce fait, les données ont été acquises chez 23 participants du groupe sevrage+TCC-I et chez 18 participants du groupe sevrage, suite à l'abandon d'un participant au cours du volet 2, comme le montre la figure 8 ci-dessous.

Enfin, ces 41 participants ont complété les évaluations du sommeil post-sevrage : volet 4.

Figure 8 : Avancement actuel du projet



4.2 RESULTATS DES ANALYSES PRE SEVRAGE

4.2.1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Comme présenté dans le tableau 2 ci-dessous, l'analyse des données démographiques montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes sevrage et sevrage+TCC-I avant le sevrage en ce qui concerne la durée et la dose équivalente en BZD et apparentés consommés. D'après ce même tableau, il existe cependant un déséquilibre de 5 ans environ entre les deux groupes au niveau de l'âge moyen (69.39 ans) des participants. Ainsi, toutes les analyses ont été contrôlées pour l'effet de l'âge. Les participants du groupe sevrage+TCC-I sont en moyenne significativement plus âgés que ceux du groupe sevrage ($F=1.15$, $p=0.01$), avec un âge moyen respectivement égal à 71.7 ans contre 66.4 ans. Cette différence d'âge entre les groupes est explicable par la répétition d'abandons post-randomisation.

Tableau 2 : Données démographiques de l'ensemble des participants avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Variables d'intérêt	Groupe sevrage	Groupe sevrage+TCC-I	Différence moyenne	F	t-valeur	p-valeur
Données démographiques :	N=23	N=18				
Âge (année)	71.74 ±7.05	66.39 ±5.48	5.35	1.15	2.72	0.01*
Niveau d'éducation (année)	15.46 ±3.35	14.83 ±2.81	0.62	0.07	0.63	0.54
Durée de consommation de BZD (année)	16.18 ±13.14	13.79 ±11.95	2.39	0.37	0.68	0.50
Dose équivalente en BZD (mg)	10.27 ±16.34	8.80 ±10.80	1.58	2.65	-0.39	0.70
	Groupe sevrage N=23	Groupe sevrage+TCC-I N=18	χ^2	p-valeur		
Sexe (Femme Homme)	17 6	14 4	0.08	0.77		

Moyenne ± écart-type ; Abréviations : BZD, benzodiazépines

* valeur statistiquement significative à $p<0,05$

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour les variables suivantes : Âge, Niveau d'éducation, Durée de consommation et dose équivalente en BZD, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

4.2.2 DONNEES ISSUES DES QUESTIONNAIRES

L'ensemble des participants (N=41) ont complété leur questionnaire. Cependant, un participant du groupe sevrage+TCC-I n'a pas complété le questionnaire PSQI.

Comme présenté dans le tableau 3 ci-dessous, concernant les scores des questionnaires PSQI, ISI, ESE, IAG et EDG : les analyses ne montrent pas de différences significatives entre les groupes.

Tableau 3 : Données issues des questionnaires sur l'ensemble des participants avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Variabiles d'intérêt	Groupe sevrage+TCC-I N=23 (PSQI : n=22)	Groupe sevrage N=18	Différence moyenne	F	t-valeur	p-valeur
Questionnaires :						
ISI (score)	13.35 ±5.31	15.94 ±5.04	-2.59	<0.01	-1.59	0.12
PSQI (score)	10.95 ±3.82	11.11 ±3.36	-0.16	0.36	-1.14	0.89
ESE (score)	4.00 ±2.89	4.72 ±2.54	-0.72	1.08	-0.84	0.41
IAG (score)	7 ±5.28	6.61 ±5.39	0.39	<0.01	0.23	0.82
EDG (score)	12.13 ±2.32	12.67 ±3.50	-0.54	1.85	-0.59	0.56

Moyenne ± écart-type

Abréviations : ISI, Index de sévérité de l'insomnie ; PSQI, Index de qualité de sommeil de Pittsburgh, ESE, Échelle de somnolence d'Epworth ; IAG, Indice d'anxiété gériatrique ; EDG, Échelle de dépression gériatrique

4.2.3 DONNEES ISSUES DES AGENDAS DE SOMMEIL

L'ensemble des participants (N=41) ont complété leur agenda de sommeil. Cependant, un participant du groupe sevrage+TCC-I a mal complété son agenda de sommeil ; les résultats analysés proviennent donc : du groupe sevrage+TCC-I N=22 et du groupe sevrage N=18 avant le sevrage.

Comme présenté dans le tableau 4 ci-dessous, il n'existe pas de différence significative entre les groupes concernant le TST, SOL, WASO, SE.

Tableau 4 : Données issues des agendas de sommeil des participants (N=40) avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Variables d'intérêt	Groupe sevrage+TCC-I N=22	Groupe sevrage N=18	Différence moyenne	F	t-valeur	p-valeur
Agenda de sommeil :						
TST (min)	436.67 ±71.32	414.44 ±69.48	22.23	0.14	0.99	0.33
SOL (min)	33.66 ±28.11	20.92 ±14.54	12.74	0.05	0.84	0.40
WASO (min)	34.13 ±24.09	30.04 ±22.38	4.09	2.42	0.42	0.68
SE (%)	78.09 ±7.89	76.64 ±11.50	1.45	2.67	0.47	0.64

Moyenne ± écart-type

Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement ; SE, Efficacité de sommeil

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour les variables suivantes : WASO et SOL, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

4.2.4 DONNEES ISSUES DE L'ACTIGRAPHIE

Les résultats présentés ci-dessous ont été analysés avant sevrage sur l'ensemble des participants, mis à part un participant du groupe sevrage+TCC-I qui n'a pas porté le dispositif de montre-bracelet durant les deux semaines d'acquisition des données.

Comme présenté dans le tableau 5 ci-dessous : il n'existe pas de différence significative entre les groupes concernant le TST, SOL, WASO, SE et TIB.

Tableau 5 : Données issues de l'actigraphie des participants (N=40) avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Variabiles d'intérêt	Groupe sevrage+TCC-I N=22	Groupe sevrage N=18	Différence moyenne	F	t-valeur	p-valeur
Actigraphie :						
TST (min)	434.28 ±41.60	439.58 ±65.48	-5.31	4.94	-0.31	0.76
SOL (min)	17.09 ±17.56	13.98 ±10.28	3.11	0.17	0.06	0.95
WASO (min)	48.94 ±24.23	47.91 ±20.57	1.04	0.51	0.14	0.89
SE (%)	84.76 ±6.83	85.64 ±4.41	-0.88	5.2	-0.55	0.59
TIB (min)	523.79 ±48.45	522.97 ±66.39	0.82	3.13	0.04	0.97

Moyenne ± écart-type

Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement ;

SE, Efficacité de sommeil ; TIB, temps passé au lit

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour les variables suivantes : SE et SOL, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

4.2.5 DONNEES ISSUES DES ENREGISTREMENTS POLYSOMNOGRAPHIQUES

L'ensemble des participants (N=41) ont complété leur enregistrement pré et post sevrage. Cependant, certaines de ces données ont été inexploitablees puisque certains participants n'ont pas dormi la nuit de leur enregistrement PSG (TST d'environ 30 min seulement). Avant sevrage, les données analysées sont au nombre de 40 : 23 proviennent du groupe sevrage+TCC-I et 17 du groupe sevrage. Après sevrage, les données analysées sont au nombre de 39 : 22 proviennent du groupe sevrage+TCC-I et 17 du groupe sevrage.

Comme présenté dans le tableau 6 ci-dessous, concernant les données issues de l'enregistrement PSG avant le sevrage : les analyses ne montrent pas de différences notables entre les groupes.

Tableau 6 : Données issues des enregistrements PSG (N=40) avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Variables d'intérêt	Groupe sevrage+TCC-I N=23	Groupe sevrage N=17	Différence moyenne	F	t-valeur	p-valeur
Enregistrements PSG :						
TST (min)	372.59 ±59.38	385.71 ±56.22	-13.12	0.99	1.18	0.86
SOL (min)	24.75 ±23.54	18.26 ±16.35	6.49	0.60	0.75	0.46
WASO (min)	98.35 ±58.84	90.09 ±48.06	-8.26	0.05	-1.16	0.88
SE (%)	74.32 ±11.24	75.89 ±9.17	-1.57	0.19	0.49	0.63
SE corrigée (%)	78.12 ±11.04	78.49 ±8.61	-0.37	0.18	0.71	0.48
TIB (min)	503.96 ±54.73	510.42 ±45.94	-6.46	0.94	-0.41	0.68
Durée du stade N1 (min)	5.52 ±3.91	6.85 ±2.50	-1.33	4.94	-1.74	0.09
Stade N1 (%TST)	1.60 ±1.18	1.82 ±0.69	-0.22	5.25	-1.44	0.16
Durée du stade N2 (min)	191.91 ±52.66	203.56 ±38.21	-11.65	0.95	-0.79	0.43
Stade N2 (%TST)	51.60 ±12.20	53.02 ±8.12	-1.42	2.84	-0.42	0.68
Durée du stade N3 (min)	99.64 ±43.40	89.25 ±31.66	10.39	0.70	0.67	0.51
Stade N3 (%TST)	26.04 ±10.09	23.06 ±7.04	2.98	1.09	1.04	0.30
Durée du stade REM (min)	77.46 ±29.90	86.03 ±27.90	-8.57	0.17	-0.92	0.36
Stade REM (%TST)	20.76 ±7.36	22.10 ±5.81	-1.34	0.48	-0.62	0.54

Latence au stade N1 (min)	25.62 ±23.43	18.35 ±16.43	7.27	0.06	1.28	0.21
Latence au stade N2 (min)	25.56 ±24.14	19.50 ±15.90	6.06	0.05	0.87	0.39
Latence au stade N3 (min)	50.56 ±47.09	43.15 ±24.46	7.41	2.75	-0.26	0.80
Latence au stade REM (min)	147.80 ±83.55	120.68 ±43.16	27.12	1.83	0.78	0.44
SSI (Nombre d'évènements /h)	15.57 ±5.01	17.65 ±5.28	-2.09	0.19	-0.84	0.41
SFI (Nombre d'évènements /h)	8.40 ±4.37	9.06 ±3.1	-0.66	0.71	-1.30	0.20
Indice de micro-éveil (Nombre d'évènements /h)	20.08 ±8.59	22.41 ±8.02	-2.33	1.93	0.49	0.63
Latence NREM consolidé (5min)	30.23 ±31.10	20.68 ±16.54	9.55	0.70	0.31	0.76
Latence N3 consolidé (5min)	57.45 ±52.94	55.38 ±32.07	2.07	1.21	-0.66	0.51
Latence NREM consolidé (10min)	37.12 ±43.92	28.85 ±23.02	8.27	0.88	-0.18	0.86
Latence N3 consolidé (10min)	85.38 ±99.85	74.38 ±79.10	11.03	0.65	-0.02	0.99

Moyenne ± écart-type

Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement, SE, Efficacité de sommeil ; TIB, temps passé au lit ; SSI, Indice de changements des stades de sommeil ; SFI, Indice de fragmentation du sommeil.

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour les variables suivantes : Durée et Pourcentage du stade N1, la latence aux différents stades, ainsi que la latence consolidée aux stades du sommeil, le SFI, l'indice de micro-éveil, le SOL et le WASO, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

4.2.6 DONNEES RELATIVES A LA MICROARCHITECTURE DU SOMMEIL

Tableau 7 : Caractéristiques des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3 (N=36) avant sevrage en fonction du groupe d'attribution.

Fuseaux de sommeil :	Groupe sevrage+TCC-I N=20	Groupe sevrage N=16	Différence moyenne	F	t-valeur	p-valeur
Stades N2 et N3						
Densité (Nb / min)	1.74 ±0.70	2.02 ±0.75	-0.28	0.03	-1.16	0.25
Durée (sec)	0.88 ±0.09	0.90 ±0.09	-0.02	0.06	-0.79	0.43
Amplitude (μ V)	81.14 ±19.18	78.11 ±12.46	3.03	4.79	0.55	0.59
Puissance spectrale (μ V ²)	111.41 ±52.34	103.57 ±44.35	7.84	1.81	0.31	0.76
Fréquence (Hz)	12.37 ±0.47	12.54 ±0.61	-0.17	1.67	-0.93	0.36

Moyenne ± écart-type

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour la puissance spectrale, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

Les résultats analysés proviennent de 20 participants dans le groupe sevrage+TCC-I et de 16 participants dans le groupe sevrage, avant sevrage. Les participants dont les résultats n'ont pas été exposés sont les mêmes qui n'ont pas dormi la nuit de leurs enregistrements PSG. Pour les autres participants, leurs données sont en cours d'analyse et ne sont pas incluses (groupe sevrage+TCC-I : N=2, groupe sevrage : N=1).

Comme présenté dans le tableau 7 ci-dessus, il n'existe pas de différence significative entre les groupes sevrage et sevrage+TCC-I avant sevrage concernant l'ensemble des variables d'intérêts.

4.3 SUCCES DE SEVRAGE

Les résultats présentés ci-dessous ont été obtenus à partir des données recueillies sur l'ensemble des participants de ce projet (N=41). Le succès de sevrage a été estimé à travers l'étude du dosage équivalent en BZD et apparentés, consommés avant et après le sevrage mais aussi grâce à l'étude du succès de sevrage dichotomique. Autrement dit, en attribuant un score de 100% aux participants ayant complètement cessé de consommer des BZD ou de 0% pour ceux qui n'ont pas (ou partiellement) cessé d'en consommer.

