

Perspectives d'experts et discussion de cas de traitement de l'insomnie

Soutenue par un financement éducatif indépendant d'Idorsia



Audience cible

Cette activité est destinée à un public américain et européen composé de médecins généralistes, de psychiatres, de neurologues et d'infirmiers.

Objectif

L'objectif de cette activité est de permettre aux apprenants de personnaliser le traitement de l'insomnie.

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette activité, les participants :

Auront acquis de meilleures connaissances sur :

- Les limitations des traitements établis de l'insomnie
- Les facteurs de différenciation entre les médicaments ciblant l'orexine

Auront de meilleures compétences concernant :

- La sélection d'un agent promouvant le sommeil approprié pour la gestion de l'insomnie



Dr Ruth M. Benca, MD, PhD

Professeure et présidente

Département de psychiatrie et médecine comportementale.

Faculté de médecine de l'Université de Wake Forest

Atrium Health Wake Forest Baptist

Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Perspectives d'experts et discussion de cas de traitement de l'insomnie

EXPERT

Dr Ruth M. Benca, MD, PhD

Professeure et présidente
Département de psychiatrie et médecine
comportementale.
Faculté de médecine de l'Université de Wake Forest
Atrium Health Wake Forest Baptist
Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis

Bienvenue à cet événement en ligne organisé par Medscape. Nous allons aujourd'hui discuter de la sélection d'un traitement pour les patients insomniaques. Nous espérons que vous avez tous eu l'opportunité de visionner les 2 programmes précédents : « *Comprendre le sommeil et son rôle en matière de santé* », ainsi que « *Mise en lumière des troubles du sommeil : discussions de cas dans l'insomnie.* »

Programme

- Objectifs du traitement de l'insomnie
- Approches du traitement
 - TCC-I
 - Pharmacothérapie
- Exemples
- Questions et réponses



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

Aujourd'hui, je vais passer en revue les objectifs du traitement de l'insomnie et les diverses approches de traitement, qui incluent la thérapie cognitivo-comportementale et la pharmacothérapie. Ensuite, nous allons aborder ces cas et répondre à quelques questions à la fin.

Définition de l'insomnie

Classification DSM-5 et ICSD-3^[a,b]

L'insomnie est un trouble, pas seulement un symptôme

Altération du sommeil ^[a]	ET	Altération du fonctionnement diurne ^[a]		
Une ou plusieurs composantes parmi les suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté à s'endormir ▪ Difficulté à rester endormi(e) ▪ Réveils tôt le matin ET Insatisfaction concernant la qualité ou la quantité de sommeil		Comme indiquée par un ou plusieurs des éléments suivants : <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ou faible énergie ▪ Somnolence pendant la journée ▪ Troubles de l'humeur ▪ Difficultés comportementales ▪ Effet négatif sur la famille/le soignant </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ concentration ou de la mémoire ▪ Altération du fonctionnement professionnel ou scolaire ▪ Altération des fonctions interpersonnelles ou sociales </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ou faible énergie ▪ Somnolence pendant la journée ▪ Troubles de l'humeur ▪ Difficultés comportementales ▪ Effet négatif sur la famille/le soignant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ concentration ou de la mémoire ▪ Altération du fonctionnement professionnel ou scolaire ▪ Altération des fonctions interpersonnelles ou sociales
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ou faible énergie ▪ Somnolence pendant la journée ▪ Troubles de l'humeur ▪ Difficultés comportementales ▪ Effet négatif sur la famille/le soignant 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ concentration ou de la mémoire ▪ Altération du fonctionnement professionnel ou scolaire ▪ Altération des fonctions interpersonnelles ou sociales 			

Fréquente et chronique^[a]
 Se produit au moins 3 nuits par semaines ET est présente pendant au moins 3 mois MALGRÉ une opportunité adéquate de sommeil.

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; ICSD : International Classification of Sleep Disorders.
 a. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e édition American Psychiatry Publishing, 2013 ; b. Sateia MJ. Chest. 2014;146:1387-1394.

Ainsi, pour rappel, l'insomnie est un trouble, ce n'est pas seulement un symptôme, et pour être caractérisée comme un trouble, elle doit comporter deux composantes. L'une d'elle est l'altération du sommeil, c'est-à-dire des problèmes pour s'endormir ou rester endormi(e), ou un réveil plus tôt que souhaité, et une certaine insatisfaction en ce qui concerne la qualité ou la quantité de sommeil. Et la deuxième composante est la présence d'une certaine altération du fonctionnement diurne en conséquence du problème de sommeil, comme la fatigue, les troubles de l'humeur, des problèmes d'attention et de concentration, etc.

Objectif de la gestion de l'insomnie

Meilleur sommeil

Meilleur fonctionnement diurne

- Une évaluation appropriée du sommeil est importante.
- Le choix du traitement dépendra de la nature du problème de sommeil.

Schutte-Rodin S, et al. J Clin Sleep Med. 2008;4:487-504.

Les objectifs de la gestion de l'insomnie ne se limitent pas uniquement à l'amélioration du sommeil la nuit, mais visent également à améliorer le fonctionnement diurne. Afin d'y parvenir, nous devons nous assurer d'avoir évalué de manière appropriée le problème de sommeil chez nos patients, puis de choisir un traitement basé sur la nature du problème de sommeil.

Thérapies comportementales identifiées comme efficaces et sûres chez les adultes

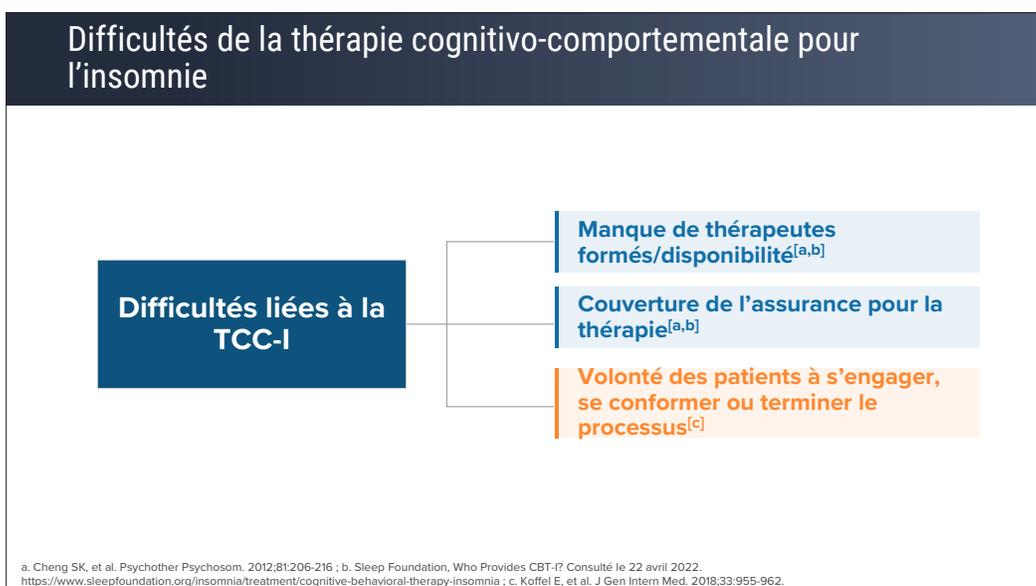
- **TCC-I : le traitement initial recommandé pour l'insomnie chronique**^[a-c]
 - « Meilleure rémission, réponse au traitement, latence à l'endormissement, réveil après l'endormissement, efficacité du sommeil et qualité du sommeil dans la population générale »^[a]
 - (American College of Physicians, European Sleep Research Society, American Academy of Sleep Medicine)
- **BTC-I**^[a] : plus facile à administrer
 - Utilise des composantes de restriction du sommeil et de contrôle des stimuli.
- **Autres approches comportementales**
 - incluent les approches de pleine conscience, l'hypnothérapie,^[c] les approches complémentaires et alternatives, telles que l'acupuncture^[a].

Généralement fournie par un thérapeute formé^[d]

Des formes en lignes sont disponibles^[e]

BTC-I : brève thérapie comportementale pour l'insomnie.
 a. Qaseem A, et al. Ann Intern Med. 2016;165:125-133 ; b. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; c. Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017;26:675-700 ; d. Sleep Foundation, Who Provides CBT-I? Consulté le 22 avril 2022. <https://www.sleepfoundation.org/insomnia/treatment/cognitive-behavioral-therapy-insomnia> ; e. Cheng SK, et al. Psychother Psychosom. 2012; 81:206-216.

En tout premier lieu, nous souhaitons mettre l'accent sur l'importance des thérapies comportementales. Les principaux organismes professionnels aux États-Unis et en Europe défendent tous l'importance de la thérapie cognitivo-comportementale comme approche de première intention, et il en existe également d'autres versions. Elle est généralement fournie par un thérapeute. Il existe désormais des formes en ligne ainsi que des applications qui sont validées. Il existe aussi une brève thérapie comportementale pour l'insomnie. Je n'ai pas vraiment le temps de développer ce sujet aujourd'hui. Elle utilise des composantes de restriction du sommeil et de contrôle des stimuli, mais en réalité, chaque professionnel de santé devrait apprendre comment faire, et je vous encourage à vous renseigner et à voir comment l'appliquer, car cela peut être assez utile. D'autres approches sont également de plus en plus utilisées et testées, comme la pleine conscience et même l'acupuncture.



Maintenant, certaines des difficultés de la thérapie cognitivo-comportementale sont dues au fait qu'il n'y a pas beaucoup de thérapeutes formés et que cela prend du temps ; et à terme, les patients ne souhaitent pas toujours s'engager dans une thérapie comportementale ou la suivre jusqu'au bout.

À quel moment envisager la pharmacothérapie pour l'insomnie chronique

Recommandations de l'American College of Physicians^[b]

« L'ACP recommande que les cliniciens utilisent une approche de prise de décision partagée, notamment une discussion des bénéfices, des effets nocifs et des coûts de l'utilisation à court terme de médicaments pour décider **s'il est nécessaire d'ajouter un traitement pharmacologique** chez des adultes qui présentent une insomnie chronique **chez qui la thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie (TCC-I) seule n'a pas réussi.** »

Recommandations européennes - European Sleep Research Society^[a]

« Une intervention pharmacologique peut être proposée **si la TCC-I n'est pas efficace ou pas disponible.** »

Recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine^[c]

« Des médicaments pour traiter une insomnie chronique doivent être envisagés principalement chez les patients qui sont **incapables de participer à une TCC-I, qui présentent encore des symptômes** malgré une participation à de tels traitements ou, dans des cas sélectionnés, **comme traitement adjuvant temporaire à la TCC-I.** »

ACP : American College of Physicians.

a. Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017;26:675-700 ; b. Qaseem A, et al. Ann Int Med. 2016;165:125-133 ; c. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349.

Il existe des situations dans lesquelles nous devons envisager la pharmacothérapie, parfois en association avec une thérapie cognitivo-comportementale lorsque cette dernière seule n'agit pas, ou si les patients n'ont pas accès à une thérapie cognitivo-comportementale ou ne souhaite pas l'essayer.

Traitements sur ordonnance indiqués pour l'insomnie^[a]

- **Benzodiazépines*** (par exemple, triazolam, témazépam) 
- **Agonistes des récepteurs des benzodiazépines***
- **Agents de la mélatonine**
 - Agoniste des récepteurs de la mélatonine (rameltéon[†]) 
 - Mélatonine à action prolongée[‡] 
- **Antagoniste des récepteurs de l'histamine** (doxépine à faible dose[†]) 
- **Antagonistes des récepteurs de l'orexine** (suvorexant[†], lemborexant^{†(b)}, daridorexant^{†(c,d)}) 

Exemple :		
Eszopiclone	✓	✓
Zaléplon	✓	✗
Zolpidem	✓	✓
Libération prolongée	✓	✗
Sublingual	✓	✗
Nébulisation	✓	✗
Zopiclone	✗	✓ [§]

*Le statut d'approbation des benzodiazépines individuelles et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines varie d'un pays à l'autre. [†]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par la FDA mais pas par l'EMA. [‡]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par l'EMA mais pas par la FDA. [§]Non approuvé par l'EMA, mais approuvé par certains pays en Europe.

a. Neubauer DN, et al. J Central Nerv Syst Dis. 2018;10:1179573518770672 ; b. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; c. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. EMA. Publié le 3 mai 2022. Mis à jour le 8 juin 2022.

Je vais maintenant passer en revue les traitements sur ordonnance indiqués dans l'insomnie par la FDA et/ou l'EMA, qui comprennent différentes classes de médicaments dont les mécanismes d'action diffèrent, et nous allons à présent les examiner brièvement.

Traitements sur ordonnance indiqués pour l'insomnie^[a]

- **Benzodiazépines*** (par exemple, triazolam, témozépam)
- **Agonistes des récepteurs des benzodiazépines*** (par exemple, eszopiclone, zolpidem à libération immédiate ou prolongée)
- **Agents de la mélatonine**
 - Agoniste des récepteurs de la mélatonine (rameltéon[†])
 - Mélatonine à action prolongée[‡]
- **Antagoniste des récepteurs de l'histamine** (doxépine à faible dose[†])
- **Antagonistes des récepteurs de l'orexine** (suvorexant[†], lemborexant^{†[b]}, daridorexant^{†[c,d]})

Augmente l'activité GABAergique pour inhiber les circuits favorisant l'éveil et d'autres zones dans le cerveau.

*Le statut d'approbation des benzodiazépines individuelles et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines varie d'un pays à l'autre. [†]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par la FDA mais pas par l'EMA. [‡]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par l'EMA mais pas par la FDA. GABA[†]: acide gamma-aminobutyrique.
a. Neubauer DN, et al. J Central Nerv Syst Dis. 2018;10:1179573518770672 ; b. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; c. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. EMA. Publié le 3 mai 2022. Mis à jour le 8 juin 2022.

Donc, en premier, il y a les benzodiazépines et les agonistes des récepteurs des benzodiazépines (BZRA) qui sont étroitement apparentés. Ce sont probablement parmi les agents actuels ceux qui sont utilisés depuis le plus longtemps. Ces médicaments agissent tous en augmentant l'activité GABA dans le cerveau, et le GABA, bien entendu, est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. Il inhibe l'éveil et inhibe également l'activité dans d'autres zones du cerveau.

Traitements sur ordonnance indiqués pour l'insomnie^[a]

- **Benzodiazépines*** (par exemple, triazolam, témozépam)
- **Agonistes des récepteurs des benzodiazépines*** (par exemple, eszopiclone, zolpidem à libération immédiate ou prolongée)
- **Agents de la mélatonine**
 - Agoniste des récepteurs de la mélatonine (rameltéon[†])
 - Mélatonine à action prolongée[‡]
- **Antagoniste des récepteurs de l'histamine** (doxépine à faible dose[†])
- **Antagonistes des récepteurs de l'orexine** (suvorexant[†], lemborexant^{†[b]}, daridorexant^{†[c,d]})

Active les récepteurs de la mélatonine et interagit avec les cycles circadiens du sommeil.

*Le statut d'approbation des benzodiazépines individuelles et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines varie d'un pays à l'autre. [†]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par la FDA mais pas par l'EMA. [‡]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par l'EMA mais pas par la FDA.
a. Neubauer DN, et al. J Central Nerv Syst Dis. 2018;10:1179573518770672 ; b. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; c. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. EMA. Publié le 3 mai 2022. Mis à jour le 8 juin 2022.

Viennent ensuite les agents de la mélatonine, la mélatonine elle-même ainsi que le rameltéon, qui est un agoniste des récepteurs de la mélatonine. Ces médicaments activent les récepteurs de la mélatonine, et la mélatonine est une substance qui indique essentiellement au cerveau qu'il fait nuit et l'encourage donc à mener des activités nocturnes, et contribue également à renforcer le cycle circadien de l'alternance veille-sommeil.

Traitements sur ordonnance indiqués pour l'insomnie^[a]

- **Benzodiazépines*** (par exemple, triazolam, téme^[a])
- **Agonistes des récepteurs des benzodiazépines*** (par exemple, eszopiclone, zolpidem à libération immédiate ou ^[a])
- **Agents de la mélatonine**
 - Agoniste des récepteurs de la mélatonine ^[a]
 - Mélatonine à action prolongée^[a]
- **Antagoniste des récepteurs de l'histamine (doxépine à faible dose^[a])**
- **Antagonistes des récepteurs de l'orexine (suvorexant^[a], lemborexant^[b], daridorexant^[c,d])**

Inhibe l'excitation des neurones histaminergiques dans le tronc cérébral.

*Le statut d'approbation des benzodiazépines individuelles et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines varie d'un pays à l'autre. ^[a]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par la FDA mais pas par l'EMA. ^[b]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par l'EMA mais pas par la FDA. a. Neubauer DN, et al. J Central Nerv Syst Dis. 2018;10:1179573518770672 ; b. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; c. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. EMA. Publié le 3 mai 2022. Mis à jour le 8 juin 2022.

Il y a ensuite les antagonistes des récepteurs de l'histamine, et parmi eux, celui qui est approuvé aux États-Unis est la doxépine à faible dose. L'histamine est un neurotransmetteur qui favorise l'éveil ; un antagoniste de l'histamine inhibera donc le cycle de veille.

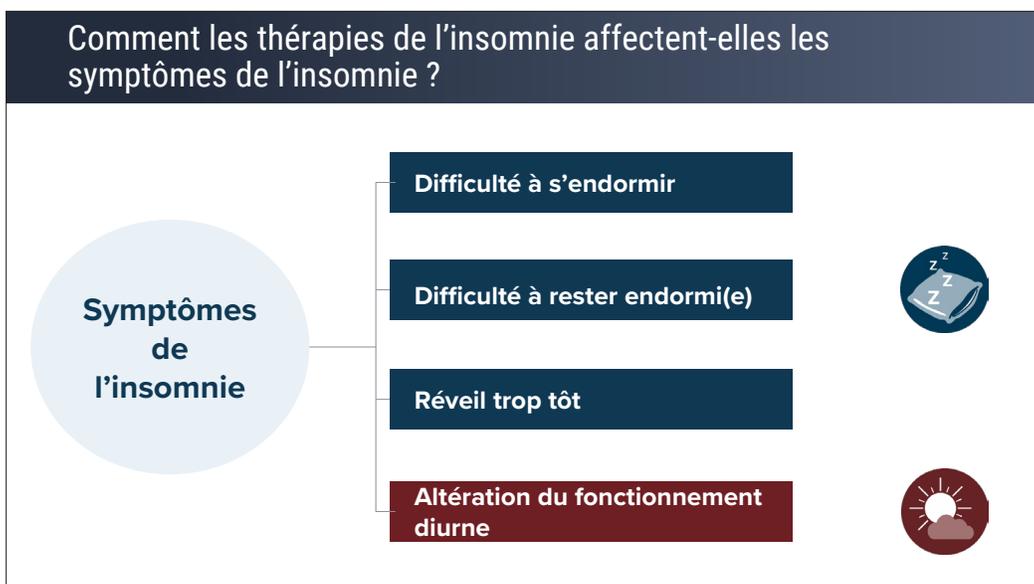
Traitements sur ordonnance indiqués pour l'insomnie^[a]

- **Benzodiazépines*** (par exemple, triazolam, téme^[a])
- **Agonistes des récepteurs des benzodiazépines*** (par exemple, eszopiclone, zolpidem à libération immédiate ou ^[a])
- **Agents de la mélatonine**
 - Agoniste des récepteurs de la mélatonine ^[a]
 - Mélatonine à action prolongée^[a]
- **Antagoniste des récepteurs de l'histamine (doxépine à faible dose^[a])**
- **Antagonistes des récepteurs de l'orexine (suvorexant^[a], lemborexant^[b], daridorexant^[c,d])**

Inhibe les effets de stabilisation de l'état de veille des peptides de l'orexine, afin de permettre l'endormissement naturel.

*Le statut d'approbation des benzodiazépines individuelles et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines varie d'un pays à l'autre. ^[a]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par la FDA mais pas par l'EMA. ^[b]Approuvé pour le traitement de l'insomnie par l'EMA mais pas par la FDA. a. Neubauer DN, et al. J Central Nerv Syst Dis. 2018;10:1179573518770672 ; b. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; c. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. EMA. Publié le 3 mai 2022. Mis à jour le 8 juin 2022.

Et enfin, la toute nouvelle classe d'agents maintenant disponible pour traiter l'insomnie englobe les antagonistes des récepteurs de l'orexine. L'orexine est un neuropeptide stabilisant l'état de veille. Et bien entendu, dans le cadre de la narcolepsie, un trouble dans lequel l'orexine est absente, les patients narcoleptiques sont incapables de rester éveillés. Ainsi, les antagonistes de l'orexine inhibent essentiellement l'éveil.



Nous devons ensuite réfléchir à la façon dont les thérapies de l'insomnie ont un impact sur les symptômes spécifiques de l'insomnie. Et encore une fois, nous voulons réfléchir aux différents types de problèmes de sommeil dont souffrent les patients, c'est-à-dire, difficultés à s'endormir, difficulté à rester endormi et également altération du fonctionnement diurne. Nous voulons donc un agent qui, espérons-le, va répondre à l'ensemble des symptômes de nos patients.

Que faut-il utiliser pour des problèmes avec l'endormissement ?

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué uniquement pour l'endormissement	Dose ^[d]	Avertissements et réactions indésirables
Triazolam	0,125 à 0,25 mg	Comportements complexes, somnolence, étourdissements, vertiges, troubles de la coordination/ataxie ^[e]
Zolpidem sublingual, ^[b] zolpidem en spray ^[c]	5 à 10 mg	Dépression du SNC, changements de comportement, dépression, dépression respiratoire, somnolence, vertiges, diarrhées, sensation d'être drogué ^[b]
Zaléplon	5 à 20 mg	Comportements de sommeil complexes, dépression du SNC, altération du fonctionnement le jour suivant, changements de comportement, sevrage ^[f] , maux de tête, asthénie, neurasthénie, douleur, fatigue, somnolence ^[g]
Rameltéon	8 mg	Réactions anaphylactiques, changements de comportement/comportements complexes, dépression, effets sur le SNC ; somnolence, vertiges, fatigue, nausée, exacerbation de l'insomnie ^[g]
Mélatonine à action prolongée ^[d]	2 mg	Somnolence, maux de tête, rhinopharyngite, douleur dorsale, arthralgie (également fréquent avec un placebo) ^[g]

*Approuvé par l'EMA pour une « mauvaise qualité du sommeil » chez les patients âgés de ≥ 55 ans.^[d]
AASM : American Academy of Sleep Medicine ; SNC : système nerveux central.
a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349. b. Zolpidem comprimés sublinguaux [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; c. Zolpidem spray buccal [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; d. Mélatonine à action prolongée [IP]. EMA. Publié en 2009. Mis à jour en 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin/circadin> ; e. Triazolam [IP]. Approuvé en 1982. Mis à jour en 2021 ; f. Zaléplon [IP]. Approuvé en 1999. Mis à jour en 2019 ; g. Rameltéon [IP]. Approuvé en 2005. Mis à jour en 2021.