L'effet du sevrage au BZD a tout d'abord été estimé grâce à l'étude du dosage équivalent en BZD consommé avant et après la période de sevrage comme présenté dans le tableau 8 ci-dessous. Avant sevrage, les participants du groupe sevrage+TCC-I consommaient en moyenne 10.27 mg de BZD, et après sevrage une dose de 2.17 mg environ. Les participants du groupe sevrage consommaient avant le sevrage en moyenne 8.79 mg de BZD et après le sevrage 2.97 mg environ. Le dosage des BZD consommé a ainsi diminué ($F_{(1,39)} = 12.97, p < 0.001$) d'en moyenne 8.01 mg pour le groupe sevrage+TCC-I et d'environ 5.82 mg pour le groupe sevrage comme l'illustrent les points sur la figure 9 (page 63). De plus, les résultats montrent que cette différence significative est due à l'effet du temps, il n'a pas été observé d'interaction entre le temps et les groupes.

Tableau 8 : Effet significatif du sevrage sur la dose de BZD consommé.

Dose équivalente en BZD (mg) :

Groupe sevrage+TCC-I N=23			Groupe sevrage N=18			Effet du temps (sevrage)		Interaction tempsXgroupe	
PRE	POST	Différence	PRE	POST	Différence	F	p-valeur	F	p-valeur
10.27	2.18	-8.10	8.80	2.98	-5.82	12.97	<0.001*	0.35	0.56
±16.38	±5.36	±15.46	±10.81	±6.24	±6.05				

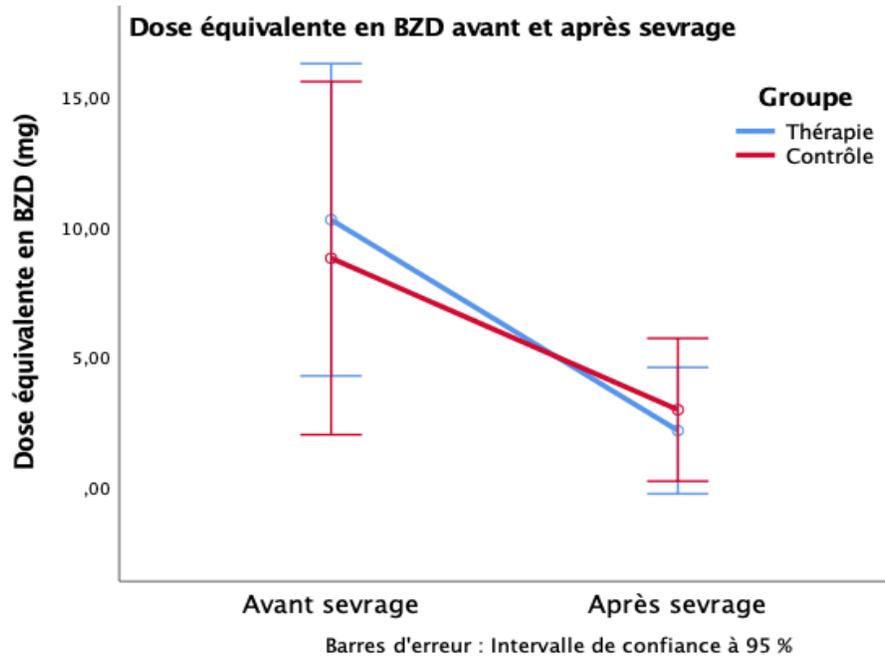
Moyenne ± écart-type

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

Abréviations : BZD, benzodiazépines

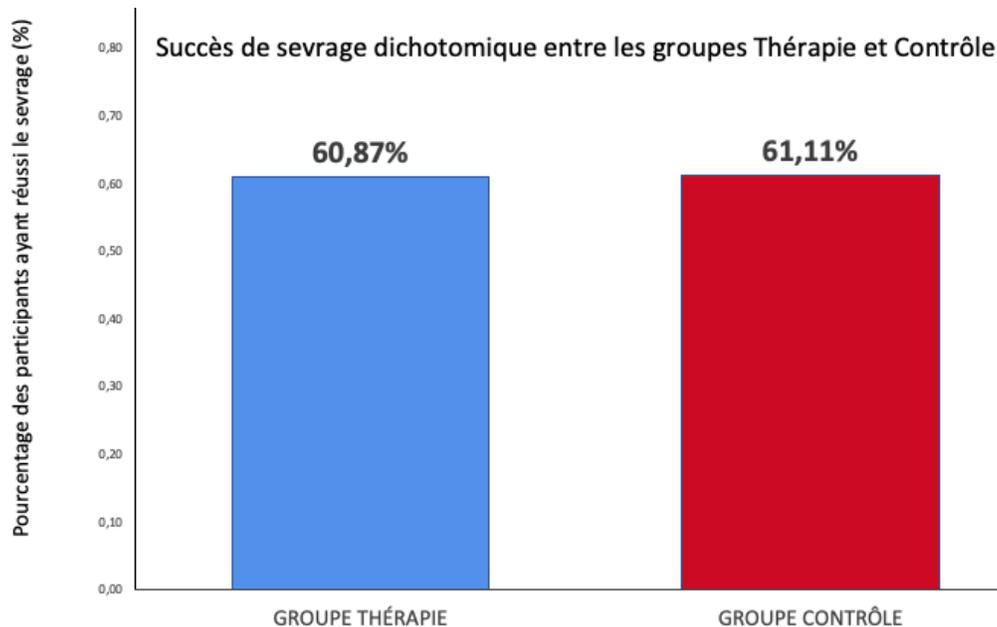
Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour la dose équivalente en BZD, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

Figure 9 : Effet du sevrage sur la consommation en BZD.



Une fois le programme de sevrage complété, 14 participants du groupe sevrage+TCC-I (N=23) et 11 participants du groupe sevrage (N=18) ont réussi un sevrage complet, comme illustré sur la figure 10 :

Figure 10 : Répartition des participants ayant réussi une cessation complète de leur consommation en BZD en fonction du groupe d'attribution.



D'après le tableau 9 ci-dessous, le succès de sevrage n'est pas significativement différent entre les groupes : le succès de sevrage est de 60.87% pour le groupe sevrage+TCC-I et de 61.11% pour le groupe sevrage. Ce résultat s'explique par un effet du sevrage seulement, et non pas à une interaction entre le temps et les groupes.

Tableau 9 : Succès de sevrage dichotomique en fonction du groupe d'attribution.

		Groupe sevrage+TCC-I N=23	Groupe sevrage N=18	χ^2	p-valeur
Succès de sevrage	0%	9	7		
Dichotomique					
(%)				<0.001*	0.99
	100%	14	11		

Moyenne ± écart-type

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour le succès de sevrage dichotomique, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

4.4 RESULTATS DES ANALYSES POST SEVRAGE

Pour l'ensemble des variables étudiées dans ce projet, aucune interaction avec l'âge n'a été montrée dans les résultats des analyses par mesures répétées d'ANOVAs.

4.4.1 RESULTATS DES VARIABLES ISSUES DES QUESTIONNAIRES

Le score de l'ISI a été analysé comme variable principale, et le score des questionnaires PSQI, ESE, IAG et EDG comme variables secondaires dans ce projet.

Tableau 10 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues des questionnaires.

Variable principale	Groupe sevrage+TCC-I N=22			Groupe sevrage N=17			Effet du temps (sevrage)		Interaction tempsXgroupe	
	PRE	POST	Différence	PRE	POST	Différence	F	p-valeur	F	p-valeur
ISI (score)	13.35 ±5.31	9.26 ±6.18	-4.09 ±4.54	15.94 ±5.04	13.06 ±6.80	-2.89 ±4.23	26.94	<0.001*	0.75	0.39
Variables secondaires										
PSQI (score)	10.95 ±3.82	8.70 ±4.28	-2.89 ±4.23	11.11 ±3.36	10.89 ±3.80	-0.22 ±2.98	4.36	0.04*	2.50	0.12
ESE (score)	4.00 ±2.89	4.13 ±3.53		4.72 ±2.54	4.67 ±3.31		0.02	0.90	0.05	0.82
IAG (score)	7 ±5.28	6.65 ±4.88		6.61 ±5.39	6.61 ±5.39		0.21	0.65	<0.001	0.96
EDG (score)	12.13 ±2.32	11.96 ±2.72		12.67 ±3.50	12.22 ±3.23		0.50	0.48	0.10	0.75

Moyenne ± écart-type

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

Abréviations : ISI, Index de sévérité de l'insomnie ; PSQI, Index de qualité de sommeil de Pittsburgh, ESE, Échelle de somnolence d'Epworth ; IAG, Indice d'anxiété gériatrique ; EDG, Échelle de dépression gériatrique

Comme présenté dans le tableau 10 ci-dessus, les analyses par ANOVAs à mesures répétées montrent un effet du temps significatif sur le score de l'ISI ($F_{(1,39)} = 26.94$, $p < 0.001$) mais aucune interaction entre le temps et les groupes ($F_{(1,39)} = 0.75$, $p = 0.08$), en vertu de la correction de Bonferroni, analysé comme variable principale dans ce projet. Autrement dit, la réduction significative de 4.09 dans le score de l'ISI pour le groupe sevrage+TCC-I et de 2.89 pour le groupe

sevrage s'explique par l'effet du sevrage comme illustré en Annexe 2 (page 93). Ainsi, il est constaté que les participants du groupe sevrage ont une diminution de leurs symptômes d'insomnie, qui de « clinique modérée » s'atténue vers une forme « légère sub-clinique », d'après l'échelle de notation de l'ISI. Bien qu'il existe une réduction significative du score de l'insomnie, la forme « légère sub-clinique » de l'insomnie se stabilise pour les participants du groupe sevrage+TCC-I. Une étude a montré la validité du score de l'ISI, comme une mesure viable relative de la fatigue, la qualité de vie, l'anxiété et la dépression dans une population insomniaque (48). À partir du nombre de participants ayant une baisse du score de l'ISI de plus de 7 points, il a été possible d'estimer le pourcentage de répondeurs et de rémission après sevrage pour l'ensemble des participants, de respectivement 22% et 41.5% environ. Il a été montré par un test du χ^2 de Pearson, aucune différence significative entre les groupes : le taux de réponse est de 26% environ pour le groupe sevrage+TCC-I et 17% pour le groupe sevrage ($\chi^2=0.52$, $p=0.47$). De la même manière, il n'a pas été montré de différence significative entre les groupes pour le taux de rémission d'environ 52% pour le groupe sevrage+TCC-I, et de 28% pour le groupe sevrage ($\chi^2=2.48$, $p=0.12$).

Concernant l'analyse des variables secondaires issues des questionnaires, il a été montré un effet du temps significatif sur le score du questionnaire PSQI ($F_{(1,39)}=4.36$, $p=0.04$) mais aucune interaction entre le temps et les groupes. En effet, il a été constaté une réduction significative des scores du questionnaire PSQI, d'environ -2.9 pour le groupe sevrage+TCC-I et de -0.22 pour le groupe sevrage qui s'explique par l'effet du sevrage comme illustré en Annexe 3 (page 93). Durant l'ensemble du projet, les participants maintiennent un score moyen compris entre 8.7 et 11.11 sur un total de 21. D'après les critères de cotation du test PSQI, à partir d'un seuil de 5, la qualité du sommeil est caractérisée de mauvaise. Ainsi, les participants de ce projet ont une qualité de sommeil qui s'améliore, mais reste cependant mauvaise et n'est pas affectée par le sevrage ou la TCC-I. Il est ainsi constaté que les participants du groupe sevrage+TCC-I ont un meilleur score en moyenne (8.70) que les participants du groupe sevrage (10.89). Enfin, ces résultats ne présentent aucun effet du temps ni d'interaction entre le temps et les groupes pour le reste des variables comme le montre le tableau 10 (page 65). Ainsi, ni le sevrage ni la TCC-I n'ont eu d'effet significatif sur l'ensemble des participants concernant les variables restantes.

D'après la cotation du questionnaire ESE, lorsque le score est en dessous d'un seuil de 8, alors les participants n'ont pas de dette de sommeil. L'ensemble des participants ont maintenu

un score compris entre 4 et 5, ce qui montre qu'ils n'ont pas eu de dette de sommeil durant l'ensemble du projet, aussi bien avant qu'après le sevrage.

Avant et après sevrage, les participants maintiennent un score pour le questionnaire IAG compris entre 6.33 et 7 pour un maximum de 20. D'après ces résultats, il est constaté que l'ensemble des participants maintient un état d'anxiété léger, qui n'est pas affecté par l'effet du sevrage ni de la TCC-I, d'après la cotation d'IAG.

D'après la cotation de l'EDG, les participants avec un score compris entre 10 et 20 sont dans un état légèrement dépressif. Durant toute la durée de ce projet, aussi bien avant qu'après le sevrage, les participants ont maintenu un score pour l'EDG compris entre 11.96 et 12.67. Ainsi, les participants ont maintenu un état de légère dépression, qui n'a pas été affecté ni par un effet du sevrage ni par la TCC-I.

4.4.2 RESULTATS DES VARIABLES ISSUES DES AGENDAS DE SOMMEIL

Les résultats présentés ci-dessous proviennent des agendas de sommeil de l'ensemble des participants, hormis 2 dans le groupe sevrage+TCC-I (N=21) et 2 dans le groupe sevrage (N=16). Ces participants ont en effet égaré ou mal complété leur agenda de sommeil. La SE a été analysé comme variable principale, et le SOL, TST, WASO comme variables secondaires dans ce projet de recherche.

Tableau 11 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues des agendas de sommeil.