Commençons donc par les patients qui ont uniquement des difficultés à s'endormir. Dans ces cas, nous utilisons généralement des médicaments à courte durée d'action et rapides qui vont simplement permettre au patient de s'endormir et ne vont pas l'affecter plus tard dans la nuit. Ces agents vont inclure certaines des benzodiazépines à courte durée d'action, comme le triazolam, les formulations de zolpidem à courte durée d'action, comme les formes sublinguales ou en nébulisation nasale, le zaléplon, puis nos agents mélatonergiques, comme le rameltéon et la mélatonine elle-même.

Considérations dans le choix d'un agent pour l'endormissement

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué uniquement pour l'endormissement	Dose ^[e]
Triazolam	0,125 à 0,25 mg
Zolpidem sublingual, ^[b] zolpidem en spray ^[c]	5 à 10 mg
Zaléplon	5 à 20 mg
Rameltéon	8 mg
Mélatonine à action prolongée ^{*[d]}	2 mg



Considérations pour la personnalisation du choix du traitement

- Âge
 - Tenir compte de la liste de Beers^[e]
- Ajustements de la posologie
 - Pour l'âge, le sexe
- Comorbidités
- Préférence du patient

*Approuvé par l'EMA pour une « mauvaise qualité du sommeil » chez les patients âgés de ≥ 55 ans.^[f]
a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem comprimés sublinguaux [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; c. Zolpidem spray buccal [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; d. Mélatonine à action prolongée [IP]. EMA. Publié en 2009. Mis à jour en 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin> ; e. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

Lorsque nous envisageons de personnaliser le traitement, je reprecise, nous devons vérifier certains aspects, tels que l'âge, le sexe, les comorbidités et la préférence du patient. Ainsi, pour

Considérations dans le choix d'un agent pour l'endormissement

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué uniquement pour l'endormissement	Dose ^[e]
Triazolam	Identifié dans la liste de Beers comme potentiellement inapproprié chez la plupart des adultes plus âgés ^[e] / 0,125 à 0,25 mg
Zolpidem sublingual, ^[b] zolpidem en spray ^[c]	5 à 10 mg
Zaléplon	5 à 20 mg
Rameltéon	8 mg
Mélatonine à action prolongée ^{*[d]}	2 mg



Considérations pour la personnalisation du choix du traitement

- **Âge**
 - Tenir compte de la liste de Beers^[e]
- Ajustements de la posologie
 - Pour l'âge, le sexe
- Comorbidités
- Préférence du patient

*Approuvé par l'EMA pour une « mauvaise qualité du sommeil » chez les patients âgés de ≥ 55 ans.^[f]
a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem comprimés sublinguaux [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; c. Zolpidem spray buccal [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; d. Mélatonine à action prolongée [IP]. EMA. Publié en 2009. Mis à jour en 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin> ; e. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

l'âge, nous devons toujours tenir compte des critères de Beers, et les critères de Beers constituent en réalité une liste d'agents que nous devons éviter d'utiliser chez les adultes plus âgés en raison du risque accru d'effets secondaires. Dans le cas des benzodiazépines et BZRA, il y a des risques accrus de chute, de troubles psychomoteurs et de troubles cognitifs. Nous devons donc probablement éviter d'utiliser les médicaments Z et les benzos. En général, lorsque l'âge est pris en compte, parmi les médicaments que nous allons sélectionner, nous devons faire en sorte d'utiliser les doses les plus faibles. Chez les femmes, nous utilisons parfois généralement les doses les plus faibles. Et puis, il faut tenir compte des comorbidités, des interactions médicamenteuses et enfin de la préférence du patient.

Que faut-il utiliser pour des problèmes avec l'endormissement et le maintien du sommeil ?

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué pour l'endormissement et pour le maintien du sommeil	Dose ^[a]	Avertissements et réactions indésirables
Eszopiclone	1 à 3 mg	Comportement de sommeil complexes, dépression du SNC, changements de comportements, goût désagréable, somnolence, infection respiratoire, vertiges, bouche sèche, éruption cutanée, anxiété, hallucination, infection virale ^[f]
Zolpidem, zolpidem à libération contrôlée/prolongée ^[b]	5 à 10 mg	Comportement de sommeil complexes, dépression du SNC, changements de comportements, dépression, dépression respiratoire, sevrage, maux de tête, somnolence le jour suivant, vertiges ^[g]
Témazépam	15 à 30 mg	Abus, dépendance, sédation avec des opioïdes, sevrage, comportements complexes, ^[h] somnolence, léthargie, vertiges, altération du fonctionnement diurne ^[i]
Suvorexant (<i>approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil, recommandé pour le maintien du sommeil</i>)	10 à 20 mg	Dépression du SNC, altération du fonctionnement diurne, dépression/Idées suicidaires, somnolence ^[j]
Lemborexant ^[c]	5 à 10 mg	Dépression du SNC, altération du fonctionnement diurne, paralysie du sommeil, comportement de sommeil complexes, fonction respiratoire compromise, dépression/Idées suicidaires, somnolence ^[k]
Daridorexant ^[d,e]	25 à 50 mg	Dépression du SNC, altération du fonctionnement diurne, dépression/Idées suicidaires, paralysie du sommeil, fonction respiratoire compromise, comportement de sommeil complexes, somnolence, fatigue

a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem à libération prolongée [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2022 ; c. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; e. Daridorexant [IP]. EMA. Publié en mai 2022. Consulté le 12 mai 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq> ; f. Eszopiclone [IP]. Approuvé en 2004. Mis à jour en 2019 ; g. Témazépam [IP]. Approuvé en 1981. Mis à jour en 2021 ; h. Suvorexant [IP]. Approuvé en 2014. Mis à jour en 2021.

Pour les problèmes d'endormissement et de maintien du sommeil, nous considérerions des médicaments à plus longue durée d'action. Il existe beaucoup de médicaments Z, tels que l'eszopiclone ou le zopiclone ; le zolpidem et des versions à libération dans le temps du zolpidem ; le témazépam, une benzodiazépine à plus longue durée d'action ; tous pourraient être envisagés. Ensuite, nous avons nos antagonistes des récepteurs de l'orexine, le suvorexant, le lemborexant et le daridorexant, qui ont tous une durée d'action un peu plus longue. Et tous ces médicaments peuvent aider les patients à s'endormir et à potentiellement rester endormis.

Considérations dans le choix d'un agent pour l'endormissement et le maintien du sommeil

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué pour l'endormissement et pour le maintien du sommeil	Dose ^[a]	
Eszopiclone	1 à 3 mg	 <p>Considérations pour la personnalisation du choix du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge <ul style="list-style-type: none"> • Tenir compte de la liste de Beers^[l] ▪ Ajustements de la posologie <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'âge, le sexe ▪ Comorbidités ▪ Préférence du patient
Zolpidem, zolpidem à libération contrôlée/prolongée ^[b]	5 à 10 mg	
Témazépam	15 à 30 mg	
Suvorexant (<i>approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil, recommandé pour le maintien du sommeil</i>)	10 à 20 mg	
Lemborexant ^[c]	5 à 10 mg	
Daridorexant ^[d,e]	25 à 50 mg	

a. Sateia MJ et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem à libération prolongée [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2022 ; c. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; e. Daridorexant [IP]. EMA. Publié en mai 2022. Consulté le 12 mai 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq> ; f. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

Et encore une fois, nos critères de personnalisation sont : l'âge, les ajustements en fonction de l'âge et du sexe, les comorbidités et la préférence du patient.

Considérations dans le choix d'un agent pour l'endormissement et le maintien du sommeil

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué pour l'endormissement et pour le maintien du sommeil		Dose ^[a]
<i>Eszopiclone</i>	Identifié dans la liste de Beers comme potentiellement inapproprié chez la plupart des adultes plus âgés ^[f]	1 à 3 mg
<i>Zolpidem, zolpidem à libération contrôlée/prolongée^[b]</i>		5 à 10 mg
<i>Témazépam</i>		15 à 30 mg
Suvorexant (<i>approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil, recommandé pour le maintien du sommeil</i>)		10 à 20 mg
Lemborexant ^[c]		5 à 10 mg
Daridorexant ^[d,e]		25 à 50 mg



Considérations pour la personnalisation du choix du traitement

- **Âge**
 - Tenir compte de la liste de Beers^[f]
- Ajustements de la posologie
 - Pour l'âge, le sexe
- Comorbidités
- Préférence du patient

a. Sateia MJ et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem à libération prolongée [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2022 ; c. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Mis à jour en 2022 ; d. Daridorexant [IP]. Approuvé en 2022 ; e. Daridorexant [IP]. EMA. Publié en mai 2022. Consulté le 12 mai 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq> ; f. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

À nouveau, les critères de Beers suggèrent que nous devons essayer d'éviter d'utiliser des benzodiazépines et des agonistes des récepteurs des benzodiazépines. Par ailleurs, les antagonistes des récepteurs de l'orexine ont été testés et sont approuvés pour être utilisés chez les patients plus âgés, et notamment dans le cas du suvorexant jusqu'à présent, ils peuvent même être utilisés chez les patients qui présentent un léger trouble cognitif ou sont atteints de la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne les ajustements posologiques, j'insiste, nous pouvons diminuer nos dosages, au moins nos doses initiales, chez les adultes plus âgés pour chacun de ces médicaments et envisager de diminuer les doses, en particulier pour le zolpidem ou d'autres benzos chez les femmes par rapport aux doses chez les hommes. Et encore une fois, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses et de la préférence du patient.

Que faut-il utiliser pour des problèmes avec le maintien du sommeil uniquement ?

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué pour le maintien du sommeil uniquement	Dose ^[a]	Avertissements et réactions indésirables
Doxépine	3 à 6 mg	Changements de comportement, dépression du SNC, somnolence/sédation, nausée, infection des voies respiratoires supérieures ^[c]
Faible dose de zolpidem comprimé sublingual (avec 4 heures ou plus avant l'heure de réveil prévue) ^{*(b)}	1,75 ou 3,5 mg	Comportement de sommeil complexes, dépression du SNC, réactions anaphylactiques, changements de comportement, dépression, dépression respiratoire, maux de tête, nausée, fatigue ^[b]

Tout médicament approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil peut aussi être utilisé.

*Pour les réveils au milieu de la nuit, uniquement ≥ 4 heures avant l'heure de réveil prévue.
a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem comprimés sublinguaux 1,75 et 3,5 mg [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; c. Doxépine [IP]. Approuvé en 1969. Mis à jour en 2020.

Enfin, qu'en est-il des patients dont le seul problème est de rester endormis ? Ils s'endorment sans problème au début de la nuit, mais ensuite, ils se réveillent et ont du mal à se rendormir. Nous disposons de plusieurs options. L'une d'elles consiste à leur donner une faible dose de doxépine, et la doxépine, bien sûr, est l'un des quelques médicaments qui ne sont pas une substance contrôlée et ne comporte pas de réel risque d'addiction. Ce médicament a tendance à agir plus tard dans la nuit, car l'activité de l'histamine est augmentée plus tard dans la nuit. Nous pouvons également donner à un patient un médicament qu'il peut simplement prendre durant la nuit s'il se réveille et qu'il ne peut pas se rendormir. Et assurément, une formulation sublinguale de zolpidem, voire du zaléplon, peuvent être pris durant la nuit, et ces médicaments ne peuvent être pris que si le patient peut encore rester au lit au moins pendant 4 heures. De plus, tout médicament approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil (le dernier groupe que je viens de passer en revue) pourrait également être utilisé si un patient ne veut pas s'inquiéter de savoir s'il doit prendre un médicament au milieu de la nuit ou si la doxépine n'est pas efficace, ou si cela suscite certains problèmes.

Considérations dans le choix d'un agent pour le maintien du sommeil

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué pour le maintien du sommeil uniquement	Dose ^[a]	
Doxépine	3 à 6 mg	 <p>Considérations pour la personnalisation du choix du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge <ul style="list-style-type: none"> • Tenir compte de la liste de Beers^[c] ▪ Ajustements de la posologie <ul style="list-style-type: none"> • Pour l'âge, le sexe ▪ Comorbidités ▪ Préférence du patient
Faible dose de zolpidem comprimé sublingual (avec 4 heures ou plus avant l'heure de réveil prévue) ^{*(b)}	1,75 ou 3,5 mg	

Tout médicament approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil peut aussi être utilisé.

*Pour les réveils au milieu de la nuit, uniquement ≥ 4 heures avant l'heure de réveil prévue.
a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem comprimés sublinguaux 1,75 et 3,5 mg [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; c. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

En termes de personnalisation,

Considérations dans le choix d'un agent pour le maintien du sommeil

Recommandé par l'AASM ^[a] ou indiqué pour le maintien du sommeil uniquement	Dose ^[a]
Doxépine <small>Identifié dans la liste de Beers comme potentiellement inapproprié chez la plupart des adultes plus âgés^[c]</small>	3 à 6 mg
Faible dose de zolpidem comprimé sublingual (avec 4 heures ou plus avant l'heure de réveil prévue) ^{*(b)}	1,75 ou 3,5 mg

Tout médicament approuvé pour l'endormissement et le maintien du sommeil peut aussi être utilisé.



Considérations pour la personnalisation du choix du traitement

- **Âge**
 - Tenir compte de la liste de Beers^[c]
- Ajustements de la posologie
 - Pour l'âge, le sexe
- Comorbidités
- Préférence du patient

*Pour les réveils au milieu de la nuit, uniquement ≥ 4 heures avant l'heure de réveil prévue.
a. Sateia MJ, et al. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-349 ; b. Zolpidem comprimés sublinguaux 1,75 et 3,5 mg [IP]. Approuvé en 1992. Mis à jour en 2019 ; c. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.

J'insiste, nous n'avons pas réellement besoin de trop nous soucier de la liste de Beers, sauf, encore une fois, pour le zolpidem. Nous pouvons aussi diminuer les posologies chez les adultes plus âgés pour commencer et penser à la préférence des patients. Souhaitent-ils prendre un médicament uniquement au début de la nuit, ne veulent-ils pas avoir à s'inquiéter de le prendre durant la nuit, ou existe-t-il des agents particuliers qu'ils doivent ou ne doivent pas prendre ?

Qu'en est-il du fonctionnement diurne ?



Il est important d'amener les patients à se concentrer sur leur **fonctionnement diurne**.

- Le fonctionnement diurne doit être considéré comme un symptôme cible en parallèle avec le sommeil.
- Il doit être évalué à la référence.
- Il doit être suivi au fil du temps pour évaluer la réponse au traitement.
- Il doit être surveillé pour évaluer tout impact négatif des médicaments (« gueule de bois » matinale).



Le fonctionnement diurne n'a **pas** été systématiquement évalué à l'aide d'échelles validées pour la plupart des médicaments pour l'insomnie.

- Certaines informations découlent d'études sur les événements indésirables (sommolence) et la simulation de la conduite de véhicule.
- Les médicaments plus récents incluent l'évaluation du fonctionnement diurne.
- Par exemple, daridorexant utilisant l'échelle **IDSIQ**^[a]; lemborexant et suvorexant utilisant des mesures subjectives de l'état de repos/somnolence le matin^[b,c].

IDSIQ : Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (Questionnaires sur les symptômes et les impacts diurnes de l'insomnie). Faculty Opinion. a. Hudgens S, et al. Patient 2921;14:249-268 ; b. Yardley J, et al. Sleep Med. 2021;80:333-342 ; c. Herring WJ, et al. J Clin Sleep Med. 2016;80:333-342.

Bien, considérons maintenant le fonctionnement diurne, et le type de perle clinique que j'aime toujours enseigner aux internes et aux étudiants est qu'il est vraiment important pour les patients insomniaques de les amener à se concentrer sur leur fonctionnement diurne. Trop souvent, les patients insomniaques sont réellement obsédés par le nombre de minutes de sommeil qu'ils ont eues la nuit dernière et entrent dans une sorte de cycle négatif dans lequel s'ils ne sont pas parvenus à dormir pendant X nombres d'heures, ils ne seront pas en mesure de fonctionner correctement. Et ils ne tiennent vraiment compte que de leur temps de sommeil durant la nuit comme résultat du traitement. Parfois, il arrive que le fait de les amener à réfléchir sur la façon dont ils se sentent et leur fonctionnement durant la journée leur permette de cesser d'être aussi obsédés sur leur temps de sommeil durant la nuit. Car la réponse durant la journée est tout aussi importante à suivre que la façon dont ils se sentent s'ils dorment plus ou mieux durant la nuit.

L'autre raison pour laquelle nous souhaitons surveiller le fonctionnement diurne est que les médicaments pour dormir peuvent avoir des effets durant la journée, comme la surveillance des symptômes de « gueule de bois » matinaux, les problèmes de concentration ou d'attention, voire les problèmes pour conduire, en particulier pour les agents à durée d'action plus longue. Nous voulons donc évaluer un fonctionnement diurne, à la fois comme cible d'une réponse au traitement et également pour les effets secondaires.

Fonctionnement diurne : Agonistes des récepteurs des benzodiazépines

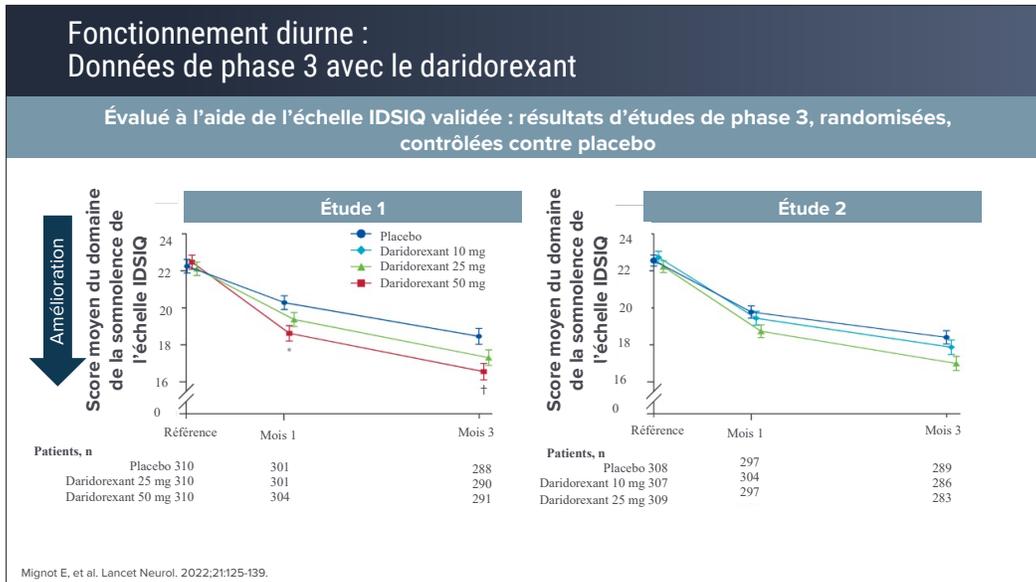
Relativement peu d'études ont évalué le fonctionnement diurne, l'humeur ou la qualité de vie^[a]

- L'utilisation de l'eszopiclone est associée à un meilleur fonctionnement sur l'échelle SF-36^[b,c].
- Une étude utilisant le zolpidem employé si nécessaire a observé des améliorations sur le questionnaire de l'étude des résultats médicaux, mais pas sur le questionnaire SF-36^[d].
- Une étude utilisant le zolpidem à libération prolongée a rapporté une diminution de la somnolence diurne sur l'échelle de somnolence d'Epworth^[e].

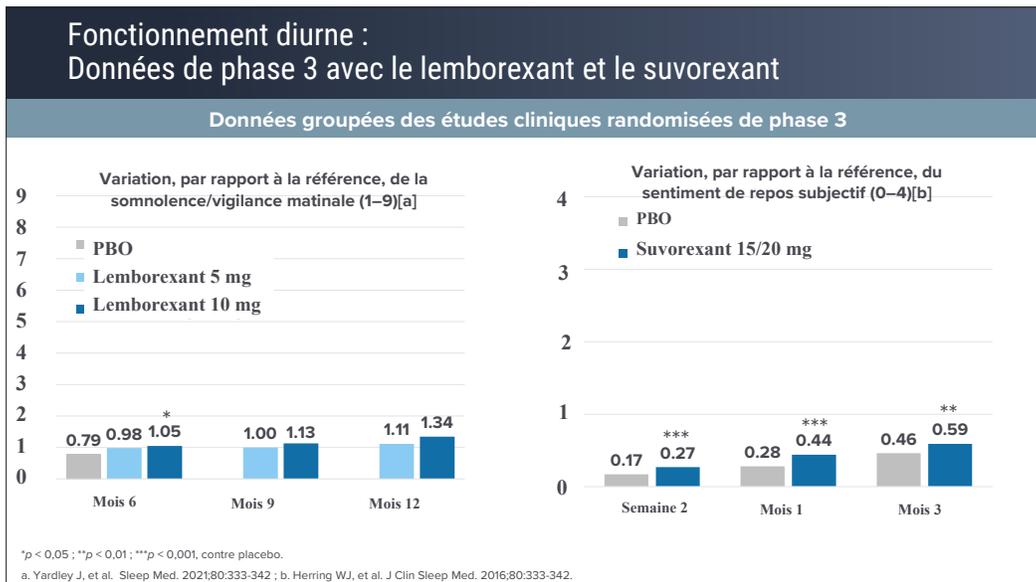
SF-36 : Short Form Health Survey (Questionnaire abrégé sur la santé).
a. Brasure M, et al. Comparative Effectiveness reviews. 2015;159. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343503/pdf/Bookshelf_NBK343503.pdf; b. Walsh JK, et al. Sleep. 2007;30:959-968 ;
c. Ancoli-Israel, et al. Sleep. 2010;33:225-234 ; d. Allain H, et al. Clin Drug Invest. 2001;21:391-400 ; e. Krystal AD, et al. Sleep. 2008;31:79-90.

Malheureusement, en ce qui concerne de nombreuses études, nous n'avons pas systématiquement évalué le fonctionnement diurne à l'aide de tests ou d'outils validés. Nous disposons de certaines informations sur le fonctionnement diurne pour certains agents, dérivées de l'utilisation d'études de simulation ou interrogeant les patients sur leur somnolence diurne. Heureusement, certains des agents les plus récents se sont de plus en plus concentrés sur l'évaluation du fonctionnement diurne de manière plus normalisée. Ainsi, par exemple, un des nouveaux antagonistes des récepteurs de l'orexine, le daridorexant, a utilisé une échelle appelée Questionnaires sur les symptômes et les impacts diurnes de l'insomnie (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ) pour observer comment les patients fonctionnent et se sentent durant la journée. Les autres, DORA, lemborexant et suvorexant, ont évalué des choses telles que le sentiment de repos et la somnolence le matin.