	Groupe sevrage+TCC-I N=21			Groupe sevrage N=16			Effet du temps (sevrage)		Interaction tempsXgroupe	
	PRE	POST	Différence	PRE	POST	Différence	F	p-valeur	F	p-valeur
<u>Variable principale :</u>										
SE (%)	78.09 ±7.89	83.78 ±7.46	5.68 ±8.45	76.64 ±11.50	71.68 ±13.63	-3.58 ±13.19	0.78	0.38	6.75	0.01*

Variabes secondaires :

TST (min)	436.67 ±71.32	425.74 ±63.49		414.44 ±69.48	384.23 ±74.41		2.18	0.15	0.29	0.59
SOL (min)	33.66 ±28.11	28.00 ±26.40	-6.67 ±20.10	20.92 ±14.54	35.48 ±24.15	14.38 ±35.10	0.12	0.74	3.96	0.05
WASO (min)	34.13 ±24.09	25.78 ±20.70	-7.65 ±18.83	30.04 ±22.38	35.12 ±22.06	6.75 ±9.87	0.15	0.70	11.48	<0.01*

Moyenne ± écart-type

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement, SE, Efficacité de sommeil

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour les variables suivantes : WASO et SOL, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

Les analyses par ANOVAs à mesures répétées présentées dans le tableau 11 ci-dessus montrent une interaction entre le temps et les groupes significative concernant la SE ($F_{(1,35)} = 6.75, p < 0.001$), et aucun effet du temps après sevrage ($F_{(1,35)} = 0.78, p = 0.08$), en vertu de la correction de Bonferroni. Il est constaté une diminution significative de l'efficacité de sommeil dans le groupe sevrage d'en moyenne 3.58%, et à l'inverse une augmentation d'en moyenne 5.68% pour les participants du groupe sevrage+TCC-I comme le montre les points sur l'Annexe 4 (page 94). L'effet de la TCC-I et non du sevrage explique cette différence significative entre les groupes. Après sevrage, les participants du groupe sevrage+TCC-I ont une efficacité de sommeil auto-rapportée en moyenne égale à 83.78%, contre 71.68% pour ceux du groupe sevrage.

Il a aussi été observé une interaction entre le temps et les groupes pour le WASO ($F_{(1,35)} = 10.92, p < 0.01$). Une interaction entre le temps et les groupes a été observée pour la latence d'endormissement, cependant cette observation reste une tendance : ($F_{(1,35)} = 3.96, p = 0.05$). Aucun effet du temps n'a été observé pour ces variables.

Il a été constaté que les participants qui ont suivi la TCC-I ont une réduction significative de la durée moyenne de leur latence d'endormissement de 6.67 min. À l'inverse, les participants qui ont suivi le sevrage seul ont un temps d'endormissement qui augmente de 14.38 min en moyenne. Cet effet s'explique par l'effet du groupe : la TCC-I semble être à l'origine de cette différence significative dans le SOL observée entre les groupes et non pas l'effet du sevrage seul.

Enfin, il est constaté après sevrage que les participants du groupe sevrage+TCC-I mettent en moyenne 28 min à s'endormir, contre 35.48 min pour ceux du groupe sevrage.

Comme illustré en Annexe 5 (page 94), une réduction significative d'en moyenne 7.65 min du WASO a été observé dans le groupe sevrage+TCC-I. À l'inverse, il a été constaté une augmentation du WASO pour le groupe sevrage d'en moyenne 6.75 min. L'effet de la TCC-I et non du sevrage explique cette différence significative entre les groupes. Après sevrage, les participants du groupe sevrage+TCC-I se réveillent en moyenne 25.78 min au cours de leur nuit, contre 35.12 min en moyenne pour ceux du groupe sevrage.

4.4.3 RESULTATS DES VARIABLES ISSUES DE L'ACTIGRAPHIE

En ce qui concerne les variables secondaires issues de l'actigraphie, exploratoires uniquement : les résultats ne montrent aucun effet du temps ni d'interaction entre le temps et le groupe significatif pour l'ensemble des variables d'intérêt comme montré dans l'Annexe 6 (page 95). Les résultats présentés ont été générés à partir des données d'actigraphie de 37 participants : 22 participants provenant du groupe sevrage+TCC-I et 15 participants du groupe sevrage. 4 participants n'ont en effet pas porté leurs dispositifs bracelet-montre durant l'acquisition des données après le sevrage.

Enfin, comme expliqué précédemment, l'actigraphie permet d'estimer la quantité du sommeil, plutôt que sa qualité. Il est ainsi possible de vérifier l'exactitude des informations rapportées par actigraphie, en les comparant à celles extraites des agendas de sommeil. Les résultats permettront aussi de caractériser la différence entre l'estimation subjective et objective du sommeil (159). Afin de vérifier si les données issues de l'actigraphie et des agendas de sommeil ont les mêmes tendances pour chacune des mêmes variables avant et après sevrage, il a été réalisé un test non paramétrique de corrélation de Spearman.

Les résultats présentés en Annexe 7 (page 95) montrent que le TST issu de l'agenda de sommeil est significativement corrélé au TST issu de l'actigraphie ($Rho=0.51$, $p<0.001$). Il est retrouvé la même observation pour le WASO ($Rho=0.44$, $p=0.02$) et pour le SE ($Rho=0.50$, $p<0.001$). Il n'a pas été observé de corrélation notable pour la variable SOL issue des agendas de sommeil et de l'actigraphie ($Rho=0.28$, $p=0.13$). De ce fait, il est constaté que les variables TST, WASO et SE issues aussi bien de l'actigraphie que des agendas de sommeil ont une évolution qui suit la même tendance. Ces corrélations sont illustrées en Annexe 8 (page 96).

4.4.4 RESULTATS DES VARIABLES ISSUES DES ENREGISTREMENTS POLYSOMNOGRAPHIQUES

L'efficacité de sommeil, ainsi que le pourcentage du stade N2 ont été analysés comme variables principales. Les variables relatives à la durée, latence et pourcentage des stades de sommeil, ainsi que les variables relatives à la fragmentation et au maintien du sommeil, et le TST, SOL, WASO ont été analysés comme variables secondaires dans ce projet.

Tableau 12 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues des enregistrements PSG

	Groupe sevrage+TCC-I N=22			Groupe sevrage N=17			Effet du temps (sevrage)		Interaction tempsXgroupe	
	PRE	POST	Différence	PRE	POST	Différence	F	P- valeur	F	p-valeur
<u>Variables principales :</u>										
SE (%)	74.32 ±11.24	73.12 ±13.49		75.89 ±9.17	72.16 ±9.14		1.67	0.20	0.20	0.66
Stade N3 (%TST)	26.04 ±10.09	25.61 ±10.61		23.06 ±7.04	22.36 ±8.54		0.10	0.75	<0.001	0.95
<u>Variables secondaires :</u>										
TST (min)	372.59 ±59.38	363.41 ±73.71		385.71 ±56.22	360.59 ±52.29		2.40	0.13	0.47	0.50
SOL (min)	24.75 ±23.54	24.89 ±25.70		18.26 ±16.35	24.07 ±16.89		0.32	0.58	1.86	0.18
WASO (min)	98.35 ±58.84	101.50 ±50.97		90.09 ±48.06	103.65 ±41.67		0.67	0.42	0.37	0.55
SE corrigée (%)	78.12 ±11.04	73.12 ±13.49		78.49 ±8.61	72.15 ±9.14		0.99	0.33	0.10	0.75
TIB (min)	503.96 ±54.73	496.98 ±45.54		510.42 ±45.94	499.68 ±37.49		0.89	0.35	0.15	0.70
Durée du stade N1 (min)	5.52 ±3.91	4.46 ±3.33	-1.07 ±3.84	6.85 ±2.50	3.35 ±2.05	-3.5 ±3.01	15.10	<0.001*	5.26	0.03*
Stade N1 (%TST)	1.60 ±1.18	1.26 ±0.87	-0.29 ±1.17	1.82 ±0.69	0.94 ±0.55	-0.88 ±0.83	11.76	<0.001*	4.65	0.04*

Durée du stade N2	191.91	191.59		203.56	200.06		0.03	0.86	0.03	0.86
(min)	±52.66	±55.41		±38.21	±53.13					
Durée du stade N3	99.64	90.23		89.25	79.32		1.91	0.18	<0.001	0.97
(min)	±43.40	±37.45		±31.66	±30.08					
Stade N2 (%TST)	51.60	52.97		53.02	55.37		0.77	0.39	0.04	0.84
	±12.20	±11.42		±8.12	±11.61					
Durée du stade REM	77.46	73.64		86.03	77.88		1.67	0.20	0.23	0.63
(min)	±29.90	±26.99		±27.90	±29.53					
Stade REM (%TST)	20.76	20.16		22.10	20.56		1.11	0.30	0.16	0.70
	±7.36	±5.46		±5.81	±5.00					
Latence au stade N1	25.62	20.50		18.35	28.89		1.43	0.24	2.66	0.11
(min)	±23.43	±22.33		±16.43	±18.79					
Latence au stade N2	25.56	26.20		19.50	21.09		1.74	0.20	1.67	0.20
(min)	±24.14	±28.51		±15.90	±14.54					
Latence au stade N3	50.56	58.87		43.15	41.81		2.06	0.16	1.94	0.17
(min)	±47.09	±44.75		±24.46	±18.42					
Latence au stade REM	147.80	134.16		120.68	134.05		0.04	0.85	0.85	0.36
(min)	±83.55	±77.51		±43.16	±53.33					
SSI	15.57	15.14		17.65	5.11		2.74	0.11	1.08	0.31
(Nbre d'évènements /h)	±5.01	±5.34		±5.28	±8.76					
SFI	8.40	8.13		9.06	8.76		0.37	0.55	<0.001	0.97
(Nbre d'évènements /h)	±4.37	±2.65		±3.1	±3.59					
Indice de micro-éveil	20.08	19.58		22.41	21.27		0.26	0.61	0.04	0.85
(Nbre d'évènements /h)	±8.59	±9.39		±8.02	±8.46					
Latence NREM consolidé	30.23	34.05		20.68	26.22		0.76	0.39	1.54	0.22
(5min)	±31.10	±31.90		±16.54	±16.43					
Latence N3 consolidé	57.45	76.84		55.38	69.22		3.06	0.09	1.40	0.24
(5min)	±52.94	±70.66		±32.07	±59.25					
Latence NREM consolidé	37.12	40.53		28.85	32.04		0.91	0.35	0.02	0.88
(10min)	±43.92	±35.05		±23.02	±18.59					
Latence N3 consolidé	85.38	101.25		74.38	81.04		3.90	0.06	0.68	0.41
(10min)	±99.85	±73.09		±79.10	±68.32					

Moyenne ± écart-type

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement, SE, Efficacité de sommeil ; TIB, temps passé au lit ; SSI, Indice de changements des stades de sommeil ; SFI, Indice de fragmentation du sommeil.

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour les variables suivantes : Durée et Pourcentage du stade N1, la latence aux différents stades, ainsi que la latence consolidée aux stades du sommeil, le SFI, l'indice de micro-éveil, le SOL et le WASO, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

En vertu de la correction de Bonferroni, il n'a pas été montré d'effet significatif du temps sur les variables principales : pourcentage du stade N3 : ($F_{(1,38)}=0.10$, $p=0.15$) et SE ($F_{(1,38)}=1.67$, $p=0.04$). Aucune interaction entre le temps et les groupes n'a été détectée, d'après le tableau 12 ci-dessus (page 70) pour le pourcentage du stade N3 : ($F_{(1,38)}<0.001$, $p=0.19$) et SE ($F_{(1,38)}=0.20$, $p=0.13$).

Les analyses par ANOVAs à mesures répétées ont uniquement montré un effet du temps significatif sur le stade N1, plus spécifiquement sa durée ($F_{(1,38)}=15.10$, $p<0.001$), et son pourcentage ($F_{(1,38)}=11.76$, $p<0.001$). Il a aussi été trouvé uniquement pour ces deux mêmes variables une interaction entre le temps et les groupes (Durée : $F_{(1,38)}=5.26$, $p=0.03$; Pourcentage : $F_{(1,38)}=4.65$, $p=0.04$). Il a été constaté une diminution de la durée du stade N1 d'en moyenne 1.07 min pour les participants du groupe sevrage+TCC-I, et de 3.5 min pour ceux du groupe sevrage, comme l'illustrent les points sur l'Annexe 9 (page 97). Il a aussi été constaté une diminution du pourcentage du stade N1 d'en moyenne 0.29%, et 0.88%, respectivement pour les participants du groupe sevrage+TCC-I et sevrage. Après sevrage, les participants du groupe sevrage+TCC-I dorment en moyenne 4.46 min dans le stade N1, soit 1.26% du TST. Enfin, les participants du groupe sevrage restent en moyenne endormi dans le stade N1 3.35 min, ce qui correspond à 0.94% du TST, une fois le sevrage terminé. Concernant l'analyse des variables secondaires : aucun effet significatif du temps ou d'interaction entre le temps et les groupes n'a été détecté.

4.4.5 RESULTATS DES VARIABLES RELATIVES A LA MICROARCHITECTURE DU SOMMEIL

La densité des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3 a été analysée comme variable principale, et la durée, amplitude, puissance spectrale et fréquence comme variables secondaires dans ce projet de recherche. Comme présenté dans le tableau 13 ci-dessous (page 73), les résultats ont été générés à partir des données provenant des enregistrements PSG après sevrage de 36 participants : groupe sevrage+TCC-I: N=20, groupe sevrage: N=16.

En ce qui concerne la densité des fuseaux de sommeil aux stades N2 et N3, variable principale dans ce projet de recherche : les analyses par ANOVAs à mesures répétées montrent un effet significatif du sevrage sur la densité des fuseaux ($F_{(1,36)}=7.18$, $p<0.001$), en vertu de la

correction de Bonferroni. Aucune interaction significative entre le temps et les groupes n'a été montrée ($F_{(1,36)} < 0.001$, $p = 0.20$) sur cette variable. Cette réduction de la densité des fuseaux de sommeil sur l'ensemble des stades N2 et N3, illustré en Annexe 10 (page 98), d'en moyenne 0.42 fuseaux /min pour le groupe sevrage+TCC-I et de 0.41 fuseaux /min pour le groupe sevrage, est expliquée par l'effet du sevrage uniquement, et non pas par la thérapie. Après sevrage, la densité moyenne des fuseaux de sommeil est d'environ 1.32 fuseaux /min pour le groupe sevrage+TCC-I et de 1.63 fuseaux /min pour le groupe sevrage.