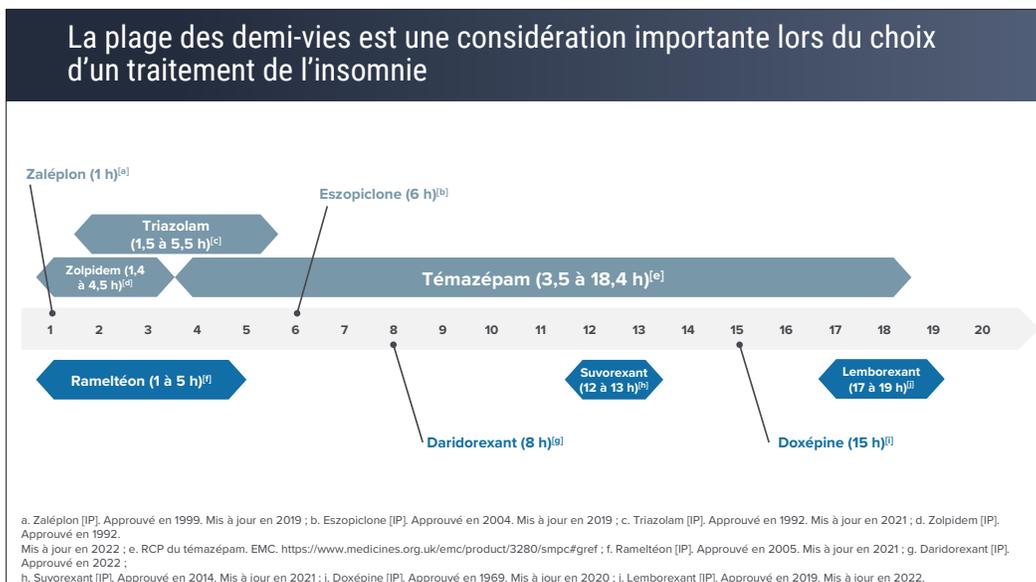
Et de plus, certaines études menées sur certains agents plus anciens, comme les médicaments Z, ont évalué la même chose. Ainsi, l'eszopiclone, au moins dans plusieurs études, a évalué l'amélioration du fonctionnement diurne à l'aide du questionnaire SF36, qui est une échelle du fonctionnement diurne assez standard. Le zolpidem et une version à libération prolongée du zolpidem ont évalué certains aspects tels que l'amélioration et le questionnaire de l'étude sur les résultats médicaux, bien qu'ils n'aient pas constaté d'améliorations au questionnaire SF36 ou évalué la somnolence diurne. Une étude a montré que l'utilisation du zolpidem à libération prolongée durant la nuit diminuait la somnolence diurne selon les auto-évaluations des patients. Ce sont donc des aspects que nous souhaitons vraiment commencer à observer davantage.



Voici certaines des données, par exemple, avec le daridorexant et cette échelle IDSIQ, montrant que la somnolence rapportée par les patients montrait une diminution dépendante de la dose lorsque le daridorexant était utilisé, et que cette somnolence diurne continuait à diminuer au cours d'une période de plus de trois mois dans deux études différentes.



Et voici des données issues d'une étude sur le lemborexant et une étude sur le suvorexant montrant qu'une fois de plus, au fil du temps, il y a eu essentiellement une augmentation de la vigilance avec le lemborexant, sur la gauche, et une augmentation du sentiment de repos subjectif, une sorte de sensation d'éveil et de vigilance, avec le suvorexant sur la droite.



Et sur cette diapositive, j'essaie juste encore une fois de vous montrer comment la demi-vie est importante lorsqu'on réfléchit au traitement de l'insomnie. Et en particulier pour les médicaments qui agissent sur le système GABA, comme les médicaments Z et les benzodiazépines. Ils agissent en réalité lorsqu'il existe un niveau thérapeutique dans le cerveau, et la demi-vie est donc vraiment importante pour ces médicaments. Nous pouvons voir que beaucoup de nos médicaments ont des demi-vies très courtes, mais l'eszopiclone et en particulier le témazépam ont des demi-vies plus longues. Le rameltéon et la mélatonine ont des demi-vies plus courtes, et le DORA et la doxépine ont tendance à avoir des demi-vies plus longues, et c'est la raison pour laquelle ils sont plus efficaces pour le maintien du sommeil.

Agents alternatifs et complémentaires en vente libre utilisés pour l'insomnie		
Antihistaminiques^[a]	Mélatonine^[a]	Autre^[a]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphénhydramine, doxylamine ▪ Les preuves d'amélioration du sommeil ne sont pas cohérentes ▪ Effets secondaires : trouble psychomoteur, diminution de l'état d'éveil diurne, effets anticholinergiques (bouche sèche, vision trouble), possible rebond de l'insomnie <p><i>N'est pas recommandé par l'ESRS pour l'insomnie^[c]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mauvaise efficacité pour l'insomnie ▪ Peut être utilisé dans les troubles du rythme circadien ▪ Effets supérieurs chez les personnes âgées ▪ Aucun effet secondaire significatif ▪ Libération prolongée : approuvé pour l'insomnie chez les personnes âgées en Europe <p><i>N'est pas généralement recommandé par l'ESRS pour l'insomnie^[c]</i></p>	<p>Valériane, mélange houblon-valériane</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité non constante ▪ Aucun effet secondaire significatif ▪ <i>Non recommandé par l'ESRS^[c]</i> <p>CBD^[b]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manque de preuves actuel ▪ Variabilité de la dose, qualité et peut contenir d'autres cannabinoïdes (y compris le THC psychotrope)
<p>CBD : cannabidiol ; ESRS : European Sleep Research Society ; THC : tétrahydrocannabinol. a. Culpepper L, et al. Prim Care Companion CNS Disord. 2015;17:10.4088/PCC.15r01798 ; b. Chesney E, et al. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10:2045125320954992 ; c. Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017;26:675-700.</p>		

Je voudrais juste passer quelques minutes de plus à parler des agents alternatifs et complémentaires en vente libre que les patients pourraient utiliser. Les antihistaminiques sont des agents en vente libre très populaires, et sont le principal composant de nombreux agents que les patients trouveront dans les pharmacies, généralement la diphénhydramine ou la doxylamine. Il n'y a pas beaucoup de preuves constantes qu'ils améliorent réellement le sommeil. Ils ont des effets secondaires, notamment des effets anticholinergiques, ils peuvent augmenter les troubles psychomoteurs et la sensation de « gueule de bois » dans la journée. Et l'autre chose à garder à l'esprit est que la diphénhydramine a montré qu'elle était rapidement tolérée. Il est donc possible de présenter des effets de sevrage si elle est arrêtée de manière abrupte.

La mélatonine elle-même, en particulier à libération immédiate, n'a pas réellement montré qu'elle était efficace pour l'insomnie. Elle peut être plus efficace pour aider les patients souffrant de troubles des cycles circadiens, comme le retard de phase de sommeil. Les effets semblent être plus accrus chez les personnes âgées, et la plupart des données suggèrent que la version à libération prolongée peut être plus efficace, en particulier chez les adultes plus âgés.

Pour la valériane ou le mélange houblon-valériane, encore une fois, il n'existe pas beaucoup de données, et ils ne sont pas recommandés par l'European Sleep Research Society. Et enfin, malheureusement, nous voyons de plus en plus de patients qui utilisent des produits à base de cannabis, et la question n'est toujours pas tranchée à ce sujet ; nous n'avons pas de preuves indiquant si ces substances sont efficaces. Le principal problème réside dans le fait qu'elles ne sont pas vraiment réglementées, et nous ne savons pas toujours exactement ce qu'elles contiennent. Elles peuvent inclure d'autres cannabinoïdes, tels que le tétrahydrocannabinol (THC), qui n'est probablement pas vraiment recommandé pour le sommeil.

Cas de patients à titre d'exemple

Penchons-nous maintenant sur ces cas.

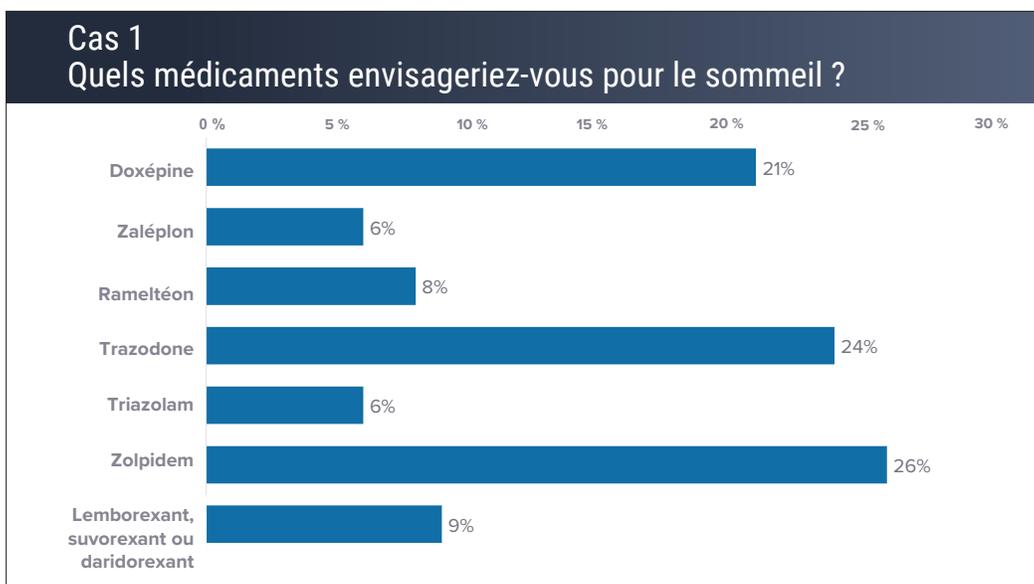
Cas d'insomnie 1 : Dépression comorbide

	Homme de 38 ans
Trouble de l'insomnie	Difficultés avec l'endormissement uniquement 6 derniers mois Il attribue cela à l'augmentation du stress au travail. Il a essayé une TCC-I mais continue à avoir des difficultés à s'endormir.
Dépression majeure	Score sur l'échelle HAM-D = 10 Venlafaxine 300 mg/j

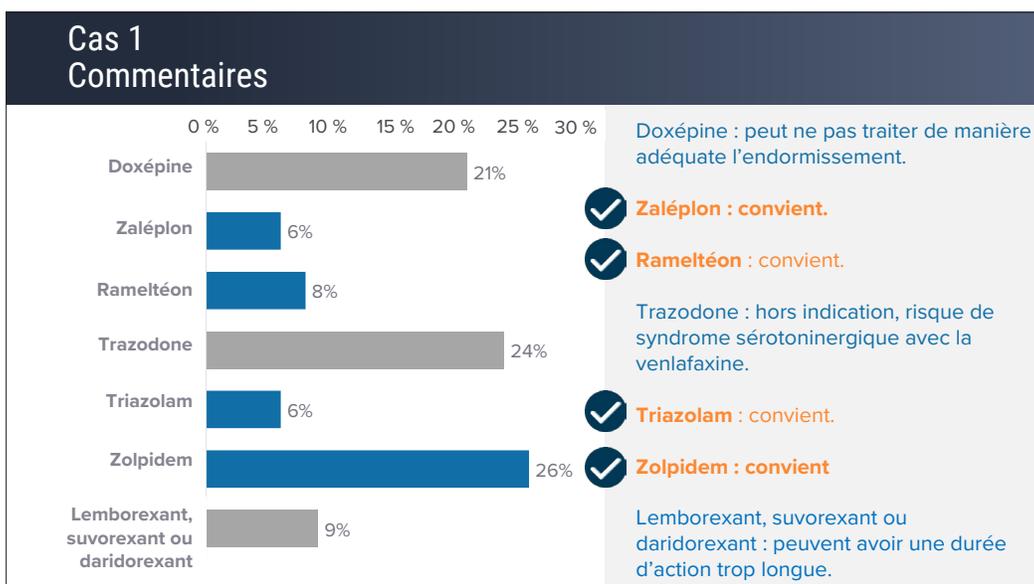
Envisager :
Endormissement **uniquement**
Envisager l'interaction avec la venlafaxine

HAM-D : Hamilton Depression Rating Scale (échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton).

Commençons par un homme âgé de 38 ans, qui a uniquement des problèmes pour s'endormir depuis les 6 derniers mois. Il pense que c'est dû au fait qu'il est vraiment stressé à son travail et qu'il ne peut pas s'empêcher de réfléchir durant la nuit. Il a essayé une thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie (TCC-I), mais il a toujours des problèmes pour s'endormir la nuit. Il est traité avec de la venlafaxine 300 milligrammes par jour pour une dépression, et sa dépression est raisonnablement bien contrôlée. Alors, que voulons-nous lui donner ?



D'accord. C'est bien, ce sont des réponses intéressantes. Il s'agit d'une question un peu difficile, comme elles le sont toutes, car il existe plusieurs réponses, mais certaines réponses sont erronées et je vous propose de les passer en revue et de comprendre ce que nous ne devrions pas faire.



Nous ne devrions probablement pas utiliser de la doxépine, car cela ne va pas réellement l'aider à dormir la nuit. Le zaléplon et le rameltéon peuvent tous les deux convenir, car ils ont une durée d'action courte et sont réellement indiqués pour l'endormissement. Nous ne voulons pas utiliser la trazodone dans ce cas, probablement à cause du risque de syndrome sérotoninergique avec la venlafaxine, et il est sous une dose assez élevée de venlafaxine. De plus, la trazodone n'est pas si utile que ça pour l'endormissement ; hors indication, elle est probablement plus utile pour le maintien du sommeil. Le triazolam et le zolpidem pourraient également convenir, car ils ont un début d'action très rapide. Le lemborexant, le suvorexant ou le daridorexant ont probablement une durée d'action un peu trop longue, et il n'a peut-être pas besoin de cela. Et j'insiste, il est toujours nécessaire de sélectionner un agent dont la demi-vie est la plus courte et la dose la plus faible pouvant agir pour votre patient. Vous pouvez toujours augmenter une dose et vous pouvez toujours choisir quelque chose avec une demi-vie plus longue.

Cas d'insomnie 2 Insomnie chronique et utilisation de CBD

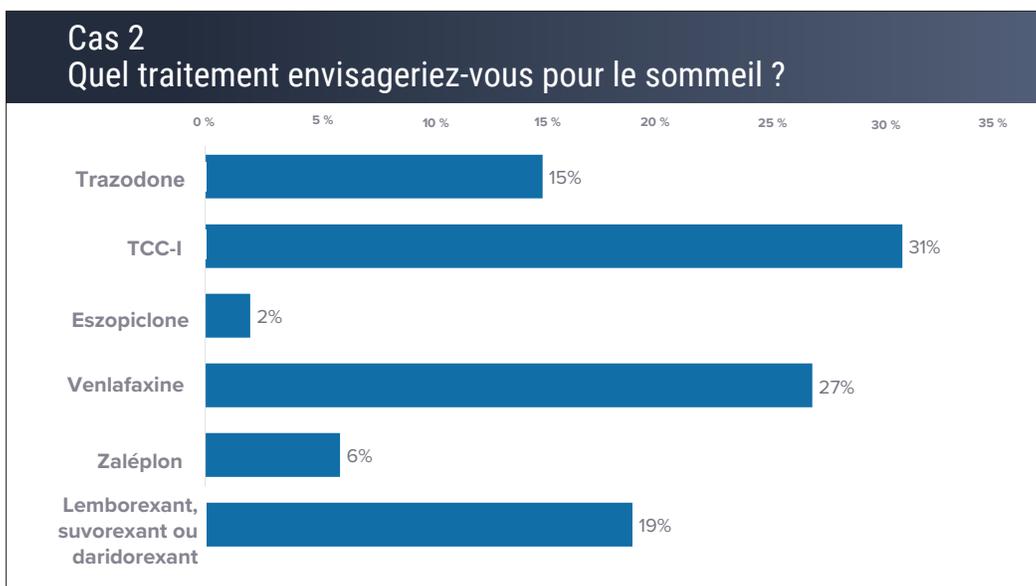
Femme de 51 ans

Antécédents	Ménopausée (1 an), suées nocturnes, pas de traitement hormonal (antécédents familiaux de cancer du sein) Faible niveau de dépression, non traitée
Insomnie	Difficulté avec l'endormissement (> 1 heure), le maintien du sommeil (réveils fréquents) au cours des 2 dernières années. Problèmes de fonctionnement au travail (problèmes d'attention, fatigue).

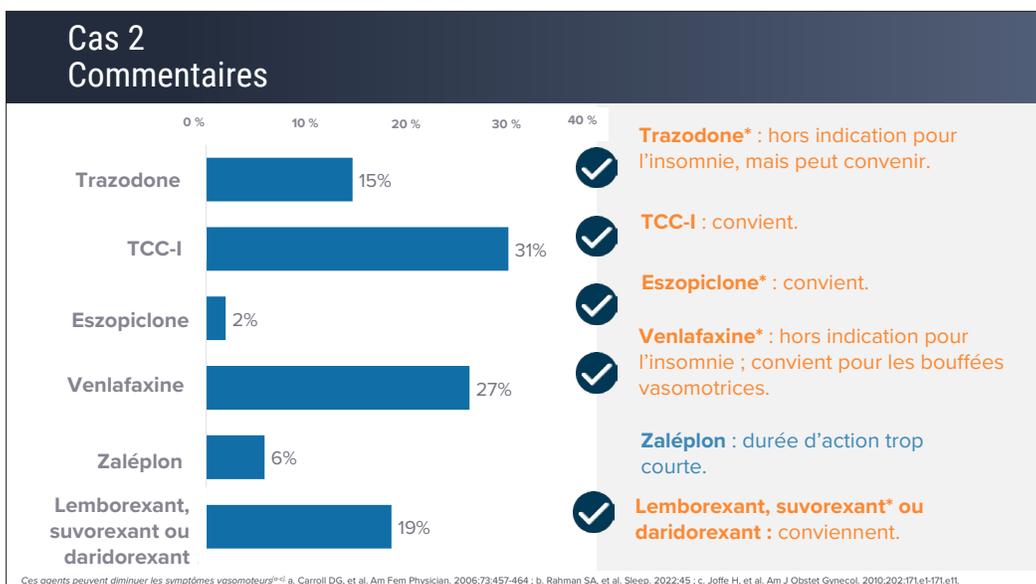
Envisager :

- Endormissement **et** maintien du sommeil
- Durée probable du traitement
- Dépression comorbide
- Symptômes vasomoteurs

Le cas suivant est une femme de 51 ans, ménopausée depuis environ un an, qui souffre de suées nocturnes, n'est pas sous hormonothérapie et ne veut pas en prendre, car elle a des antécédents familiaux de cancer du sein. Elle souffre d'un certain degré de dépression non traitée, a des problèmes pour s'endormir et restée endormie depuis maintenant deux ans, pratiquement depuis qu'elle est entrée en ménopause. Elle a des problèmes de fonctionnement au travail, notamment des problèmes d'attention et de fatigue. Nous voulons tenir compte de ses problèmes d'endormissement et de maintien du sommeil, de dépression comorbide et de ses symptômes vasomoteurs. Que voulons-nous faire pour elle ?



D'accord. Voilà qui est intéressant. Nous avons plusieurs réponses différentes. Toutes les réponses ont été choisies par au moins une personne, mais il semblerait que la TCC-I soit le choix numéro 1 et pour certains, il s'agit de la venlafaxine. Regardons cela de plus près.



La trazodone est un choix intéressant : en réalité, elle peut convenir pour cette patiente, car il existe des preuves indiquant que plusieurs de ces agents, et la venlafaxine est un autre choix numéro 1. Il y a ici 2 antidépresseurs qui sont tous les deux prescrits hors indication pour l'insomnie, mais ils sont parfois utiles pour les symptômes vasomoteurs, en particulier chez les patientes qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas prendre de traitement hormonal de substitution. La TCC-I, bien sûr, convient toujours. L'eszopiclone pourrait convenir, car il existe des rapports de cas indiquant qu'il pourrait soulager les symptômes vasomoteurs, comme cela pourrait être le cas avec les DORA. Nous avons donc ici plusieurs options qui pourraient être utilisées. Le zaléplon n'est probablement pas ce que nous recherchons, car son action est trop courte. L'autre aspect que je voudrais aborder avec ces questions et réponses est qu'il n'existe pas nécessairement une réponse absolument correcte pour l'ensemble de ces cas ; il pourrait y avoir une option qui est meilleure pour certains patients par rapport à d'autres. Un des points que j'essaie de faire passer est que si vous essayez un de ces agents qui conviennent et qu'il n'agit pas, n'hésitez pas à essayer une autre option, mais ne les combinez pas. Il existe de nombreux choix distincts, car nous avons maintenant des agents dont les mécanismes d'action diffèrent et nous ne comprenons pas encore pourquoi certains patients répondent à un agent et non à un autre, alors n'hésitez pas à essayer plusieurs choses si vous ne réussissez pas du premier coup.

Cas d'insomnie 3 Personne âgée, plusieurs médicaments



Femme de 87 ans

Insomnie	Latence de sommeil d'environ 1 heure, plusieurs réveils, réveil tôt, total de sommeil d'environ 5 heures, siestes dans la journée.
Médicaments actifs sur le SNC	Sertraline 100 mg tous les matins pour la dépression Gabapentine 300 mg trois fois par jour Zolpidem 5 mg la nuit Quétiapine 25 mg la nuit
Cognition	Probable déficit cognitif léger

Envisager :

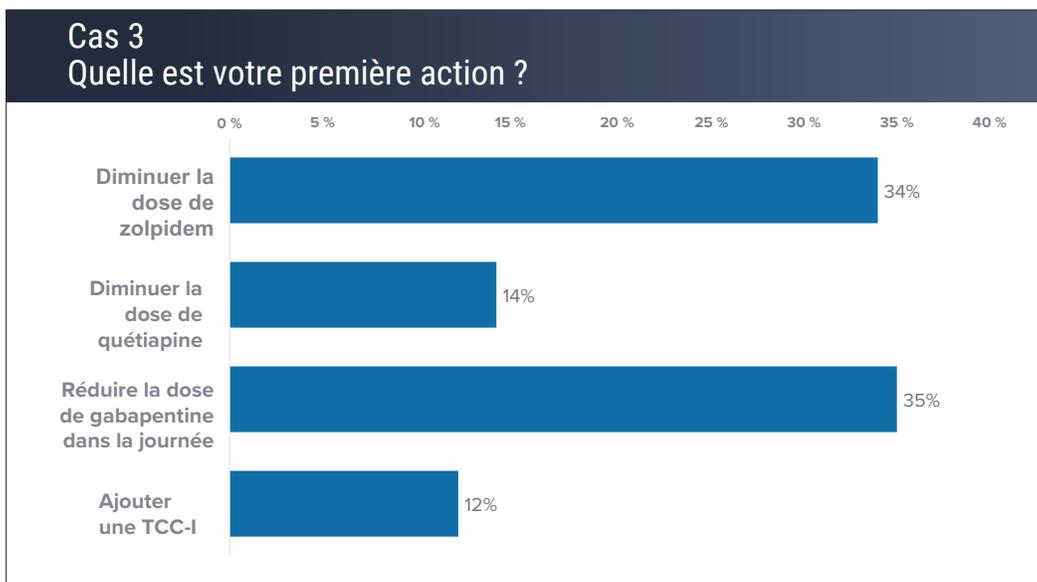
Ajout de nouveaux médicaments ou diminution de la posologie des médicaments existants ?