Tableau 13 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables relatives aux fuseaux de sommeil.

Fuseaux de sommeil : Stades N2 et N3	Groupe sevrage+TCC-I N=20			Groupe sevrage N=16			Effet du temps (sevrage)		Interaction tempsXgroupe	
	PRE	POST	Différence	PRE	POST	Différence	F	p-valeur	F	p-valeur
<u>Variable principale :</u>										
Densité (Nb / min)	1.74 ±0.70	1.32 ±0.81	-0.42 ±0.77	2.02 ±0.75	1.63 ±1.04	-0.41 ±1.11	7.18	0.01*	<0.001	0.99
<u>Variables secondaires :</u>										
Durée (sec)	0.88 ±0.09	0.87 ±0.10		0.90 ±0.09	0.89 ±0.10		0.80	0.38	0.03	0.87
Amplitude (μV)	81.14 ±19.18	118.08 ±120.10		78.11 ±12.46	84.95 ±18.24		2.88	0.10	1.04	0.32
Puissance spectrale (μV^2)	111.41 ±52.34	215.06 ±384.21		103.57 ±44.35	109.71 ±54.79		1.78	0.19	1.09	0.30
Fréquence (Hz)	12.37 ±0.47	12.00 ±0.56	-0.41 ±0.57	12.54 ±0.61	12.36 ±0.45	-0.20 ±0.34	11.39	<0.001*	1.73	0.20

Moyenne \pm écart-type ;

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

Les tests utilisent les valeurs logarithmiques pour la puissance spectrale, bien que les valeurs « brutes » soient affichées.

Concernant l'analyse des variables secondaires, comme présenté dans le tableau 13 ci-dessus, les analyses par ANOVAs à mesures répétées montrent un effet significatif du sevrage sur la fréquence des fuseaux sur l'ensemble des stades N2 et N3, ($F_{(1,36)} = 11.39$, $p < 0.001$) comme illustré en Annexe 11 (page 98). Aucune interaction entre le temps et les groupes n'a été détectée en ce qui concerne l'ensemble des variables secondaires.

CHAPITRE 5 : DISCUSSION

5.1 EFFET D'UN SEVRAGE DE BZD ET MEDICAMENTS APPARENTÉS

5.1.1 QUALITÉ DE SOMMEIL

La qualité de sommeil est modifiée chez la personne âgée après un sevrage de BZD : H1 est partiellement vérifiée. À partir des questionnaires, il a été montré que le score de l'ISI était significativement réduit après sevrage chez l'ensemble des participants. Il n'a pas été observé d'amélioration de l'efficacité de sommeil après sevrage à partir des données extraites des agendas de sommeil chez les participants ayant suivi le sevrage en l'absence de TCC-I. À l'opposé, leur efficacité de sommeil a été significativement réduite après sevrage avec TCC-I. Il n'a pas été observé de modifications de l'efficacité de sommeil à partir des données PSG et actigraphiques après sevrage chez l'ensemble des participants. De plus, le score du questionnaire PSQI a été significativement réduit après sevrage chez l'ensemble des participants. D'après l'interprétation du score des questionnaires ISI et PSQI, il est ainsi possible d'affirmer que le sevrage modifie la qualité du sommeil : les plaintes liées au trouble de l'insomnie diminuent grâce à l'effet d'un sevrage de BZD et apparentés. Morin et al. ont montré de façon similaire que le score de l'ISI est réduit après un sevrage de BZD et apparentés chez la personne âgée insomniaque (134). Par ailleurs, les scores des questionnaires ESE, IAG et EDG n'ont pas été modifiés suite à l'intervention de sevrage chez l'ensemble des participants. Autrement dit, les participants ont conservé un état de dépression légère, sans développer de trouble d'anxiété ou de somnolence excessive. Morin et al. ont montré que les scores des questionnaires IAG et EDG avaient été significativement réduits après sevrage de BZD chez la personne âgée (134). Il apparaît ainsi que la perception subjective des personnes âgées vis-à-vis de leur trouble d'insomnie est améliorée par l'effet d'un sevrage de BZD et apparentés.

Enfin, il est possible que l'effet bénéfique du sevrage ne soit ressenti chez le participant qu'après un certain délai. En effet, il a été montré un effet significatif du sevrage sur la diminution du TST auto-rapportée à travers un agenda de sommeil, un mois après avoir complété le sevrage (108). L'étude a été réalisée sur une population de personnes âgées insomniaques consommant de façon chronique des BZD et apparentés. Cependant, l'effet du sevrage n'est pas pérenne puisqu'il n'a pas été observé 6 mois après le sevrage (108). L'effet du sevrage sur le WASO auto-rapporté a été identique à celui du TST auto-rapporté : l'effet du sevrage associé à une

amélioration de la qualité du sommeil n'a pas été maintenu dans le temps. Cette étude rapporte aussi la présence d'un délai dans l'observation d'effet du sevrage significatif sur le SOL notamment. L'effet du sevrage sur la réduction du SOL et associé à une amélioration de la qualité du sommeil n'a pas été observé un mois après le sevrage mais l'a été 6 mois après (108).

5.1.2 MACROARCHITECTURE DU SOMMEIL

Il n'a pas été observé de modification de l'architecture du sommeil, plus particulièrement dans la durée et la latence d'apparition des stades de sommeil. Ainsi, le stade N3 n'a pas été modifié par le sevrage contrairement à l'hypothèse H2 formulée. Cependant, une modification notable est la réduction de la durée et du pourcentage du stade N1 chez l'ensemble des participants, une fois le sevrage complété. Le stade N1 ne représentant qu'une place mineure dans le TST (0.69% pour le groupe sevrage+TCC-I et 0.51% pour le groupe sevrage), la diminution de ce stade en particulier ne reflète pas de changements majeurs dans l'architecture du sommeil. Par ailleurs, le changement du stade N1 induit par le sevrage ne semble pas avoir eu d'impact sur la proportion des autres stades du sommeil et a seulement accéléré la transition veille-sommeil. Les données extraites à partir des enregistrements PSG n'ont pas montré de modifications dans l'initiation (SOL), la maintenance (TST) et la fragmentation du sommeil (WASO). L'absence d'effet du sevrage sur les paramètres d'intérêt issus des enregistrements PSG - TST, SOL, WASO - pourrait s'expliquer par le nombre trop faible de nos participants ou bien par un effet bénéfique retardé ou faible du sevrage là encore comparé aux résultats obtenus à partir de l'évaluation subjective des participants sur leur sommeil (160). Par ailleurs, il n'a pas été observé de modification de l'architecture du sommeil, plus particulièrement dans la durée et la latence d'apparition des stades de sommeil. Cependant, une modification notable est la réduction de la durée et du pourcentage du stade N1 chez l'ensemble des participants, une fois le sevrage complété. Le stade N1 ne représentant qu'une place mineure dans le TST (0.69% pour le groupe sevrage+TCC-I et 0.51% pour le groupe sevrage), la diminution de ce stade en particulier ne reflète pas de changements majeurs dans l'architecture du sommeil. Par ailleurs, le changement du stade N1 induit par le sevrage n'a pas modulé la proportion des autres stades du sommeil et a seulement accéléré la transition veille-sommeil. Ainsi, les stades N2, N3 et REM n'ont pas été modifiés par le sevrage contrairement aux hypothèses formulées. Il a été montré précédemment que la dose de BZD et apparentés consommés était significativement réduite après le sevrage. Or,

les BZD ont notamment comme effet notoire d'augmenter la proportion du stade N2 au dépend de celles des stades N3 et REM (83). Avec la réduction significative de la consommation de BZD chez l'ensemble des participants, il aurait été attendu une réduction du stade N2 et une augmentation du stade N3, comme a pu le montrer une étude réalisée sur une population de personnes âgées insomniaques après un sevrage de BZD et apparentés (134).

5.1.3 MICROSTRUCTURE DU SOMMEIL

La microstructure du sommeil est modifiée chez la personne âgée après un sevrage de BZD, validant l'hypothèse H3. Plus particulièrement, la densité des fuseaux de sommeil a significativement été réduite après sevrage chez l'ensemble des participants. De plus, le sevrage a aussi induit une réduction de la fréquence des fuseaux de sommeil chez l'ensemble des participants. L'amplitude, la durée et la puissance spectrale des fuseaux de sommeil n'ont pas été modifiées par le sevrage. Ainsi, les paramètres relatifs aux fuseaux de sommeil sont partiellement modifiés après un sevrage de BZD et apparentés chez la personne âgée.

Par ailleurs, il est probable que les propriétés des fuseaux de sommeil enregistrés avant le plan de sevrage soient différentes de ceux enregistrés après sevrage. En effet, il a été précédemment expliqué que les BZD et apparentés augmentent la transmission GABAergique, particulièrement au niveau des neurones réticulaires thalamiques (161). Or, les fuseaux de sommeil sont rythmés par des interactions entre les neurones glutamatergiques thalamo-corticaux excitateurs et les neurones GABAergiques réticulaires thalamiques inhibiteurs (162). Plus particulièrement, la durée des fuseaux de sommeil dépend de l'activité des neurones inhibiteurs réticulaires thalamiques (163). Ainsi, il est suggéré qu'une consommation chronique en BZD et apparentés potentialise la transmission GABAergique, et par conséquent module les caractéristiques des fuseaux de sommeil : augmentation de la densité, et de la durée (164, 165). Dans cette continuité, il est possible que le sevrage de BZD et apparentés restaure les interactions entre neurones réticulaires thalamiques et thalamo-corticaux chez la personne âgée insomniaque, expliquant la modification des paramètres relatifs aux fuseaux de sommeil chez l'ensemble des participants une fois le sevrage complété. Il apparaît que les fuseaux de sommeil « type BZD » enregistrés avant sevrage chez l'ensemble de nos participants n'aient pas les mêmes propriétés physiologiques, notamment protectrices du sommeil que ceux enregistrés après sevrage, en l'absence de médication (166). La réduction de la densité et de la fréquence des fuseaux de sommeil après sevrage est causée par le retrait des BZD et apparentés : un tel retrait permet de restaurer la transmission GABAergique, plus particulièrement au niveau des neurones

réticulaires thalamiques, à l'origine de la formation de fuseaux de sommeil avec un rôle protecteur du sommeil. Par ailleurs, le sevrage de BZD et apparentés a été associé à une amélioration de la qualité de vie auto-rapportée. Dans cette continuité, il est possible de suggérer qu'une fois le plan de sevrage complété, les fuseaux de sommeil ont des caractéristiques différentes, avec des propriétés bénéfiques associées à une amélioration des fonctions cognitives, et de la qualité du sommeil auto-rapportée par les questionnaires.

5.2 EFFET D'UN SEVRAGE DE BZD ET MEDICAMENTS APPARENTES COUPLE A LA TCC-I

5.2.1 QUALITE DE SOMMEIL

Les modifications de la qualité de sommeil sont plus importantes lorsque le sevrage est couplé à la TCC-I chez la personne âgée en comparaison à un sevrage sans TCC-I : H4 est confirmée. Les données issues des questionnaires ne montrent aucun changement induit par l'effet de la TCC-I couplé au plan de sevrage sur ces variables chez l'ensemble des participants. À partir des données issues des agendas de sommeil, il a été constaté une amélioration de la qualité du sommeil parmi les participants ayant complété le plan de sevrage et la TCC-I (SE). Plus particulièrement, il apparaît chez ces participants que les bénéfices apportés par l'intervention ont tendance à améliorer leur endormissement (SOL) et le maintien de leur sommeil (WASO). À l'inverse, les participants ayant bénéficiés uniquement du plan de sevrage ont rapporté à travers leur agenda de sommeil une dégradation de leurs symptômes d'insomnie, notamment un endormissement plus difficile et un sommeil plus fragmenté. À partir des agendas de sommeil, Morin et al. ont montré une fois le sevrage couplé à la TCC-I complété une augmentation de la SE, ainsi qu'une réduction du SOL chez la personne âgée (134). Contrairement à nos résultats, il a aussi été observé une réduction du score de l'ISI chez les participants ayant complétés le sevrage couplé à la TCC-I. Les bénéfices apportés par la TCC-I couplée au sevrage montrent une amélioration de la qualité de sommeil plus importante à partir des agendas de sommeil comparé au questionnaire ISI. L'ISI représente une évaluation globale de la sévérité de l'insomnie sur la base d'un questionnaire unique, tandis que les agendas de sommeil reflètent la qualité de sommeil sur plusieurs semaines et pourraient donc être plus sensibles à l'effet de la TCC-I. Par ailleurs, les résultats de cette même étude rapportent que les bénéfices du sevrage couplé à la TCC-I sont supérieurs aux bénéfices du sevrage seul quant à l'amélioration des symptômes d'insomnie (134).

La TCC-I couplée au plan de sevrage n'apporte pas de changements de la qualité de sommeil à travers les données obtenues par enregistrements PSG et par actigraphie. Bien que les différences mesurées après sevrage entre les variables TST, SOL, WASO et SE issues de l'actigraphie et des agendas de sommeil soient corrélées, il n'a pas été montré d'amélioration de la qualité du sommeil sur les variables issues de l'actigraphie. Cela peut s'expliquer par le fait que l'actigraphie n'est pas un moyen exact de déterminer si le participant dort ou non. L'actigraphie recueille des informations provenant uniquement de la lumière et du mouvement, il ne constitue pas une mesure directe du sommeil. Par ailleurs, la littérature est incomplète et reste à établir

quant à la validation de l'actigraphie dans une population insomniaque (54). Sa validité dans une population âgée insomniaque avec une consommation chronique en BZD n'a également pas été évaluée. Une telle différence obtenue par rapport à ceux en faveur d'une amélioration de la qualité du sommeil rapportée à travers les agendas de sommeil peut s'expliquer par le fait que l'enregistrement PSG n'est réalisé que sur une seule nuit, alors que les données issues des agendas de sommeil sont moyennées sur 14 jours. Ainsi, l'enregistrement PSG constitue plus une mesure de la physiologie du sommeil sur nuit que la perception globale du sommeil sur deux semaines. Il apparaît par conséquent que la TCC-I couplée au plan de sevrage permet d'améliorer davantage la perception du sommeil et de réduire les troubles d'insomnie chronique.

5.2.2 MACROARCHITECTURE DU SOMMEIL

Il n'a pas été observé davantage de modifications de la macrostructure du sommeil lorsque le sevrage de BZD est couplé à la TCC-I chez la personne âgée en comparaison à un sevrage sans TCC-I : H5 est réfutée. La TCC-I couplée au plan de sevrage n'a pas modifié les variables relatives aux enregistrements PSG, notamment la durée et la latence aux stades du sommeil. Il apparaît que l'initiation, le maintien et la fragmentation du sommeil ne sont pas modulés par les différentes interventions. Comme expliqué précédemment, la TCC-I agit davantage sur les facteurs de maintien dans l'objectif de structurer les habitudes reliées au sommeil. Elle vise ainsi à réduire les symptômes d'insomnie chronique en impactant davantage l'aspect psychologique que physiologique chez le participant (167). Cela pourrait expliquer l'absence d'effet de la TCC-I sur les données PSG, et la présence d'un effet de la TCC-I associée à une amélioration subjective de la qualité de sommeil chez la personne âgée dans les agendas de sommeil après sevrage. La différence entre les résultats obtenus à partir des données PSG et des agendas de sommeil est référencée par la littérature. Morin et al. ont étudié l'effet de la TCC-I sur une population âgée souffrant d'insomnie chronique à partir d'enregistrements PSG et d'agendas de sommeil (168). Il a été montré que les changements de la qualité du sommeil auto-rapportée des agendas de sommeil étaient plus importants que ceux provenant des enregistrements PSG, notamment le SOL et le WASO ont été réduits et la SE augmentée. Ces résultats ne concordent pas avec nos observations : aucune modification n'a été observée à partir des données PSG une fois le sevrage couplé à la TCC-I complété. Les résultats des données issues des agendas de sommeil sont en concordance avec ceux obtenus dans ce projet de recherche : il a été observé une tendance à la réduction du SOL et une réduction du WASO. Une autre étude rapporte des effets

similaires de la TCC-I sur une population de personnes âgées souffrant d'insomnie après une TCC-I (169). Les études mentionnées précédemment étudiaient des populations de personnes âgées souffrant d'insomnie, qui n'avaient pas de consommation chronique en BZD et ont ainsi été testées en l'absence de sevrage de BZD.

5.2.3 MICROSTRUCTURE DU SOMMEIL

Le sevrage de BZD couplé à la TCC-I n'a pas modifié davantage la microstructure du sommeil, plus particulièrement la densité des fuseaux de sommeil en comparaison à un sevrage sans TCC-I : H6 est donc réfutée. Les paramètres restants, relatifs aux fuseaux de sommeil, n'ont pas été davantage modulés par le sevrage combiné à la TCC-I. Il apparaît que l'effet du sevrage indépendamment de la TCC-I permet de moduler la densité et la fréquence des fuseaux de sommeil. Pour rappel, la TCC-I vise à diminuer les symptômes d'insomnie par une approche psychologique plutôt que physiologique (167). L'arrêt de la consommation des BZD et apparentés représente une approche physiologique : la transmission GABAergique se retrouve modulée ce qui engendre une modification des paramètres relatifs aux fuseaux de sommeil. Ainsi, le sevrage uniquement permet de moduler la microstructure du sommeil, dans la densité et fréquence des fuseaux de sommeil. Les effets de la TCC-I ne permettent pas un réarrangement physiologique de la transmission GABAergique après intervention. Il a été montré que les variations de la densité des fuseaux de sommeil et de la SE, WASO provenant des agendas de sommeil mesurées une fois la TCC-I complétée étaient corrélées (70). De plus ces changements sont associés à une réduction des symptômes d'insomnie. Par ailleurs, cette étude n'a pas rapporté de variations dans l'amplitude, la fréquence, la durée et le pouvoir spectral des fuseaux de sommeil une fois la TCC-I complétée (70). Dans cette continuité, la réduction des symptômes d'insomnie mesurée chez l'ensemble des participants une fois le plan de sevrage complété pourrait être liée à la baisse de la densité des fuseaux de sommeil.

5.3 SUCCES DE SEVRAGE

Le plan de sevrage a prouvé son efficacité : la dose de BZD consommée a significativement diminué chez l'ensemble des participants une fois le plan de sevrage complété. Par ailleurs, la TCC-I n'a pas eu d'effet sur le succès de sevrage : il n'a pas été observé d'interaction entre le temps et les groupes. Ces résultats sont similaires à ceux d'une étude réalisée chez la personne âgée insomniaque : il n'a pas été retrouvé de bénéfices complémentaires de la TCC-I lors d'un sevrage de BZD (170). Il est possible d'expliquer ce résultat par le fait que le plan de sevrage, tout comme

la thérapie constitue deux interventions spécifiques, qui n'ont pas les mêmes objectifs. Ainsi, la TCC-I vise à réduire les plaintes d'insomnie plutôt qu'à réduire la consommation en BZD. Une étude a montré que le succès d'un sevrage de BZD était plus important lorsque le plan de sevrage était couplé à la TCC-I, plutôt qu'avec la seule intervention de sevrage ou de TCC-I chez la personne âgée insomniaque (134). La structure du plan de sevrage de cette étude pourrait expliquer les variations de résultats observées après sevrage. Le sevrage s'accompagne chaque semaine de consultations supervisées par un médecin ce qui pourrait expliquer un succès de sevrage plus important pour les participants ayant suivi le sevrage combiné à la TCC-I. De plus, cette étude indique aussi que le succès de sevrage était davantage maintenu dans le temps, un an après l'intervention de sevrage, pour les participants ayant suivi le sevrage couplé à la TCC-I, par comparaison avec ceux ayant suivi seulement le sevrage ou la TCC-I (134). Compte tenu de la difficulté de compléter avec succès un sevrage de BZD, il apparaît que l'effet bénéfique du sevrage s'explique aussi par la motivation active des participants en ce sens. D'autres études ont montré que le sevrage seul, ou couplé à la TCC-I sont des interventions efficaces pour réduire la consommation de BZD et apparentés chez la personne âgée insomniaque (171, 172). Ainsi, le plan de sevrage encadré est efficace pour la réussite d'un sevrage de BZD et apparentés dans une population de personnes âgées souffrant d'insomnie chronique et s'accompagne d'une amélioration de la qualité du sommeil. Plus de la majorité des participants des groupes sevrage et sevrage+TCC-I ont réussi un sevrage complet de BZD et apparentés.

5.4 LIMITES

La taille de notre échantillon, plus particulièrement la taille des groupes, 18 et 23 est peu importante. Avec un plus grand effectif, il aurait été peut-être possible d'observer des effets bénéfiques de la thérapie plus importants concernant les données auto-rapportées issues des questionnaires et agendas de sommeil. Bien que les tailles d'effet rapportées soient faibles, il serait ainsi possible d'observer une augmentation des stades N3 et REM au dépend du stade N2. Il apparaît aussi nécessaire d'effectuer les mêmes évaluations du sommeil qu'étudiées précédemment afin d'apprécier les bénéfices du sevrage et de la TCC-I au long terme.

Il n'a pas été réalisé de tests sanguins ou urinaires chez les participants afin de détecter la présence de BZD et apparentés dans l'organisme après intervention. Ainsi, la fiabilité de la réussite de leur sevrage dépend uniquement de la véracité de leurs propos recueillis lors des

appels téléphoniques. Un test sanguin ou urinaire effectué post intervention permettrait de contrôler et de doser l'éventuelle présence de BZD consommés dans l'organisme des participants.

Compte tenu des critères d'inclusions très restreints, les participants de ce projet de recherche ne présentent pas de comorbidité majeure. La population étudiée est donc âgée et surtout relativement en bonne santé et active, notamment pour se déplacer au laboratoire du sommeil plusieurs fois au cours du projet. Ainsi, il apparaît rationnel de ne pas extrapoler ces conclusions sur l'ensemble des personnes âgées.

5.5 CONTRIBUTION A L'AVANCEE DES CONNAISSANCES

Ce projet de recherche contribue à l'avancée des connaissances sur la gestion de l'insomnie chronique chez la personne âgée insomniaque par un plan de sevrage et une approche psychologique : la TCC-I. Il n'a pas été constaté chez l'ensemble des participants d'aggravation de leurs symptômes d'insomnie chronique une fois le plan de sevrage complété. L'effet du sevrage est tel qu'il a induit une stabilisation, ou une réduction des symptômes d'insomnie chronique, plus particulièrement une amélioration de la qualité de sommeil auto-rapportée. L'approche psychologique constituée en la TCC-I a permis d'améliorer la qualité du sommeil, l'endormissement et le maintien du sommeil auto-rapportée chez la personne âgée insomniaque. De plus, cette thérapie n'a pas engendré d'aggravation de leurs symptômes d'insomnie chronique, elle a au contraire participé à les réduire. Il apparaît que la TCC-I offre un moyen de lutte efficace contre l'insomnie chronique chez la personne âgée, en agissant sur la perception du sommeil par sa composante psychologique, plutôt que par un changement dans la neurophysiologie du sommeil.

L'effet de la TCC-I et d'un sevrage de BZD et apparentés sur la microarchitecture du sommeil, particulièrement les fuseaux de sommeil chez la personne âgée a permis une avancée des connaissances, dans un domaine d'étude où la littérature reste incomplète. Il a été possible de faire l'étude quantitative des fuseaux de sommeil chez la personne âgée après un sevrage de BZD et ainsi d'évaluer les changements neurophysiologiques sous-jacents.

CHAPITRE 6 : CONCLUSION

Il est finalement possible d'affirmer que le sevrage de BZD et apparentés, associé ou non à la TCC-I, ne module que légèrement la macroarchitecture du sommeil, mais module davantage la qualité du sommeil et la microarchitecture du sommeil chez la personne âgée souffrant d'insomnie chronique. Ces changements sont par ailleurs associés aussi bien à une amélioration du sommeil, qu'à une stabilité du sommeil. En effet, ils ont été plus importants pour les données provenant d'évaluation auto-rapportée du sommeil : agenda de sommeil, questionnaires, que pour les données des enregistrements PSG. Enfin, les bénéfices d'un sevrage de BZD et apparentés permettent de renforcer sa politique d'usage, afin d'améliorer le sommeil chez la personne âgée souffrant d'insomnie chronique.

La TCC-I apparaît comme un moyen efficace de renforcer les effets bénéfiques du sevrage. Les bénéfices apportés apparaissent là encore dans un premier temps sur les variables auto-rapportées de la qualité du sommeil et auraient pu être constatés si l'observation avait été répétée dans le temps. L'effet du sevrage sur le sommeil influence aussi sa microstructure, notamment les fuseaux de sommeil. Par ailleurs, la TCC-I apparaît comme un complément thérapeutique non-médicamenteux efficace au sevrage de BZD et apparentés, plus particulièrement sur le ressenti subjectif des participants concernant leur qualité de sommeil.

Afin de caractériser les effets de la TCC-I couplée au sevrage de BZD sur le long terme, il serait intéressant d'évaluer le sommeil chez l'ensemble des participants six mois et un an après intervention. Il serait aussi intéressant de poursuivre l'investigation des changements dans la microarchitecture du sommeil chez la personne âgée en étudiant notamment les ondes lentes, prépondérantes au stade N3, à une fréquence de 0,3 à 1 Hz. Le consensus scientifique admet l'existence d'un lien étroit entre l'activité des ondes lentes et le processus homéostatique du sommeil. Plus la pression en sommeil (homéostatique) se trouve élevée suite à un long éveil, plus l'activité des ondes lentes s'en retrouve augmentée (173, 174). Les résultats permettraient de caractériser davantage les bénéfices d'un arrêt de la consommation de BZD sur les changements de la microarchitecture du sommeil chez la personne âgée souffrant d'insomnie, en plus de décrire plus précisément son effet combiné à celui de la TCC-I sur cette population.

CHAPITRE 7 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Buysse DJ. Insomnia. *Jama*. 2013;309(7):706-16.
2. Buysse DJ, Thompson W, Scott J, Franzen PL, Germain A, Hall M, et al. Daytime symptoms in primary insomnia: a prospective analysis using ecological momentary assessment. *Sleep medicine*. 2007;8(3):198-208.
3. Poirot I. Place des thérapies comportementales dans la prise en charge des insomnies. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2012;170(3):202-7.
4. Chaput JP, Yau J, Rao DP, Morin CM. Prevalence of insomnia for Canadians aged 6 to 79. *Health Rep*. 2018;29(12):16-20.
5. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32(1):55-64.
6. American Academy of Sleep M. International classification of sleep disorders 2014.
7. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc. 2013.
8. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN. Insomnia and its Impact on Physical and Mental Health. *Current Psychiatry Reports*. 2013;15(12):418.
9. Avidan AY, Neubauer DN. Chronic Insomnia Disorder. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(4, Sleep Neurology):1064-92.
10. Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):35-46.
11. NIH State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults statement. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(4):412-21.
12. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 1987;10(4):541-53.
13. Spielman A, Glovinsky P. Case studies in insomnia. The varied nature of insomnia Plenum, New York. 1991:1-15.
14. Dauvilliers Y, Morin C, Cervenka K, Carlander B, Touchon J, Besset A, et al. Family studies in insomnia. *Journal of psychosomatic research*. 2005;58(3):271-8.
15. Zhang B, Wing Y-K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93.
16. Nowakowski S, Meers J, Heimbach E. Sleep and women's health. *Sleep medicine research*. 2013;4(1):1.
17. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR, et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *J Sleep Disord Ther*. 2015;4(5).
18. Suh S, Cho N, Zhang J. Sex differences in insomnia: from epidemiology and etiology to intervention. *Current psychiatry reports*. 2018;20(9):69.
19. Kales A, Caldwell AB, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Biopsychobehavioral correlates of insomnia. II. Pattern specificity and consistency with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Psychosom Med*. 1983;45(4):341-56.
20. Krueger RF, Markon KE. Reinterpreting Comorbidity: A Model-Based Approach to Understanding and Classifying Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2006;2(1):111-33.
21. Jindal RD, Thase ME. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Medicine Reviews*. 2004;8(1):19-30.
22. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Prevalence, Course, and Comorbidity of Insomnia and Depression in Young Adults. *Sleep*. 2008;31(4):473-80.
23. Wilson KG, Eriksson MY, D'Eon JL, Mikail SF, Emery PC. Major Depression and Insomnia in Chronic Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2002;18(2).
24. Crönlein T. Insomnia and obesity. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(6):409-12.
25. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(2):97-111.
26. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med*. 2003;65(2):259-67.
27. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):9-15.
28. Monroe LJ. Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol*. 1967;72(3):255-64.

29. Bonnet MH, Arand D. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosomatic medicine*. 1998;60(5):610-5.
30. Freedman RR, Sattler HL. Physiological and psychological factors in sleep-onset insomnia. *Journal of Abnormal Psychology*. 1982;91(5):380.
31. Bonnet M, Arand D. Insomnia, metabolic rate and sleep restoration. *Journal of internal medicine*. 2003;254(1):23-31.
32. Merica H, Blois R, Gaillard JM. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci*. 1998;10(5):1826-34.
33. Spiegelhalter K, Regen W, Feige B, Holz J, Piosczyk H, Baglioni C, et al. Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia. *Biol Psychol*. 2012;91(3):329-33.
34. Kay DB, Karim HT, Soehner AM, Hasler BP, Wilckens KA, James JA, et al. Sleep-Wake Differences in Relative Regional Cerebral Metabolic Rate for Glucose among Patients with Insomnia Compared with Good Sleepers. *Sleep*. 2016;39(10):1779-94.
35. Harvey AG. Pre-sleep cognitive activity: a comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *Br J Clin Psychol*. 2000;39(3):275-86.
36. Bonnet MH, Arand D. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep*. 1995;18(7):581-8.
37. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. CHRONIC INSOMNIA AND STRESS SYSTEM. *Sleep medicine clinics*. 2007;2(2):279-91.
38. O'Byrne JN, Berman Rosa M, Gouin JP, Dang-Vu TT. Neuroimaging findings in primary insomnia. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):262-9.
39. Morin C, Bélanger L, Leblanc M, Ivers H, Savard J, Espie C, et al. The Natural History of Insomnia A Population-Based 3-Year Longitudinal Study. *Archives of internal medicine*. 2009;169:447-53.
40. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):1-11.
41. Organization WH. World Population Ageing 1950-2050. Geneva: WHO, Department of Economic and Social Affairs Population Division. 2002.
42. Sadeh A. iii. Sleep assessment methods. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 2015;80(1):33-48.
43. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(11):1723-36.
44. Iber C, American Academy of Sleep M. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
45. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome. *Crit Care Clin*. 2015;31(3):459-72.
46. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-Disordered Breathing. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(4, Sleep Neurology):1093-116.
47. Alshaer H, Hummel R, Mendelson M, Marshal T, Bradley TD. Objective Relationship Between Sleep Apnea and Frequency of Snoring Assessed by Machine Learning. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(3):463-70.
48. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8.
49. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*. 2001;2(4):297-307.
50. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
51. Rogers AE, Caruso CC, Aldrich MS. Reliability of sleep diaries for assessment of sleep/wake patterns. *Nursing Research*. 1993;42(6):368-72.
52. Krystal AD, Edinger JD. Measuring sleep quality. *Sleep Medicine*. 2008;9:S10-S7.
53. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007;30(4):519-29.
54. Lichstein KL, Stone KC, Donaldson J, Nau SD, Soeffing JP, Murray D, et al. Actigraphy validation with insomnia. *Sleep*. 2006;29(2):232-9.
55. Lopez R, Barateau L, Dauvilliers Y. [Normal organization of sleep and its changes during life]. *Rev Prat*. 2019;69(5):537-45.

56. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin.* 2015;10(4):403-12.
57. Birchler-Pedross A, Schröder CM, Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Schnitzler-Sack C, et al. Subjective Well-Being Is Modulated by Circadian Phase, Sleep Pressure, Age, and Gender. *Journal of Biological Rhythms.* 2009;24(3):232-42.
58. Dorffner G, Vittr M, Anderer P. The effects of aging on sleep architecture in healthy subjects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;821:93-100.
59. Floyd JA, Medler SM, Ager JW, Janisse JJ. Age-related changes in initiation and maintenance of sleep: a meta-analysis. *Res Nurs Health.* 2000;23(2):106-17.
60. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-73.
61. Floyd JA, Janisse JJ, Marshall Medler S, Ager JW. Nonlinear components of age-related change in sleep initiation. *Nurs Res.* 2000;49(5):290-4.
62. Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R. The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research.* 2004;13(1):1-23.
63. Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep.* 2007;30(7):829-36.
64. Potari A, Ujma PP, Konrad BN, Genzel L, Simor P, Kormendi J, et al. Age-related changes in sleep EEG are attenuated in highly intelligent individuals. *Neuroimage.* 2017;146:554-60.
65. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev.* 2003;7(5):423-40.
66. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience.* 2006;137(4):1087-106.
67. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2011;35(5):1154-65.
68. Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klösch G, Anderer P, et al. Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep.* 2004;27(8):1479-85.
69. Taillard J, Sagaspe P, Berthomier C, Brandewinder M, Amieva H, Dartigues JF, et al. Non-REM Sleep Characteristics Predict Early Cognitive Impairment in an Aging Population. *Front Neurol.* 2019;10:197.
70. Dang-Vu TT, Hatch B, Salimi A, Mograss M, Boucetta S, O'Byrne J, et al. Sleep spindles may predict response to cognitive-behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep Medicine.* 2017;39:54-61.
71. Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, Boly M, Darsaud A, Desseilles M, et al. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108(37):15438-43.
72. Dang-Vu TT, McKinney SM, Buxton OM, Solet JM, Ellenbogen JM. Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current Biology.* 2010;20(15):R626-R7.
73. Schwarz JFA, Akerstedt T, Lindberg E, Gruber G, Fischer H, Theorell-Haglow J. Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *J Sleep Res.* 2017;26(3):277-87.
74. Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology.* 2001;38(2):232-42.
75. Martin N, Lafortune M, Godbout J, Barakat M, Robillard R, Poirier G, et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging.* 2013;34(2):468-76.
76. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology.* 2020;57(3):e13523.
77. Fogel S, Vien C, Karni A, Benali H, Carrier J, Doyon J. Sleep spindles: a physiological marker of age-related changes in gray matter in brain regions supporting motor skill memory consolidation. *Neurobiol Aging.* 2017;49:154-64.
78. Nicolas A, Petit D, Rompre S, Montplaisir J. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(3):521-7.
79. Sergeeva V, Viczko J, Owen AM, Fogel SM. Sleep Oscillations and Aging. In: Dang-Vu TT, Courtemanche R, editors. *Neuronal Oscillations of Wakefulness and Sleep: Windows on Spontaneous Activity of the Brain.* New York, NY: Springer New York; 2020. p. 223-47.
80. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Medicine Reviews.* 2014;18(3):195-213.

81. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B. Sleep and Sleep Disorders in Chronic Users of Zopiclone and Drug-Free Insomniacs. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;05(04):349-54.
82. Weiner OM, Dang-Vu TT. Spindle Oscillations in Sleep Disorders: A Systematic Review. *Neural Plast*. 2016;2016:7328725.
83. Bastien CH, LeBlanc M, Carrier J, Morin CM. Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines. *Sleep*. 2003;26(3):313-7.
84. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK, Marsh GR. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*. 2002;25(6):626-36.
85. Tu K, Mamdani MM, Hux JE, Tu JB. Progressive trends in the prevalence of benzodiazepine prescribing in older people in Ontario, Canada. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(10):1341-5.
86. Esposito E, Barbui C, Patten SB. Patterns of benzodiazepine use in a Canadian population sample. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2009;18(3):248-54.
87. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv*. 2004;55(3):233-5.
88. Llorente MD, David D, Golden AG, Silverman MA. Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000;13(3):150-60.
89. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABAA receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(48):40224-31.
90. Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähkää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015;30(8):1037-47.
91. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(10):89.
92. Greenblatt D, Shader R, Divoll M, Harmatz J. Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1981;11(S1):11S-6S.
93. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm*. 2013;28(9):538-48.
94. Bourin M. Faut-il encore utiliser les benzodiazépines ? *PSN*. 2014;12(2):7-17.
95. Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, Lynskey M. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(2):93-103.
96. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs*. 1994;48(1):25-40.
97. Kurko T, Saastamoinen L, Tähkää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns—a systematic review of register-based studies. *European Psychiatry*. 2015;30(8):1037-47.
98. Prévillé M, Bossé C, Vasiliadis HM, Voyer P, Laurier C, Berbiche D, et al. Correlates of potentially inappropriate prescriptions of benzodiazepines among older adults: results from the ESA study. *Can J Aging*. 2012;31(3):313-22.
99. Egan M, Moride Y, Wolfson C, Monette J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(7):811-6.
100. Bourin M. [The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients]. *Encephale*. 2010;36(4):340-7.
101. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):105-20.
102. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:105.
103. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31.
104. Brett J, & Murnion, B. . Management of benzodiazepine misuse and dependence. 2015
105. Manconi M, Ferri R, Miano S, Maestri M, Bottasini V, Zucconi M, et al. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(6):875-81.
106. Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2004;38(3):327-34.
107. Vaapio S, Puustinen J, Salminen M, Vahlberg T, Salonoja M, Lyles CA, et al. Symptoms Associated with Long-Term Benzodiazepine Use in Elderly Individuals Aged 65 Years and Older: A Longitudinal Descriptive Study. *International Journal of Gerontology*. 2015;9.

108. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Rähä I, et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(3):330-40.
109. Jørgensen VR. Benzodiazepine reduction in general practice. Are the elderly neglected? *J Affect Disord*. 2012;136(3):1216-21.
110. Authier N, Balayssac D, Sautereau M, Zangarelli A, Courty P, Somogyi A, et al., editors. Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. *Annales pharmaceutiques francaises*; 2009: Elsevier.
111. Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(3):161-72.
112. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*; 1999.
113. Salzman C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *American Journal of Psychiatry*. 1991;148:151-2.
114. Belleville G, Bélanger L, Morin CM. [Cognitive-behavioral treatment of insomnia and its use during withdrawal of hypnotic medication]. *Sante Ment Que*. 2003;28(2):87-101.
115. Roehrs T, Roth T. Insomnia Pharmacotherapy. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):728-38.
116. Roecker AJ, Cox CD, Coleman PJ. Orexin Receptor Antagonists: New Therapeutic Agents for the Treatment of Insomnia. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;59(2):504-30.
117. Wiegand MH. Antidepressants for the Treatment of Insomnia. *Drugs*. 2008;68(17):2411-7.
118. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. 2010;33(11):1553-61.
119. Sedatives and Hypnotics. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
120. Giménez S, Clos S, Romero S, Grasa E, Morte A, Barbanj MJ. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2007;190(4):507-16.
121. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Cheung JMY. Chapter 2 - Treatment of Insomnia. In: Savard J, Ouellet M-C, editors. *Handbook of Sleep Disorders in Medical Conditions*: Academic Press; 2019. p. 27-50.
122. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:3-16.
123. C MM, Beaulieu-Bonneau S. [Cognitive-behavioral approach to treating insomnia]. *Rev Prat*. 2017;67(8):862-7.
124. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*. 1987;10(1):45-56.
125. Maurer LF, Espie CA, Kyle SD. How does sleep restriction therapy for insomnia work? A systematic review of mechanistic evidence and the introduction of the Triple-R model. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;42:127-38.
126. Bootzin RR. Stimulus control treatment for insomnia. *Proceedings of the American Psychological Association*. 1972;7:395-6.
127. Ong JC, Shapiro SL, Manber R. Combining mindfulness meditation with cognitive-behavior therapy for insomnia: a treatment-development study. *Behav Ther*. 2008;39(2):171-82.
128. Harvey AG. A Cognitive Theory and Therapy for Chronic Insomnia. *J Cogn Psychother*. (1):41-59.
129. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep medicine reviews*. 2015;22:23-36.
130. 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.
131. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1172-80.
132. Harvey AG, Bélanger L, Talbot L, Eidelman P, Beaulieu-Bonneau S, Fortier-Brochu É, et al. Comparative efficacy of behavior therapy, cognitive therapy, and cognitive behavior therapy for chronic insomnia: a randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2014;82(4):670-83.
133. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and Pharmacological Therapies for Late-Life Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;281(11):991-9.

134. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):332-42.
135. Cervena K, Dauvilliers Y, Espa F, Touchon J, Matousek M, Billiard M, et al. 3". *Journal of sleep research*. 2004;13(4):385-93.
136. Krystal AD, Edinger JD. Sleep EEG Predictors and Correlates of the Response to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep*. 2010;33(5):669-77.
137. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(02):307-49.
138. Hayhoe S. Insomnia: can acupuncture help? *Pain Manag*. 2017;7(1):49-57.
139. Shechter A, Kim EW, St-Onge MP, Westwood AJ. Blocking nocturnal blue light for insomnia: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2018;96:196-202.
140. van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;29:52-62.
141. Herbst E, Metzler TJ, Lenoci M, McCaslin SE, Inslicht S, Marmar CR, et al. Adaptation effects to sleep studies in participants with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Psychophysiology*. 2010;47(6):1127-33.
142. Byun JH, Kim KT, Moon HJ, Motamedi GK, Cho YW. The first night effect during polysomnography, and patients' estimates of sleep quality. *Psychiatry Res*. 2019;274:27-9.
143. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
144. Buysse DJ. Insomnia, depression and aging. Assessing sleep and mood interactions in older adults. *Geriatrics*. 2004;59(2):47-51; quiz 2.
145. Pachana NA, Byrne GJ, Siddle H, Koloski N, Harley E, Arnold E. Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *International psychogeriatrics*. 2007;19(1):103-14.
146. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37-49.
147. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL, et al. The Consensus Sleep Diary: Standardizing Prospective Sleep Self-Monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287-302.
148. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(2):113-24.
149. Reed DL, Sacco WP. Measuring Sleep Efficiency: What Should the Denominator Be? *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016;12(2):263-6.
150. Shrivastava D, Jung S, Saadat M, Sirohi R, Crewson K. How to interpret the results of a sleep study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4(5):24983-.
151. © Copyright 2013-2020 GPJOB. [wonambi-python.github.io](https://github.com/wonambi-python/wonambi) [Package to analysis EEG, ECoG and other electrophysiology formats. It allows for visualization of the results and for a GUI that can be used to score sleep stages.]. Available from: <https://github.com/wonambi-python/wonambi>.
152. De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. Topographical distribution of spindles: variations between and within NREM sleep cycles. *Sleep Res Online*. 2000;3(4):155-60.
153. Leclercq Y, Schrouff J, Noirhomme Q, Maquet P, Phillips C. fMRI artefact rejection and sleep scoring toolbox. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011;2011.
154. Ray LB, Sockeel S, Soon M, Bore A, Myhr A, Stojanoski B, et al. Expert and crowd-sourced validation of an individualized sleep spindle detection method employing complex demodulation and individualized normalization. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:507.
155. Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, Born J. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*. 2011;34(10):1411-21.
156. Lacourse K, Delfrate J, Beaudry J, Peppard P, Warby SC. A sleep spindle detection algorithm that emulates human expert spindle scoring. *J Neurosci Methods*. 2019;316:3-11.
157. Lacourse K, Yetton B, Mednick S, Warby SC. Massive online data annotation, crowdsourcing to generate high quality sleep spindle annotations from EEG data. *Scientific data*. 2020;7(1):1-14.
158. Ashton CH. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. *The Ashton Manual*, Aug. 2002.
159. Vallières A, Morin CM. Actigraphy in the assessment of insomnia. 2003.

160. Lichstein KL, Nau SD, Wilson NM, Aguillard RN, Lester KW, Bush AJ, et al. Psychological treatment of hypnotic-dependent insomnia in a primarily older adult sample. *Behaviour research and therapy*. 2013;51(12):787-96.
161. Plante DT, Goldstein MR, Cook JD, Smith R, Riedner BA, Rumble ME, et al. Effects of oral temazepam on sleep spindles during non-rapid eye movement sleep: A high-density EEG investigation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(10):1600-10.
162. Urakami Y, Ioannides AA, Kostopoulos GK. Sleep spindles—as a biomarker of brain function and plasticity: chapter; 2012.
163. Barthó P, Slézia A, Mátyás F, Faradzs-Zade L, Ulbert I, Harris KD, et al. Ongoing network state controls the length of sleep spindles via inhibitory activity. *Neuron*. 2014;82(6):1367-79.
164. Lancel M. Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. *Sleep*. 1999;22(1):33-42.
165. Purcell SM, Manoach DS, Demanuele C, Cade BE, Mariani S, Cox R, et al. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nature Communications*. 2017;8(1):15930.
166. Hirshkowitz M, John IT, Karacan I. Sleep Spindles: Pharmacological Effects in Humans. *Sleep*. 1982;5(1):85-94.
167. Dzierzewski JM, Martin JL, Fung CH, Song Y, Fiorentino L, Jouldjian S, et al. CBT for late-life insomnia and the accuracy of sleep and wake perceptions: Results from a randomized-controlled trial. *J Sleep Res*. 2019;28(4):e12809.
168. Morin CM, Kowatch RA, Barry T, Walton E. Cognitive-behavior therapy for late-life insomnia. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1993;61(1):137.
169. Edinger JD, Hoelscher TJ, Marsh GR, Lipper S, Ionescu-Pioggia M. A cognitive-behavioral therapy for sleep-maintenance insomnia in older adults. *Psychol Aging*. 1992;7(2):282-9.
170. Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. Hypnotic taper with or without self-help treatment of insomnia: a randomized clinical trial. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2007;75(2):325.
171. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin J-P, Grégoire J-P, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *Canadian Medical Association Journal*. 2003;169(10):1015.
172. Morin CM, Colecchi CA, Ling WD, Sood RK. Cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation among hypnotic-dependent patients with insomnia. *Behavior Therapy*. 1995;26(4):733-45.
173. Knoblauch V, Kräuchi K, Renz C, Wirz-Justice A, Cajochen C. Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cereb Cortex*. 2002;12(10):1092-100.
174. Cajochen C, Foy R, Dijk DJ. Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Res Online*. 1999;2(3):65-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Copie du renouvellement annuel du projet de recherche approuvé par le Comité d'Éthique à la Recherche du CRIUGM.



Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie

Montréal, le 27 juillet 2020

Docteur Thien Thanh Dang-Vu, MD., Ph. D.
Centre de recherche – IUGM
4545, chemin Queen-Mary
Montréal (Québec) H3W 1W4

Objet: CER IUGM 14-15-015 : Renouvellement annuel 2020 - 2021.

Évaluation de l'efficacité d'une combinaison de thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie à un programme structuré de sevrage de benzodiazépines sur les fonctions cognitives et le sommeil chez la personne âgée : une étude pilote.

Docteur,

Vous avez soumis au Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie, par courriel, le 20 juillet 2020, une demande de renouvellement pour votre projet cité en rubrique.

J'ai le plaisir de vous informer que votre demande de renouvellement a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie. Ainsi, vous pouvez poursuivre votre étude pour un an, et ce, **du 28 juillet 2020 au 28 juillet 2021**.

Un mois avant la date d'échéance vous devrez faire une nouvelle demande de renouvellement auprès du Comité, en utilisant le document prévu à cet effet.

Nous vous rappelons que dans le cadre de son suivi continu, le Comité vous demande de vous conformer aux exigences suivantes en utilisant les formulaires du Comité prévus à cet effet :

1. De soumettre toute demande de modification au projet de recherche ou à tout document approuvé par le Comité pour la réalisation de votre projet.
2. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance, tout nouveau renseignement ou toute modification à l'équilibre clinique susceptible d'affecter l'intégrité ou l'éthicité du projet de recherche, d'accroître les risques et les inconvénients pour les participants, de nuire au bon déroulement du projet ou d'avoir une incidence sur le désir d'un participant de continuer à participer au projet.
3. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance et en lien avec la réalisation de ce projet, tout accident survenu dans votre site.
4. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance, l'interruption prématurée du projet de recherche, qu'elle soit temporaire ou permanente.
5. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance, tout problème constaté à la suite d'une activité de surveillance ou de vérification menée par un tiers et susceptible de remettre en question l'intégrité ou l'éthicité du projet de recherche.
6. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance, toute suspension ou annulation de l'approbation octroyée par un organisme de subvention ou de réglementation.
7. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance, toute procédure en cours de traitement d'une plainte ou d'une allégation de manquement à l'intégrité ou à l'éthicité ainsi que des résultats de la procédure.
8. De soumettre, dès que cela est porté à votre connaissance, toute déviation au projet de recherche susceptible de remettre en cause l'éthicité du projet.
9. De soumettre une demande de renouvellement annuel de l'approbation du projet de recherche.

66, rue Sainte-Catherine Est, Local 462 Montréal,
Québec H2X 1K6
Téléphone : 514.527.9565, poste 3223
Courriel : karima.bekhiti.iugm@ssss.gouv.qc.ca

Site du Comité : <https://ciusss-centresudmtl.gouv.qc.ca/mission-universitaire/ethique-de-la-recherche>

Page 1 sur 2 **Approbation
renouvellement annuel 2020 - 2021.**
CER IUGM 14-15-015 / Docteur Dang-Vu

10. De soumettre le rapport de la fin du projet de recherche.

Vous pouvez obtenir les formulaires du Comité téléchargeables à partir du site web du CIUSSS du Centre-Sud-del'Île-de-Montréal, à l'adresse suivante: <https://ciusss-centresudmtl.gouv.qc.ca/mission-universitaire/ethique-de-la-recherche>

De plus, nous vous rappelons que vous devez conserver pour une période d'au moins un an suivant la fin du projet, un répertoire distinct comprenant les noms, prénoms, coordonnées, date du début et de fin de la participation de chaque participant à la recherche.

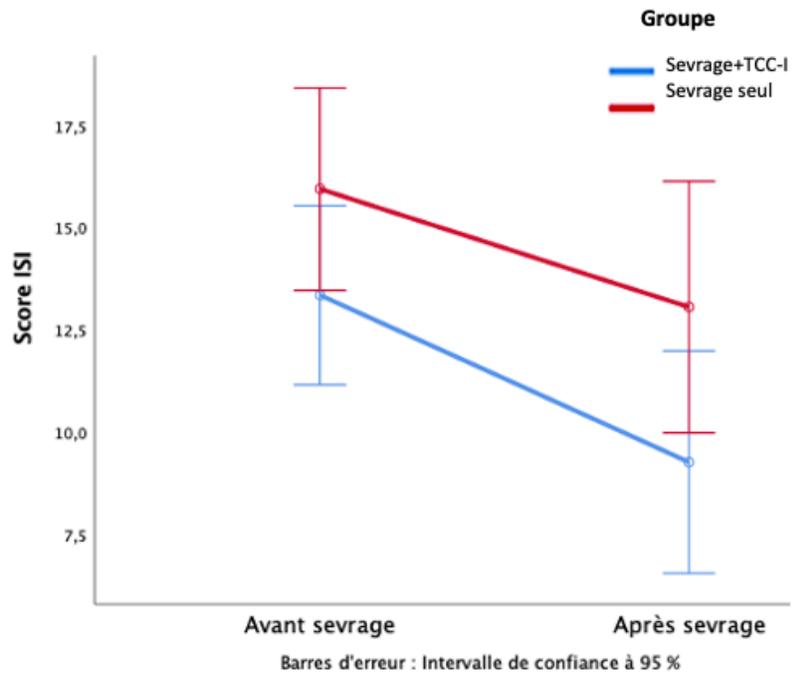
Finalement, nous vous rappelons que la présente décision vaut pour une année et pourra être suspendue ou révoquée en cas de non-respect de ces exigences.

Le Comité d'éthique de la recherche vieillissement-neuroimagerie est désigné par le ministre de la Santé et des Services sociaux, en vertu de l'application de l'article 21 du Code civil du Québec et suit les règles émises par l'Énoncé de politique des trois conseils et les Bonnes pratiques cliniques.

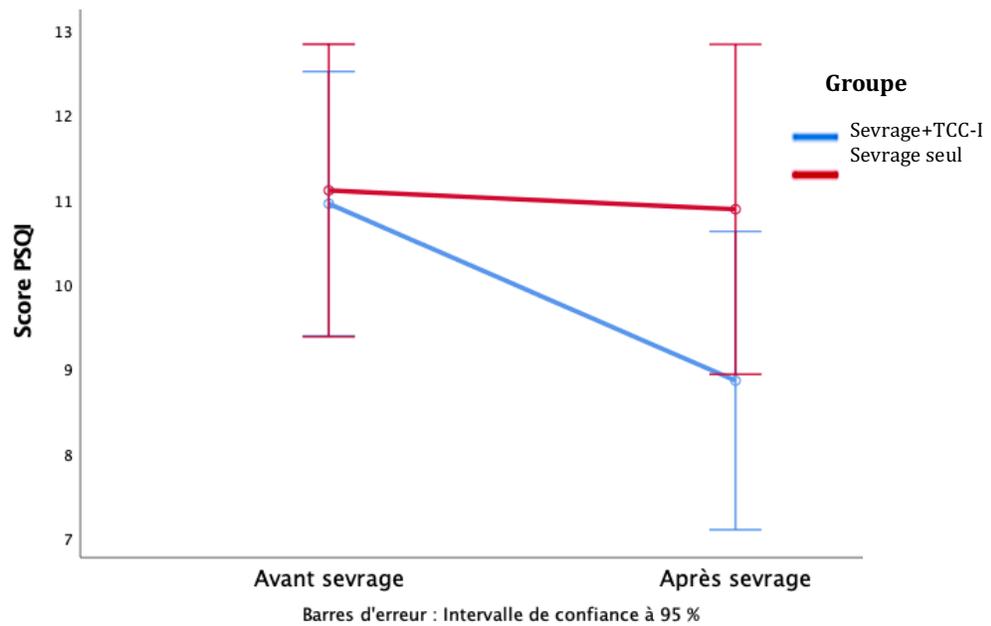
Avec l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Johane de Champlain
Présidente du CER vieillissement-neuroimagerie
JdeC/kb

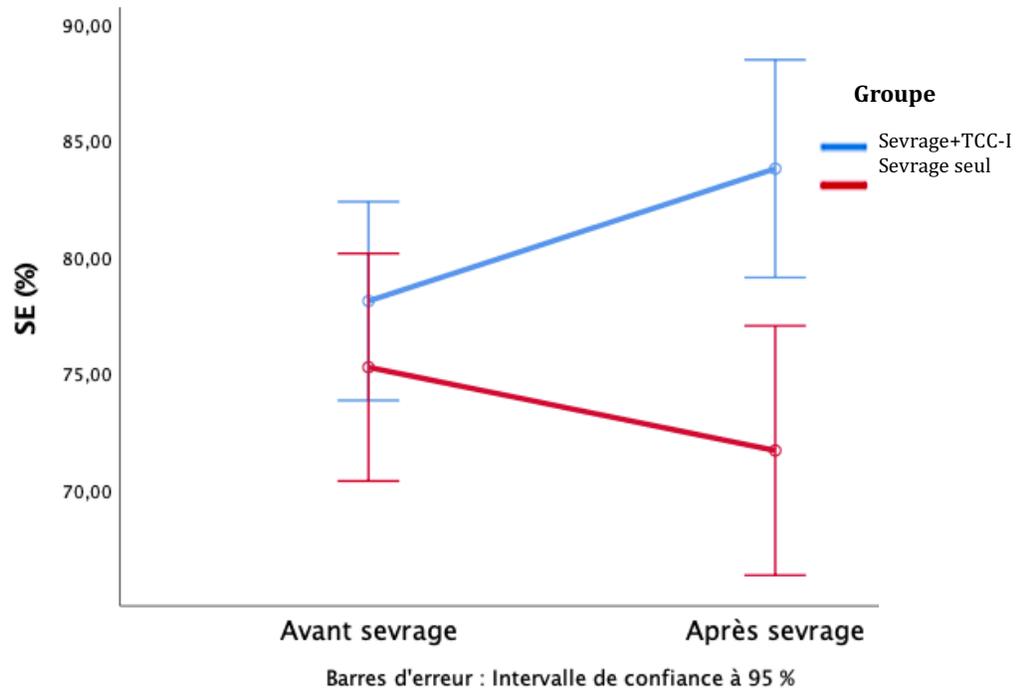
Annexe 2 : Effet du sevrage sur le score de l'Indice de Sévérité de l'Insomnie.



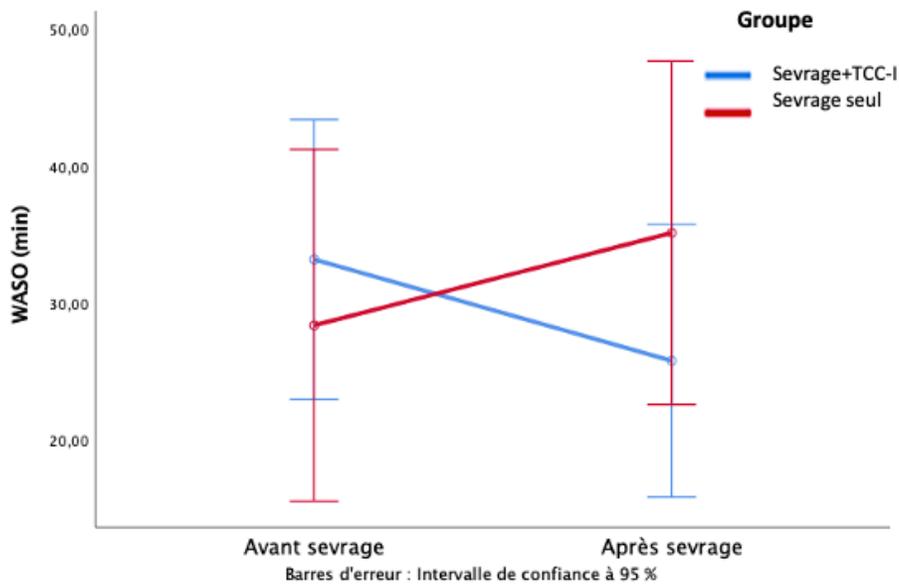
Annexe 3 : Effet du sevrage sur le score de l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh.



Annexe 4 : Interaction entre le temps et les groupes pour la variable SE issue des agendas de sommeil.



Annexe 5 : Interaction entre le temps et les groupes pour la variable WASO issue des agendas de sommeil.



Annexe 6 : Effet du temps et interaction entre le temps et les groupes pour les variables d'intérêt issues de l'actigraphie.

Variables d'intérêt	Groupe sevrage+TCC-I N=22		Groupe sevrage N=15		Effet du temps (sevrage)		Interaction tempsXgroupe	
	PRE	POST	PRE	POST	F	p-valeur	F	p-valeur
Actigraphie :								
TST (min)	434.28 ±41.60	408.61 ± 77.38	439.58 ±65.48	420.14 ±89.23	2.67	0.11	0.10	0.75
SOL (min)	17.09 ±17.56	16.45 ±13.06	13.98 ±10.28	19.57 ±18.41	0.29	0.59	1.06	0.31
WASO (min)	48.94 ±24.23	41.15 ±18.31	47.91 ±20.57	55.50 ±36.88	0.00	0.99	2.36	0.13
SE (%)	84.76 ±6.83	83.26 ±10.22	85.64 ±4.41	79.31 ±16.70	3.02	0.09	0.94	0.34
TIB (min)	523.79 ±48.45	495.88 ±67.46	522.97 ±66.39	521.54 ±36.09	0.43	0.52	0.36	0.56

Moyenne ± écart-type

Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement ; SE, Efficacité de sommeil ; TIB, temps passé au lit

Annexe 7: Corrélation des évolutions des mêmes variables issue de l'actigraphie et des agendas de sommeil.

Variables d'intérêt		Coefficient Rho de Spearman	p-valeur
Actigraphie	Agenda de sommeil		
TST (min)	TST (min)	0.51	<0.00*
SOL (min)	SOL (min)	0.28	0.13
WASO (min)	WASO (min)	0.44	0.02*
SE (%)	SE (%)	0.50	<0.00*

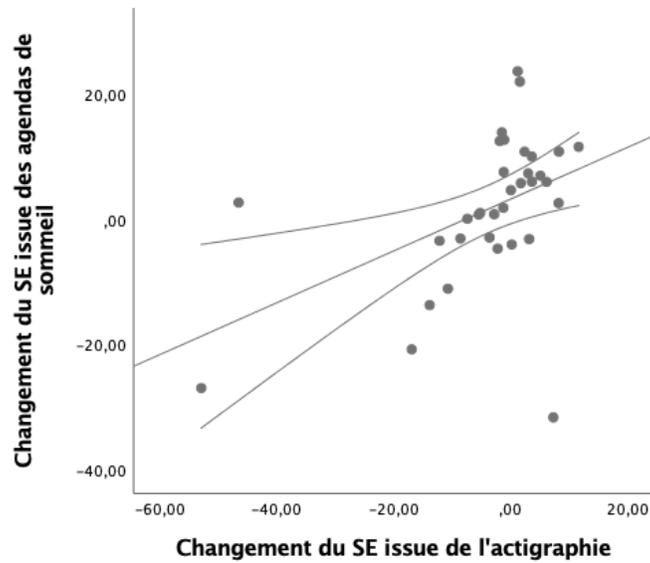
Moyenne ± écart-type

* valeur statistiquement significative à $p < 0,05$

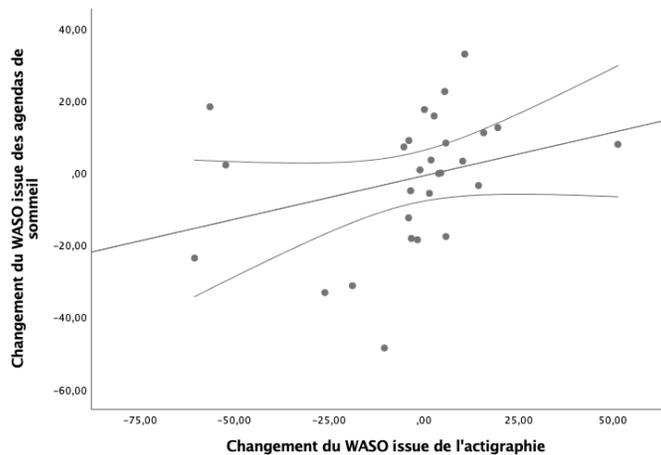
Abréviations : TST, temps de sommeil total ; SOL, latence d'endormissement ; WASO, temps passé éveillé après endormissement, SE, Efficacité de sommeil

Annexe 8 : Corrélation entre les mêmes variables issues des agendas de sommeil et de l'actigraphie. La pente des figures représente la corrélation positive moyenne entre les variables, et les courbes qui l'entourent représentent leur écart-type.

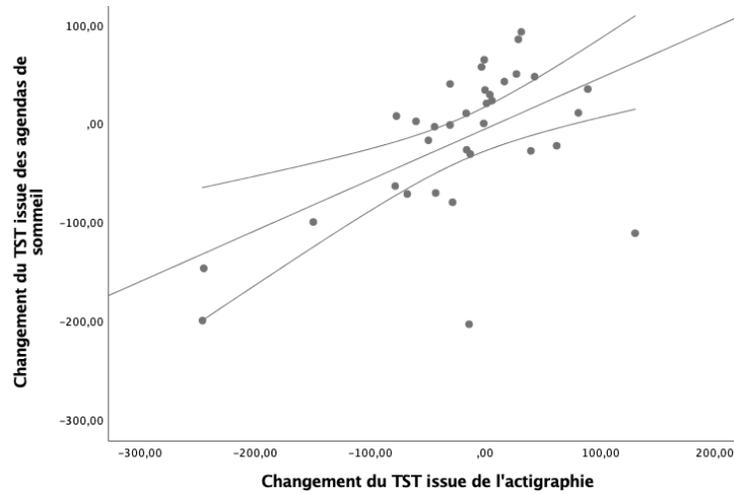
Corrélation entre les changements de la SE :



Corrélation entre les changements du WASO :



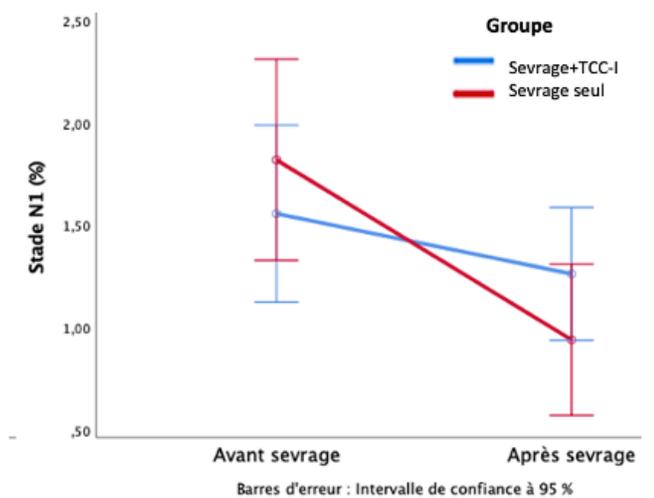
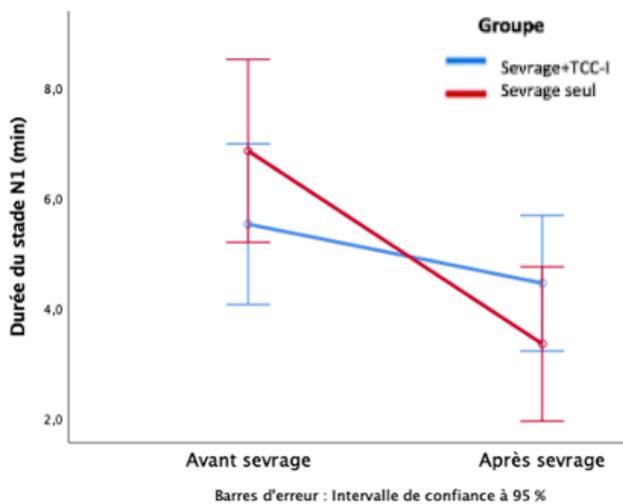
Corrélation entre les changements du TST :



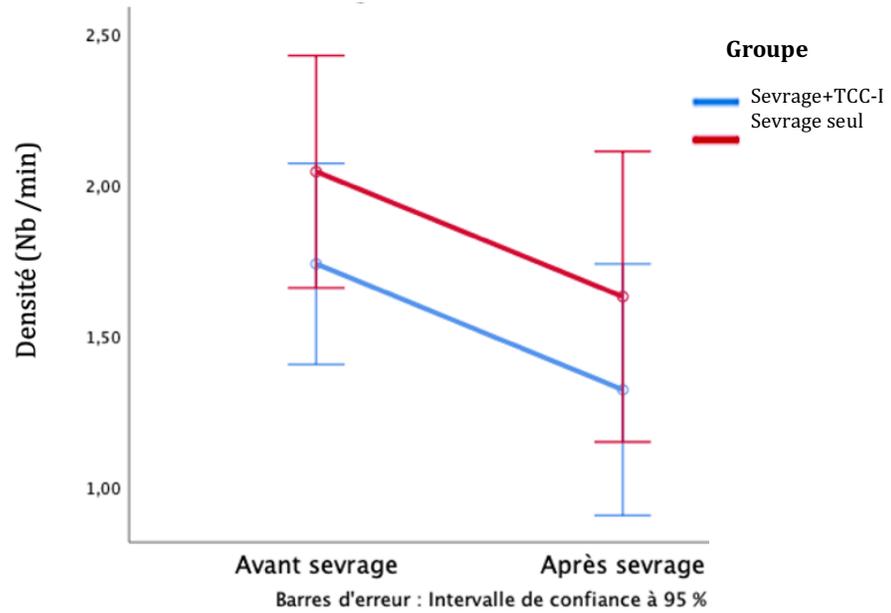
Annexe 9 : Effet du sevrage sur la durée et le pourcentage du stade N1.

Sur la durée du stade N1 :

Sur le pourcentage du stade N1 :



Annexe 10 : Effet du sevrage sur la densité des fuseaux de sommeil sur l'ensemble des stades N2 et N3.



Annexe 11 : Effet du sevrage sur la fréquence des fuseaux de sommeil sur l'ensemble des stades N2 et N3.