Quels médicaments sont les plus nécessaires, lesquels peuvent être nocifs ?

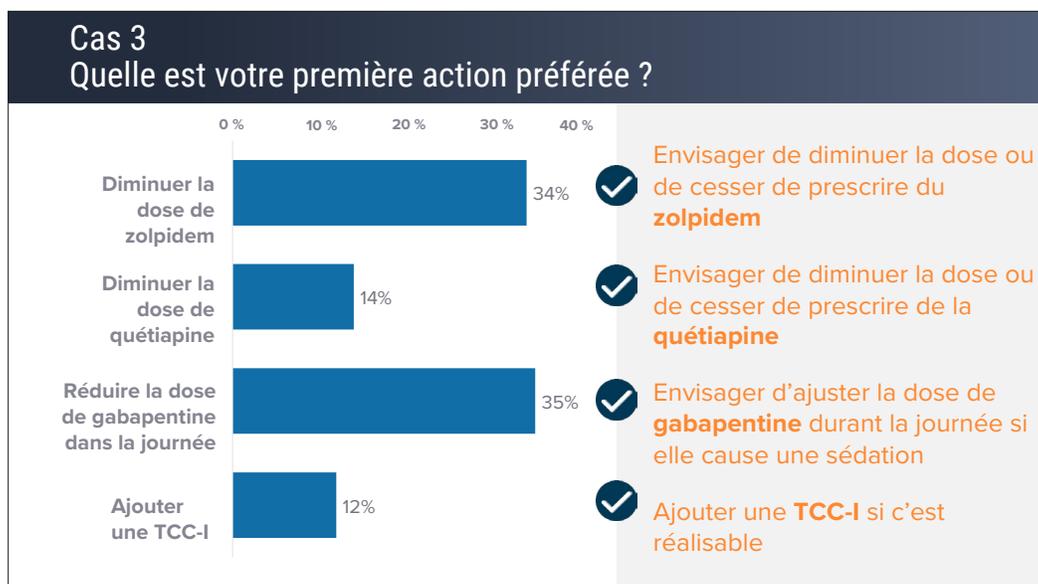
Liste de Beers ?

Sédation diurne ?

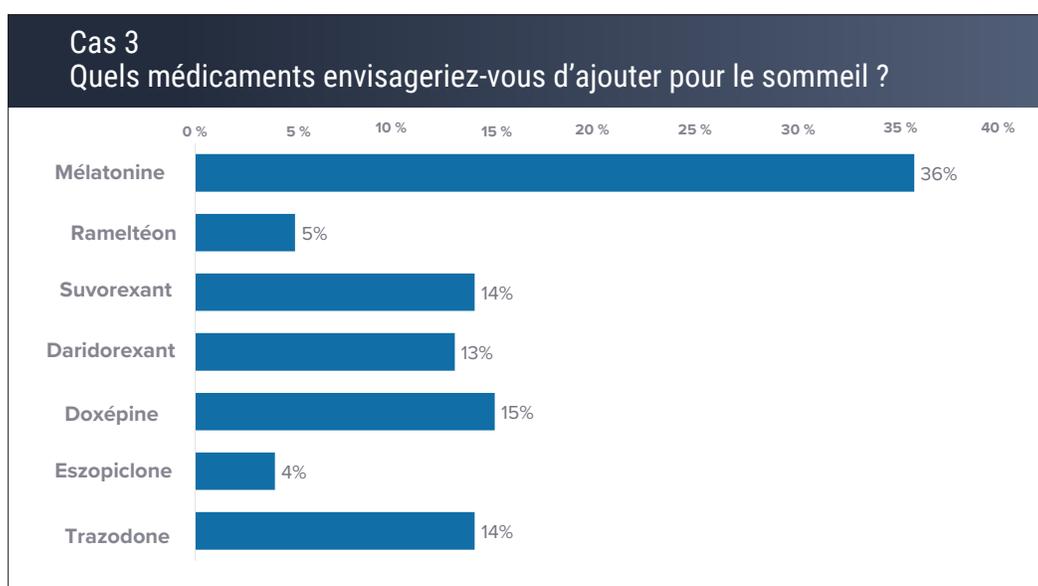
Parfait ! Notre troisième cas est une femme de 87 ans. Elle a des problèmes pour s'endormir, dit qu'il lui faut une heure pour s'endormir, qu'elle se réveille plusieurs fois pendant la nuit, qu'elle ne pense pas qu'elle dort plus de 5 heures par nuit et qu'elle fait des siestes dans la journée. Elle prend tout un éventail de médicaments : elle est sous sertraline 100 mg, car elle est un peu dépressive ; elle prend de la gabapentine 300 mg 3 fois par jour ; elle est sous zolpidem la nuit pour essayer de l'aider à s'endormir. Elle est également sous quétiapine, car elle présente probablement un léger trouble cognitif. Que voulons-nous faire dans ce cas ? Ce n'est pas atypique de certains des cas dont nous nous occupons : voulons-nous ajouter de nouveaux médicaments ou diminuer la dose de certains médicaments ? Quels sont les médicaments qui sont nécessaires ? Qu'est-ce qui pourrait être nocif pour elle ? Qu'en est-il de la liste de Beers ? Qu'en est-il de la sédation durant la journée ? Que voulons-nous faire avec cette patiente ? Voyons ce que vous pensez, que voulez-vous faire en premier lieu ?



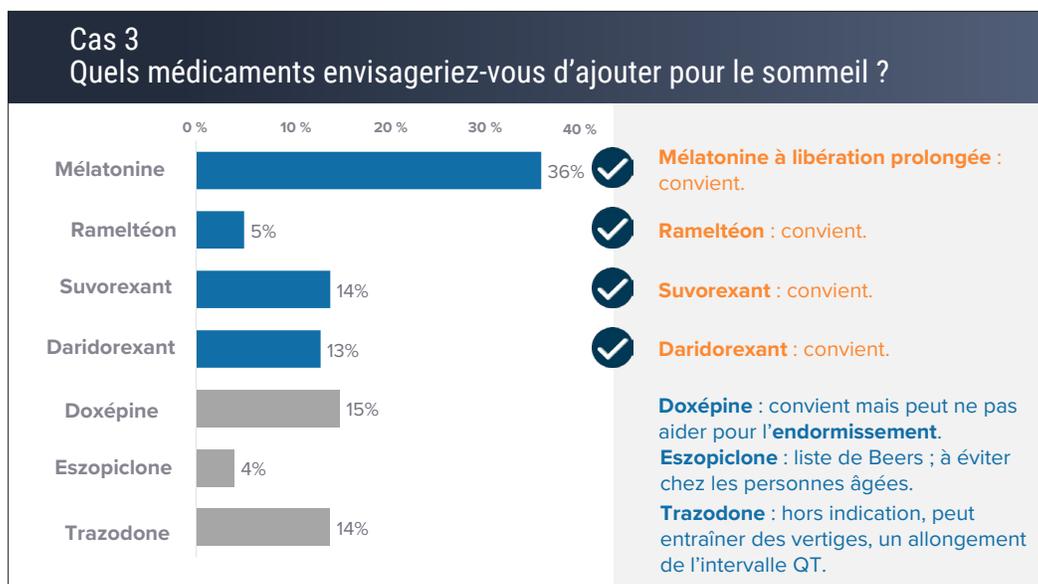
Parfait ! Et bien, cela semble être un bon groupe de réponses pour commencer.



Vous voudrez certainement envisager de diminuer la posologie ou cesser de lui prescrire du zolpidem ou de la quétiapine. Encore une fois, chez les adultes plus âgés, nous essayons réellement d'encourager les personnes à penser à cesser de prescrire avant de prescrire, car souvent, ces patients sont concernés par la polypharmacie et prennent beaucoup de médicaments qui peuvent vraiment altérer leur fonctionnement et peuvent causer plus de problèmes qu'ils n'en résolvent. Alors, j'insiste donc, le zolpidem et la quétiapine seraient les deux sur la liste de Beers. La quétiapine, bien sûr, fait l'objet d'un avertissement encadré en noir pour les adultes plus âgés. Nous voulons également envisager d'ajuster sa dose de gabapentine. Il est possible qu'elle la prenne peut-être pour une affection de douleur chronique, mais, peut-être lui en donner plus la nuit et moins durant la journée. Si cela est réalisable, il existe des données qui suggèrent que même les personnes qui présentent un léger trouble cognitif peuvent participer et retirer un bénéfice d'une TCC-I.



Et, si elle a toujours des problèmes pour dormir, et à ce propos, il existe des études qui suggèrent que parfois, le fait de cesser de prescrire des médicaments chez des adultes plus âgés améliorera leur sommeil, lorsqu'ils n'ont pas nécessairement besoin de prendre tous ces médicaments pour dormir.

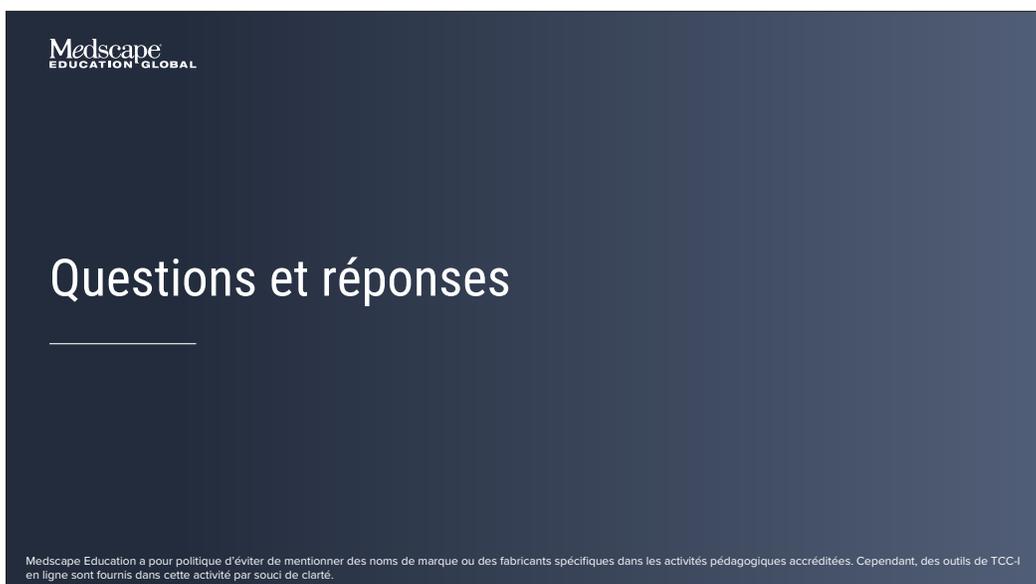


Mais, vous pourriez envisager de prescrire de la mélatonine à libération prolongée ou du rameltéon, qui sont deux médicaments qui ont été testés chez les adultes plus âgés et ont probablement des effets secondaires assez minimes. Les DORA, suvorexant, lemborexant ou daridorexant, ont également été testés chez les adultes plus âgés et peuvent être utiles. La doxépine a également été testée, en particulier à la dose plus faible de 3 mg. Elle pourrait être utile, mais elle ne va probablement pas l'aider pour ses problèmes d'endormissement. Nous ne voulons probablement pas essayer l'eszopiclone, car il est sur la liste de Beers, et elle présente déjà un certain trouble cognitif. La trazodone est une autre option avec laquelle nous devons faire preuve de prudence chez les personnes âgées. Elle peut entraîner un étourdissement et un allongement de l'intervalle QT.

Conclusions

- Lors de la gestion de l'insomnie, instaurez des mesures d'**hygiène du sommeil** et essayez de commencer par une **TCC-I** ou une autre approche comportementale.
- Choisissez des médicaments en fonction des symptômes de l'insomnie (**endormissement** et/ou **maintien du sommeil**).
- **Cessez de prescrire** chaque fois que c'est possible (agents pouvant causer de l'insomnie ou surmédication avec des médicaments instaurant une sédation).
- **Affinez vos choix** en fonction des caractéristiques et des comorbidités du patient.
- Suivez le **fonctionnement diurne** ainsi que le sommeil la nuit
 - Afin de surveiller le bénéfice du traitement et l'impact négatif potentiel des médicaments.
- Ajustez la posologie et/ou le choix de l'agent en fonction de la **réponse au traitement**
 - À la fois pour le sommeil la nuit et le fonctionnement diurne.

Et maintenant, passons à nos conclusions. Il y a deux points importants à retenir. Je me répète, lorsqu'on gère l'insomnie, il convient de toujours instaurer des mesures d'hygiène du sommeil. L'hygiène du sommeil seule ne va pas traiter l'insomnie, ce n'est pas une TCC-I, mais il s'agit de l'approche comportementale la plus minimale à adopter et elle va contribuer à améliorer l'action des autres traitements. Choisissez vos médicaments en fonction de la nature des symptômes d'insomnie, qu'il s'agisse d'un problème d'endormissement ou d'un problème d'endormissement et de maintien du sommeil ou de maintien du sommeil seul. Pensez, lorsque c'est possible, à cesser la prescription d'agents qui pourraient soit contribuer à l'insomnie, soit causer une somnolence diurne ou de la fatigue. Affinez vos choix en fonction des caractéristiques et des comorbidités du patient. Suivez le fonctionnement diurne, car c'est tout aussi important que de suivre le sommeil nocturne, et les deux permettent de vérifier les bénéfices positifs du traitement, ainsi que les effets secondaires potentiels. Ajustez la posologie et le choix en fonction de la réponse au traitement. Nous ne voulons pas quelque chose qui dure trop peu de temps ou trop longtemps, qui soit trop fort ou trop faible. Il faut toujours évaluer le fonctionnement nocturne et le fonctionnement diurne.



Maintenant, nous pouvons poursuivre avec quelques questions. Je vais aborder certaines des questions que vous avez posées. Je sais que vous avez beaucoup de questions et je vais essayer de choisir certaines de celles qui sont probablement les plus importantes.

Parfait ! Commençons par parler d'abord de la mélatonine. Plusieurs questions à propos de la mélatonine ont été posées. La mélatonine elle-même n'a pas réellement montré qu'elle était particulièrement efficace pour l'insomnie. Oui, tout le monde en prend, on peut en obtenir très facilement en vente libre. Il y a cependant quelques questions préoccupantes en ce qui concerne son utilisation. Parlons donc un peu de quand et comment elle devrait être utilisée. Tout d'abord, il est probable que de faibles doses de mélatonine, environ un milligramme, ne vont pas être particulièrement nocives pour la plupart des patients. Il y a pourtant quelques cas où nous ne voulons réellement pas utiliser de la mélatonine, en particulier régulièrement ou à des doses élevées. Cela peut être chez les enfants, en particulier au moment de la puberté, chez les adultes en âge de procréer, car la mélatonine, bien sûr, est utilisée pour réguler les comportements reproducteurs chez les mammifères. La mélatonine indique au cerveau la durée de la nuit. Elle est utile pour les troubles des cycles circadiens. Ainsi, si vous avez un patient qui présente un problème d'endormissement, car sa phase de sommeil est retardée, lui donner une faible dose de mélatonine deux heures avant l'endormissement pourrait être utile. Mais ce n'est probablement pas votre traitement de première intention de l'insomnie. La mélatonine soulève également beaucoup de questions préoccupantes, car elle n'est pas réellement réglementée, par exemple, par la FDA aux États-Unis. Si vous allez donner de la mélatonine, assurez-vous d'utiliser une préparation certifiée conforme à la pharmacopée des États-Unis. Il pourrait y avoir des impuretés dans la mélatonine et c'est une des questions préoccupantes qui ont été soulevées récemment. Je le souligne donc, nous voulons faire preuve d'un peu de prudence, mais il s'agit probablement d'un choix acceptable pour certains patients, en particulier, s'ils ont un problème de retard de phase de sommeil.

Quel est l'aspect le plus important à retenir à propos du traitement de l'insomnie pour un professionnel de médecine générale ? Il me semble qu'il s'agit des points que je viens de souligner, qui évaluent les comorbidités ; assurez-vous de traiter les comorbidités qui pourraient contribuer à l'insomnie, en n'oubliant pas que l'insomnie est un trouble à part entière qui doit être traité. Assurez-vous d'identifier le type de problème de sommeil : s'agit-il de difficultés à s'endormir, à rester endormi, de réveil trop tôt ? Choisissez votre médicament en fonction de la nature du problème et non simplement parce que le patient vous dit « J'ai du mal à dormir, donnez-moi un médicament ». Et n'hésitez pas à changer de médicament si nécessaire.

Une autre question a été soulevée : les médicaments Z, les agonistes des récepteurs des benzodiazépines, sont-ils moins addictifs que les benzodiazépines ? Ils sont probablement moins addictifs que les benzos, mais cela ne signifie pas qu'ils peuvent être utilisés lorsque les personnes ont une propension à l'addiction. Je ne recommande vraiment pas d'utiliser un médicament GABAergique, les médicaments Z ou les benzodiazépines, chez des patients qui ont des problèmes d'abus de substance, en particulier s'ils ont des problèmes d'abus d'alcool ou de benzodiazépines, par exemple. Ces médicaments ont tendance à voir leur dose augmenter rapidement et peuvent ne pas agir aussi bien, et il existe probablement d'autres agents plus efficaces à utiliser. Par exemple, les antagonistes des récepteurs de l'orexine sont testés pour être utilisés chez les patients qui présentent des problèmes d'abus de substance, et ils peuvent donc constituer un meilleur choix.

Une autre question a été soulevée : quels sont les médicaments pour le sommeil qui peuvent être utilisés sans danger à long terme ? Je pense que la plupart des médicaments qui sont sortis depuis les deux dernières décennies, c'est vrai en tous les cas aux États-Unis, ont été testés pour une utilisation à long terme. Il y a des années, en particulier certaines des benzodiazépines les plus anciennes, et des agents plus anciens étaient testés pendant quelques semaines, et c'est la raison pour laquelle ces médicaments comportaient des restrictions sur la durée pendant laquelle ils pouvaient être utilisés. Mais la plupart des médicaments de nos jours ont été testés pour une utilisation à plus long terme chez les patients. Mais l'important c'est que si vous comptez utiliser un hypnotique pendant plus longtemps qu'une tentative de traitement à court terme, vous devez l'évaluer régulièrement. Assurez-vous que le patient n'augmente pas la dose, que le médicament continue à être efficace et qu'il n'entraîne pas d'effets secondaires. Ainsi, c'est assurément le cas aux États-Unis, nous recommandons que vous surveilliez les patients à des doses stables d'hypnotiques au moins tous les 6 mois et certainement beaucoup plus souvent lorsque vous instaurez le traitement.

Et ensuite, l'autre question que j'ai fréquemment est la suivante : chez les adultes plus âgés, l'utilisation de médicament pour dormir augmente-t-elle le risque de déclin cognitif ? C'est une question très intéressante, et plusieurs études ont été publiées et ont suggéré que les personnes qui prennent des médicaments pour dormir sont plus susceptibles de développer une démence ou la maladie d'Alzheimer. Des études plus approfondies évaluant l'utilisation à long terme ont probablement réellement identifié le fait que nous savons que l'insomnie elle-même est un facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer et des problèmes de sommeil et des troubles du sommeil en général, sont un facteur prédictif de développer une démence. Ce n'est donc probablement pas l'utilisation d'un médicament pour dormir, mais la présence d'un problème de sommeil. Ce que nous ne savons pas encore, c'est si le traitement d'un trouble du sommeil atténue le risque ou ralentira la progression. Cependant, il existe des médicaments qui semblent être associés à un risque de déclin cognitif, et ces derniers englobent plusieurs médicaments qui ont plus de propriétés anticholinergiques. Ce sont donc probablement des médicaments avec lesquels nous voulons faire preuve d'un peu plus de prudence lors de leur utilisation.

Et enfin, il y a une question concernant les recommandations en matière de TCC-I. Encore une fois, je recommande de se renseigner sur la méthode de brève thérapie comportementale qui a été développée à l'Université de Pittsburgh (articles par Troxel, T-R-O-X-E-L et Buysse, Dan Buysse), qui consiste essentiellement à demander à votre patient de suivre son schéma de sommeil en tenant un journal du sommeil et de limiter ses heures passées au lit en fonction de ce journal du sommeil. Cela ne doit donc pas être inférieur à 6 heures. Vous dites à vos patients quelles doivent être leur heure de coucher et de lever, mais ils ne doivent pas se coucher s'ils n'ont pas envie de dormir. Ils ne doivent pas rester au lit sauf s'ils dorment, et ils doivent se lever à la même heure tous les matins. Renseignez-vous sur ce traitement, car il est efficace et vous pouvez apprendre comment l'appliquer. Sinon, certaines approches de TCC-I en ligne ont été validées, notamment Sleepio et Somryst. Elles doivent être prescrites, c'est vrai, en tous les cas aux États-Unis, et il existe aussi certaines applications qui sont utiles.

Medscape
EDUCATION GLOBAL

Merci d'avoir participé à cette activité.

J'ai l'impression que nous avons épuisé notre temps de parole aujourd'hui, mais je voudrais vous remercier tous pour votre participation à ce programme, et j'espère que cela vous sera utile pour traiter vos patients. Merci.

Experts et déclarations

Étant une organisation accréditée par le Conseil d'accréditation pour la formation médicale continue (ACCME), Medscape, LLC exige que toute personne exerçant ou pouvant exercer un contrôle sur le contenu d'une activité éducative divulgue toutes ses relations financières pertinentes associées à un intérêt commercial. L'ACCME définit les « relations financières pertinentes » comme des relations financières de tout montant survenues au cours des 12 derniers mois, y compris les relations financières d'un(e) conjoint(e) ou partenaire de vie pouvant donner lieu à un conflit d'intérêts.

Medscape, LLC encourage les auteurs à identifier les produits expérimentaux ou les utilisations hors indication des produits réglementés par la Food and Drug Administration des États-Unis dès la première mention et, le cas échéant, dans le contenu.

Dr Ruth M. Benca, MD, PhD

Professeure et présidente

Département de psychiatrie et médecine comportementale.

Faculté de médecine de l'Université de Wake Forest

Atrium Health Wake Forest Baptist

Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis

Ruth M. Benca, MD, PhD, a les relations financières pertinentes suivantes :

- Conseillère ou consultante pour : Eisai ; Genomind ; Idorsia ; Jazz Pharmaceuticals ; Merck ; Sage Therapeutics

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/976421.

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC