

# Optimisation de la prise en charge de l'insomnie chez les sujets âgés

Soutenue par un financement éducatif indépendant d'Idorsia



## Audience cible

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

## Objectif

Cette activité permettra aux participants de mieux personnaliser le traitement de l'insomnie chez les sujets âgés.

## Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette activité, les participants :

Auront acquis de meilleures connaissances sur :

- l'impact du vieillissement sur le sommeil

Auront de meilleures compétences concernant :

- le choix d'une approche thérapeutique optimale pour les sujets âgés atteints d'insomnie



### **Dr Ruth Benca, MD, PhD**

Professeure et présidente

Département de psychiatrie et médecine comportementale.

Faculté de médecine de Wake Forest

Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis



### **Dr Richard Schwab, MD**

Directeur du Département de médecine du sommeil

Professeur de médecine

École de médecine Perelman

Philadelphie, Pennsylvanie

# Optimisation de la prise en charge de l'insomnie chez les sujets âgés

## MODÉRATEUR

**Dr Ruth Benca, MD, PhD**  
Professeure et présidente  
Département de psychiatrie et médecine  
comportementale.  
Faculté de médecine de Wake Forest  
Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis

## PROFESSEUR

**Dr Richard Schwab, MD**  
Directeur du Département de  
médecine du sommeil  
Professeur de médecine  
École de médecine Perelman  
Philadelphie, Pennsylvanie

**Dr Ruth Benca, MD, PhD :** Bonjour, je m'appelle Ruth Benca, je suis professeure et présidente du département de psychiatrie et de médecine comportementale à la faculté de médecine de Wake Forest à Winston-Salem, en Caroline du Nord. Bienvenue dans ce programme intitulé « Optimisation de la prise en charge de l'insomnie chez les sujets âgés ». Avec moi aujourd'hui, le docteur Richard Schwab, directeur du Département de médecine du sommeil à l'école de médecine Perelman à Philadelphie en Pennsylvanie. Bienvenue Dr Schwab.

**Dr Richard Schwab, MD :** Merci. Bienvenue.

## Introduction



Patel D, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:1017-1024.

- Jusqu'à 50 % des personnes âgées se plaignent de difficultés à s'endormir ou à rester endormies.
- La prévalence de l'insomnie est plus élevée chez les personnes âgées que chez les jeunes.
- La prévalence des symptômes d'insomnie varie de 30 % à près de 50 % chez les personnes âgées.
  - La prévalence du trouble de l'insomnie varie de 12 à 20 %.

**Dr Benca :** Pour commencer, je crois qu'il est important de parler de certaines des statistiques concernant les troubles du sommeil chez les sujets âgés. C'est vraiment l'un des problèmes les plus courants que nous rencontrons dans la pratique clinique. On estime que la moitié des sujets âgés se plaignent de difficultés à s'endormir ou à rester endormis. Bien sûr, nous savons que la prévalence de l'insomnie est plus élevée chez les sujets âgés que chez les plus jeunes, en particulier, chez ceux présentant différents problèmes médicaux.

La prévalence des symptômes d'insomnie chez les personnes âgées, selon l'étude que vous lisez, pourrait être de 30 à 50 %. Toutefois, la prévalence des troubles de l'insomnie est un peu plus faible, bien que toujours assez élevée, puisqu'elle est comprise entre 12 et 20 %.

## Introduction



Patel D, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:1017-1024.

- Le trouble de l'insomnie est défini comme
  - Une difficulté à s'endormir, à rester endormi(e) et/ou un réveil plus tôt que souhaité
  - Provoque une réduction du fonctionnement diurne
  - Se produit au moins 3 fois/semaine pendant au moins 3 mois

Pour faire le point pour tout le monde, l'insomnie en tant que trouble est définie comme une difficulté à s'endormir, à rester endormi(e) et/ou un réveil plus tôt que souhaité, avec une insatisfaction concernant la qualité ou la quantité de sommeil. En outre, le problème de sommeil doit entraîner une altération du fonctionnement diurne, comme l'humeur, la concentration, les relations avec les autres, etc. Ces symptômes doivent par ailleurs se produire au moins 3 fois par semaine pendant au moins 3 mois pour être considérés comme un trouble de l'insomnie.

Richard, parlez-nous de la façon dont le sommeil évolue avec l'âge et de la façon dont certains de ces changements qui surviennent avec le vieillissement concernant le sommeil peuvent contribuer aux problèmes cliniques que nous observons.

## Évolution du sommeil avec l'âge

- Le vieillissement est associé à
  - Une diminution de la capacité à rester endormi(e), avec une augmentation du nombre et de la durée des réveils nocturnes
  - Une réduction de la durée du sommeil nocturne et du sommeil profond (à ondes lentes et sommeil paradoxal ou REM)
- Base de données SIESTA
  - Des adultes en bonne santé âgés de 20 à 90 ans et ne présentant pas de troubles du sommeil ont vu leur temps de sommeil total diminuer d'environ 8 minutes par décennie pour les hommes et de 10 minutes par décennie pour les femmes.
- Les rythmes circadiens deviennent moins stables avec le vieillissement
  - Cela se manifeste par une avance dans la synchronisation circadienne, une diminution de l'amplitude circadienne et une capacité réduite à s'adapter aux changements de phase des rythmes circadiens.
  - Cela peut se produire en raison d'un déclin progressif de la fonction du noyau suprachiasmatique.
- Modification du taux et du rythme de sécrétion des hormones liées au sommeil ; diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine et de TSH et augmentation du taux de cortisol

REM : mouvements oculaires rapides (rapid eye movement) ; TSH : hormone de stimulation de la thyroïde (thyroid-stimulating hormone).  
Li J, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.

**Dr Schwab :** Lorsque nous vieillissons, notre sommeil diminue. En particulier, nous perdons le sommeil à ondes lentes ou à ondes delta, ainsi qu'une partie du sommeil paradoxal, parfois appelé sommeil à mouvements oculaires rapides (REM, rapid eye movement). Les réveils nocturnes sont aussi plus fréquents. Cette combinaison n'est donc pas bonne pour le sommeil. Il existe une base de données, SIESTA, où l'on a examiné des adultes en bonne santé qui n'avaient pas de problèmes de sommeil entre 20 et 90 ans. En général, on a constaté une réduction du sommeil d'environ 8 minutes par décennie pour les hommes et 10 minutes par décennie pour les femmes. Par ailleurs, les rythmes circadiens deviennent également anormaux et moins robustes avec le vieillissement. On assiste généralement à une avance dans la synchronisation circadienne. Il y a une diminution de l'amplitude circadienne. Et en général, il est plus difficile de s'adapter aux changements de rythmes circadiens, par exemple, si vous prenez l'avion pour l'Europe, cela devient tout simplement plus difficile. On observe un déclin progressif de la fonction du noyau suprachiasmatique. Des changements hormonaux se produisent, les taux de mélatonine nocturne et de TSH diminuent, tandis que le taux de cortisol augmente.

**Dr Benca :** Il semble donc que de nombreux autres facteurs contribuent aux problèmes de sommeil chez les personnes âgées, à la différence de certaines causes d'insomnie que l'on observe chez les personnes plus jeunes.

Comment la ménopause affecte-t-elle le sommeil ?		
Perturbations du sommeil <sup>[a]</sup>	Modifications des hormones de la reproduction <sup>[b]</sup>	Bouffées vasomotrices et transpiration <sup>[b]</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Signalées par 40 à 60 % des femmes ménopausées</li><li>▪ Les réveils nocturnes sont l'un des SLPG</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Associées à des difficultés à s'endormir et à rester endormie</li><li>▪ Diminution des taux d'œstradiol</li><li>▪ Augmentation des taux de FSH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Systématiquement associées à une plus mauvaise qualité de sommeil déclarée par la patiente et à une insomnie chronique</li></ul>

FSH : hormone de stimulation folliculaire ; SLPG : symptôme le plus gênant.  
a. Baker FC, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:443-456; b. Li J, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.

Dans le même ordre d'idées, comment la ménopause affecte-t-elle le sommeil ? Car nous savons que les femmes, en particulier pendant la transition ménopausique, ont beaucoup de problèmes de sommeil.

**Dr Schwab** : C'est exact. Les femmes ont beaucoup de problèmes avec la ménopause. Il y a plus de réveils nocturnes pendant la ménopause, ce sont des symptômes assez gênants. Entre 40 et 60 % des femmes ménopausées se plaignent de problèmes de sommeil. Il y a des changements pendant la transition ménopausique et la période suivant la ménopause ; les taux d'œstradiol diminuent, les taux de FSH augmentent, les taux d'hormones de la reproduction changent, et on observe une augmentation des plaintes concernant la difficulté à s'endormir et à rester endormie. Le problème le plus important peut être les bouffées de chaleur et la transpiration. Ces symptômes sont systématiquement associés à une mauvaise qualité de sommeil signalée par la patiente et à une insomnie chronique. Les femmes en préménopause, en péri-ménopause ou en ménopause ont des difficultés à dormir.

## Modifications neurodégénératives et sommeil

### Dysfonctionnements du sommeil

- Contribuent à la gravité et à la progression de la neurodégénérescence
- Hautement prévalents dans les affections neurodégénératives et prédictifs de celles-ci

### Troubles du sommeil et troubles neurodégénératifs

- AOS et insomnie sont associées à un risque accru de maladie d'Alzheimer
- Les patients atteints de démence ont un sommeil et des rythmes plus perturbés que les personnes âgées non atteintes de démence

### Manque de sommeil et perturbation du sommeil

Entraînent des déficits de l'attention, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement

### Sommeil à ondes lentes

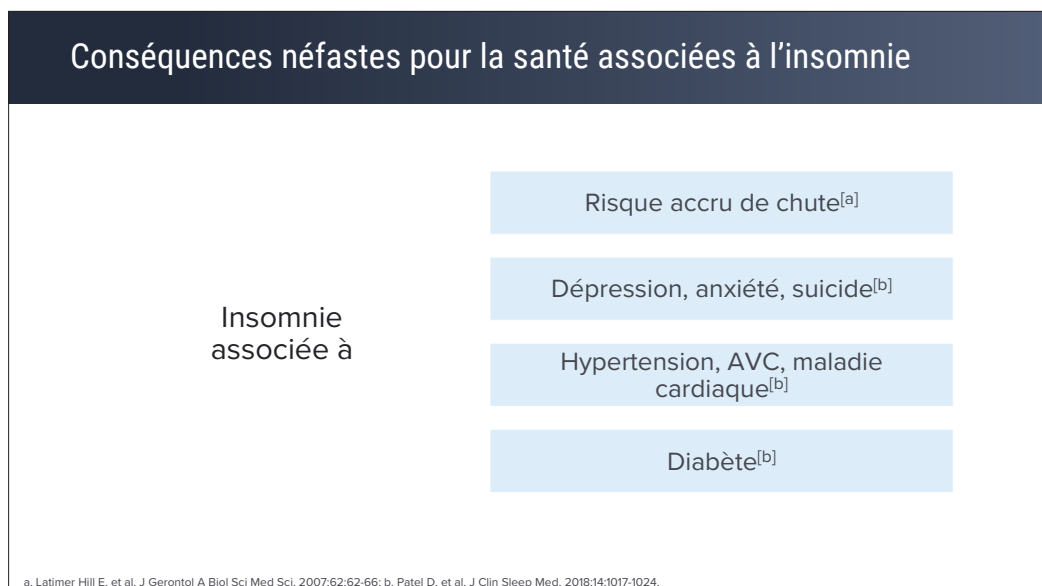
Important pour éliminer du cerveau les protéines amyloïde et tau, substances impliquées dans la maladie d'Alzheimer

AOS : apnée obstructive du sommeil.  
Voysey ZJ, et al. Neurotherapeutics. 2021;18:202-216.

Ruth, pouvez-vous expliquer comment les perturbations et les troubles du sommeil sont associés au déclin cognitif lié à l'âge et à la démence ?

**Dr Benca :** C'est une autre grande préoccupation de nos jours, car nous commençons à reconnaître le lien entre divers problèmes et troubles du sommeil et un risque accru de démence. Nous savons que les personnes atteintes de démence, qu'il s'agisse de la maladie d'Alzheimer, de la démence vasculaire ou d'autres formes de démence, ont beaucoup de problèmes de sommeil. Ce que nous commençons également à reconnaître, c'est que l'insomnie est un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer et qu'elle est assez spécifique pour un risque accru d'Alzheimer par rapport aux autres types de démence. Vous nous avez évidemment déjà parlé des modifications du sommeil qui surviennent avec le vieillissement normal, mais ces modifications sont plus graves chez les personnes qui présentent des troubles cognitifs légers ou une démence ; leur sommeil est encore plus perturbé. Leurs rythmes circadiens sont plus perturbés que ceux des personnes âgées non démentes. Les données suggèrent vraiment que le dysfonctionnement du sommeil contribue probablement à la gravité et à la progression de la neurodégénérescence. Nous commençons également à comprendre un peu pourquoi c'est le cas, à savoir que le sommeil, en particulier le sommeil à ondes lentes et profond, est important dans l'élimination du peptide amyloïde et de la protéine tau, qui sont des substances impliquées dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.





**Dr Schwab :** Ruth, pourriez-vous passer en revue les risques pour la santé associés à l'insomnie ? Il y en a beaucoup.

**Dr Benca :** Tout d'abord, les personnes atteintes d'insomnie, en particulier les personnes âgées, ont un risque accru de chute. On a toujours peur de donner aux patients des somnifères qui pourraient les faire tomber. Mais l'insomnie en elle-même est un facteur de risque de chute. Comme chez les jeunes, chez les patients âgés, l'insomnie est un facteur de risque de dépression nouvelle ou récurrente. C'est un facteur de risque d'anxiété et un facteur de risque de suicide. Les personnes atteintes d'insomnie ont davantage d'idées suicidaires, de comportements suicidaires et de suicides accomplis, ce qu'il faut vraiment garder à l'esprit à l'heure actuelle, car nous sommes confrontés à une épidémie de suicide dans ce pays. Enfin, il a été démontré que l'insomnie chronique chez les adultes, en général, est un facteur de risque d'hypertension, d'accident vasculaire cérébral, de maladie cardiaque et de diabète. Chez les personnes âgées, l'insomnie est un facteur de risque accru de décès précoce. Ce problème peut vraiment être grave.

Richard, compte tenu de l'ampleur du problème de l'insomnie chez les personnes âgées et de certains des risques vraiment importants pour la santé qui lui sont associés, comment aborder le traitement de l'insomnie chez nos patients âgés ?



**Dr Schwab :** L'American College of Physicians recommande un traitement non pharmacologique en première intention pour l'insomnie chronique. Donc pas de pharmacothérapie, mais une thérapie cognitivo-comportementale ou une thérapie brève. Le patient peut en suivre une par Internet ou peut voir un professionnel. Mais le traitement principal doit être une thérapie cognitivo-comportementale. Si ça ne marche pas, alors vous pouvez envisager une pharmacothérapie. Vous devez faire attention à de nombreux facteurs. Il y a des facteurs liés au médicament, donc le mécanisme d'action, la demi-vie, les effets résiduels, les effets indésirables, ils sont tous pertinents ici. Ce sont des facteurs qui sont en quelque sorte liés au médicament. Mais, il y a aussi les facteurs liés au patient. Quel âge a le patient ou présente-t-il une comorbidité ? Présente-t-il une insuffisance rénale, quels médicaments prend-il, y a-t-il une interaction ? Et puis il y a les facteurs liés à l'insomnie. S'agit-il d'une insomnie d'endormissement, d'une insomnie de maintien du sommeil ? Combien de temps dure l'insomnie ? À quel moment le patient prend-il le médicament ? Tous ces facteurs sont importants.

**Dr Benca**  
Professeure experte

“

Je pense que beaucoup de gens font l'erreur de penser qu'il suffit de donner aux patients des instructions d'hygiène du sommeil pour résoudre leur insomnie.

”

---

« Bien qu'il s'agisse d'un point de départ important, **la thérapie cognitivo-comportementale va bien au-delà.** »

---

**Dr Benca :** Oui, je crois que ce sont d'excellents points. Une ou deux choses. La thérapie cognitivo-comportementale n'est pas une hygiène du sommeil. Je pense que beaucoup de gens font l'erreur de penser qu'il suffit de donner aux patients des instructions d'hygiène du sommeil pour résoudre leur insomnie. Bien qu'il s'agisse d'un point de départ très important, la thérapie cognitivo-comportementale va bien au-delà.

Critères de Beers de l'AGS : médicaments potentiellement déconseillés pour le traitement de l'insomnie chez les personnes âgées	
Médicament	Motif de la justification
Benzodiazépines <sup>*[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilité accrue aux benzodiazépines et diminution du métabolisme des agents à longue durée d'action</li> <li>Toutes les benzodiazépines augmentent le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de la route</li> </ul>
Non-benzodiazépines, hypnotiques agonistes des récepteurs des benzodiazépines <sup>*[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les BZRA sont associés à des EI comparables à ceux des benzodiazépines (p. ex., délire, chutes et fractures) ; augmentation des consultations aux urgences / hospitalisations ; accidents de la route ; et augmentation faible de la latence et de la durée de sommeil</li> </ul>
Eszopiclone, zolpidem <sup>[b]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajout d'un avertissement encadré dans les informations de prescription concernant la possibilité de comportements complexes en matière de sommeil</li> <li>Somnambulisme, conduire en dormant, participation à d'autres activités sans être complètement éveillé(e)</li> </ul>
Médicaments en vente libre, antihistaminiques de première génération (diphénhydramine ou doxylamine) <sup>*[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hautement anticholinergiques : la clairance diminue avec le vieillissement, et une tolérance se développe lorsqu'ils sont utilisés comme hypnotiques</li> <li>Risque de confusion, bouche sèche, constipation et autres effets anticholinergiques ou toxicité</li> </ul>

AGS : American Geriatric Society ; BZRA : agoniste des récepteurs des benzodiazépines (benzodiazepine receptor agonist)  
 \* Recommandation : éviter ; qualité des données : modérée ; niveau de la recommandation : élevée. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Consulté le 4 août 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

Maintenant, au sujet de la pharmacothérapie, dites-nous quelles sont nos options pour les personnes âgées ? En tenant compte des recommandations des critères de Beers de l'American Geriatric Society relatives aux hypnotiques.

**Dr Schwab** : Il y a beaucoup de problèmes liés aux hypnotiques. Les personnes âgées sont plus sensibles aux benzodiazépines, leur métabolisme est diminué, donc le traitement par benzodiazépines n'est pas idéal. Je pense que la plupart des personnes qui nous écoutent savent déjà que les benzodiazépines augmentent le risque de troubles cognitifs, de délires, de chutes, de fractures et d'accidents de la route. Les benzodiazépines ne sont donc pas un très bon choix.

Critères de Beers de l'AGS : médicaments potentiellement déconseillés pour le traitement de l'insomnie chez les personnes âgées	
Médicament	Motif de la justification
Benzodiazépines <sup>*[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilité accrue aux benzodiazépines et diminution du métabolisme des agents à longue durée d'action</li> <li>Toutes les benzodiazépines augmentent le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de la route</li> </ul>
Non-benzodiazépines, hypnotiques agonistes des récepteurs des benzodiazépines <sup>*[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les BZRA sont associés à des EI comparables à ceux des benzodiazépines (p. ex., délire, chutes et fractures) ; augmentation des consultations aux urgences / hospitalisations ; accidents de la route ; et augmentation faible de la latence et de la durée de sommeil</li> </ul>
Eszopiclone, zolpidem <sup>[b]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajout d'un avertissement encadré dans les informations de prescription concernant la possibilité de comportements complexes en matière de sommeil</li> <li>Somnambulisme, conduire en dormant, participation à d'autres activités sans être complètement éveillé(e)</li> </ul>
Médicaments en vente libre, antihistaminiques de première génération (diphénhydramine ou doxylamine) <sup>*[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hautement anticholinergiques : la clairance diminue avec le vieillissement, et une tolérance se développe lorsqu'ils sont utilisés comme hypnotiques</li> <li>Risque de confusion, bouche sèche, constipation et autres effets anticholinergiques ou toxicité</li> </ul>

AGS : American Geriatric Society ; BZRA : agoniste des récepteurs des benzodiazépines (benzodiazepine receptor agonist)  
 \* Recommandation : éviter ; qualité des données : modérée ; niveau de la recommandation : élevée. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Consulté le 4 août 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

Les non-benzodiazépines sont également associées à des problèmes similaires à ceux des benzodiazépines. À savoir délires, chutes, fractures, augmentation des consultations aux urgences, hospitalisations, accidents de la route. Il y a beaucoup de problèmes liés à l'utilisation de ce type de médicaments chez les personnes âgées pour l'insomnie.

Critères de Beers de l'AGS : médicaments potentiellement déconseillés pour le traitement de l'insomnie chez les personnes âgées	
Médicament	Motif de la justification
Benzodiazépines <sup>[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilité accrue aux benzodiazépines et diminution du métabolisme des agents à longue durée d'action</li> <li>Toutes les benzodiazépines augmentent le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de la route</li> </ul>
Non-benzodiazépines, hypnotiques agonistes des récepteurs des benzodiazépines <sup>[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les BZRA sont associés à des EI comparables à ceux des benzodiazépines (p. ex., délire, chutes et fractures) ; augmentation des consultations aux urgences/hospitalisations ; accidents de la route ; et augmentation faible de la latence et de la durée de sommeil</li> </ul>
Eszopiclone, zolpidem <sup>[b]</sup> et zolpidem <sup>[b]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustement d'un avertissement encadré dans les informations de prescription concernant la possibilité de comportements complexes en matière de sommeil</li> <li>Somnambulisme, conduire en dormant, participation à d'autres activités sans être complètement éveillé(e)</li> </ul>
Médicaments en vente libre, antihistaminiques de première génération (diphénhydramine ou doxylamine) <sup>[a]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hautement anticholinergiques : la clairance diminue avec le vieillissement, et une tolérance se développe lorsqu'ils sont utilisés comme hypnotiques</li> <li>Risque de confusion, bouche sèche, constipation et autres effets anticholinergiques ou toxicité</li> </ul>

AGS : American Geriatric Society ; BZRA : agoniste des récepteurs des benzodiazépines (benzodiazepine receptor agonist)  
 \* Recommandation : éviter ; qualité des données : modérée ; niveau de la recommandation : élevée. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Consulté le 4 août 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

Certains médicaments comprennent un avertissement encadré, qui stipule le somnambulisme, ou conduire en dormant, envoyer des textos en dormant, cuisiner en dormant, des choses vraiment bizarres qui peuvent se produire.

**Dr Benca :** Et ce n'est pas seulement chez les personnes âgées ?

**Dr Schwab :** C'est le cas chez tous les patients, oui, et beaucoup d'entre eux sont des patients qui prennent plusieurs médicaments. Généralement, les patients seulement sous hypnotique ne présenteront pas ces symptômes. Mais chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes ou qui prennent plusieurs médicaments, il faut vraiment se préoccuper de ces comportements complexes en matière de sommeil. Et il faut poser des questions à ce sujet.

Critères de Beers de l'AGS : médicaments potentiellement déconseillés pour le traitement de l'insomnie chez les personnes âgées	
Médicament	Motif de la justification
Benzodiazépines <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilité accrue aux benzodiazépines et diminution du métabolisme des agents à longue durée d'action</li> <li>Toutes les benzodiazépines augmentent le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de la route</li> </ul>
Non-benzodiazépines, hypnotiques agonistes des récepteurs des benzodiazépines <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les BZRA sont associés à des EI comparables à ceux des benzodiazépines (p. ex., délire, chutes et fractures) ; augmentation des consultations aux urgences/hospitalisations ; accidents de la route ; et augmentation faible de la latence et de la durée de sommeil</li> </ul>
Eszopiclone, zolépide <sup>(b)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajout d'un avertissement encadré dans les informations de prescription concernant la possibilité de comportements complexes en matière de sommeil</li> <li>Somnambulisme, conduire en dormant, participation à d'autres activités sans être complètement éveillé(e)</li> </ul>
Médicaments en vente libre, antihistaminiques de première génération (diphéhydramine ou doxylamine) <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hautement anticholinergiques : la clairance diminue avec le vieillissement, et une tolérance se développe lorsqu'ils sont utilisés comme hypnotiques</li> <li>Risque de confusion, bouche sèche, constipation et autres effets anticholinergiques ou toxicité</li> </ul>

AGS : American Geriatric Society ; BZRA : agoniste des récepteurs des benzodiazépines (benzodiazepine receptor agonist)  
 \* Recommandation : éviter ; qualité des données : modérée ; niveau de la recommandation : élevée. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Consulté le 4 août 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

En termes de médicaments sans ordonnance également, ce qui est vraiment préoccupant, car ils sont faciles à obtenir, il n'y a pas de contrôle. En général, ce sont des antihistaminiques et ils sont très anticholinergiques. En vieillissant, il y a une diminution de la clairance, l'apparition d'une tolérance, de constipation, d'une sensation de bouche sèche. Nous ne les recommandons pas non plus. L'autre problème, nous n'aimons pas l'alcool. L'alcool perturbe aussi le sommeil. C'est aussi un mauvais choix.

**Dr Benca :** Compte tenu de tous ces problèmes avec bon nombre des produits populaires en vente libre et sur ordonnance, quels traitements devrions-nous envisager chez les personnes âgées ?

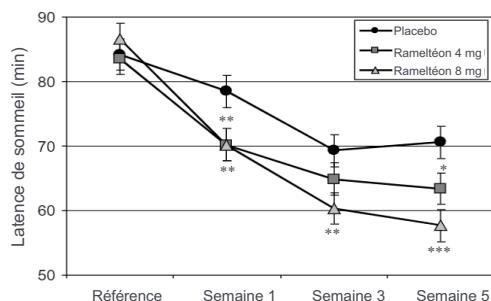
## Rameltéon chez les personnes âgées

- Parmi les premiers médicaments testés chez les personnes âgées figure le rameltéon, un antagoniste des récepteurs de la mélatonine<sup>[a]</sup>
  - Indiqué pour les insomnies d'endormissement
  - Dose classique : 8 mg 30 minutes avant le coucher
- Essai randomisé, en double aveugle, versus placebo<sup>[b]</sup>
- Patients ( $\geq 65$  ans ; N = 829) atteints d'insomnie chronique<sup>[b]</sup>
- Rameltéon 4 mg, rameltéon 8 mg, ou un placebo ont été pris au coucher pendant 5 semaines<sup>[b]</sup>
- Le critère principal d'efficacité était la latence de sommeil à la semaine 1 ; la durabilité de l'efficacité a été examinée aux semaines 3 et 5<sup>[b]</sup>

a. Rameltéon [IP]. Approuvé en 2005. Révisé en décembre 2018 ; b. Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.

**Dr Schwab :** C'est une excellente question. Je ne pense pas que nous ayons une excellente réponse. Mais, nous pouvons parler de certains traitements. Le premier est un agoniste des récepteurs de la mélatonine, le rameltéon. Il traite principalement les insomnies d'endormissement. La dose classique est de 8 mg 30 minutes avant le coucher. C'est un médicament relativement sûr. Un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a été mené chez des hommes et des femmes âgés de plus de 65 ans. Un nombre relativement important de personnes, 829, étaient atteintes d'insomnie chronique. Le traitement par rameltéon était comparé à un placebo, 4 mg de rameltéon et 8 mg. Il était pris tous les soirs pendant 5 semaines. Les principaux critères d'évaluation étaient la latence de sommeil à la semaine 1, puis une efficacité soutenue examinée aux semaines 3 et 5.

## Rameltéon chez les personnes âgées (suite)



Comparaison entre le placebo et les doses de rameltéon : \*  $P \leq 0,050$ ; \*\*  $P \leq 0,010$ ; \*\*\*  $P \leq 0,001$ .  
Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.

L'incidence des EI était comparable dans tous les groupes de traitement ; la plupart étaient légers ou modérés

Qu'est-ce qu'ils ont montré ? Les deux doses de rameltéon ont réduit la latence de sommeil par rapport au placebo, de manière statistiquement significative. On a constaté une réduction de la latence de sommeil à la semaine 3 avec le rameltéon à 8 mg. Et à la semaine 5 avec le rameltéon à 4 et 8 mg. Il n'y a pas vraiment eu beaucoup d'effets indésirables et ils étaient plutôt légers à modérés.

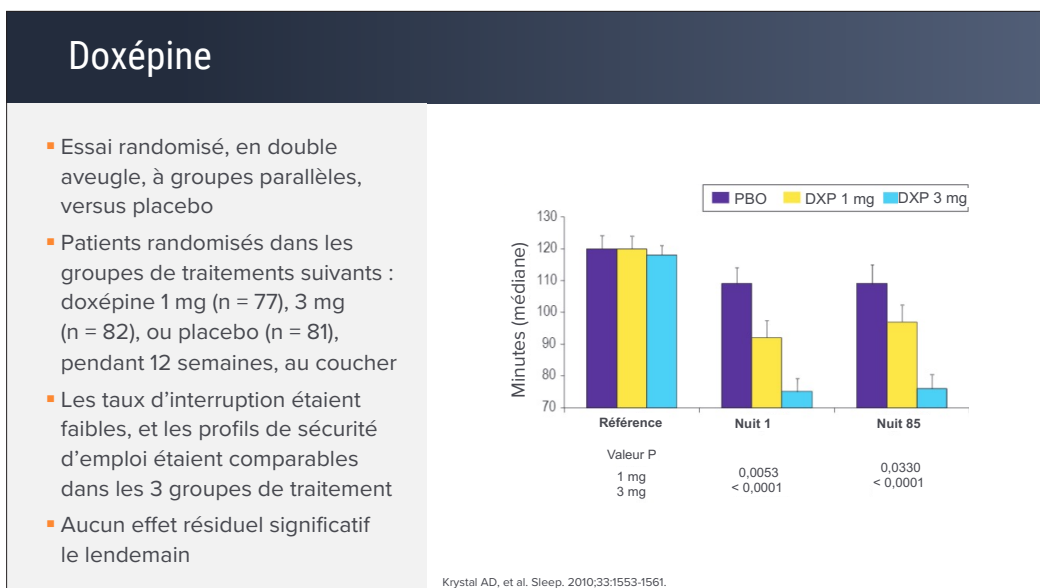
**Dr Benca :** C'est donc un médicament assez sûr, mais seulement pour les problèmes d'endormissement. Quelles autres options avons-nous ?

## Doxépine

- Antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine
  - L'histamine est un neurotransmetteur qui provoque l'éveil
  - La doxépine traite l'insomnie de maintien du sommeil
  - Les doses de 3 à 6 mg sont approuvées pour l'insomnie
  - Il faut savoir que des doses plus élevées ont des effets anticholinergiques importants et peuvent être associées à une hypotension orthostatique

Doxépine [IP]. Approuvé en 1969. Révisé le 17 mars 2010.

**Dr Schwab :** Bien. C'est un médicament sûr et c'est pour l'endormissement. Vous pouvez donc utiliser la doxépine, qui est un neurotransmetteur histaminique favorisant l'éveil. Elle est plus utilisée, elle est utilisée pour le maintien du sommeil. En général, une dose de 3 à 6 mg est indiquée pour l'insomnie. Il faut s'inquiéter des effets anticholinergiques à des doses plus élevées.

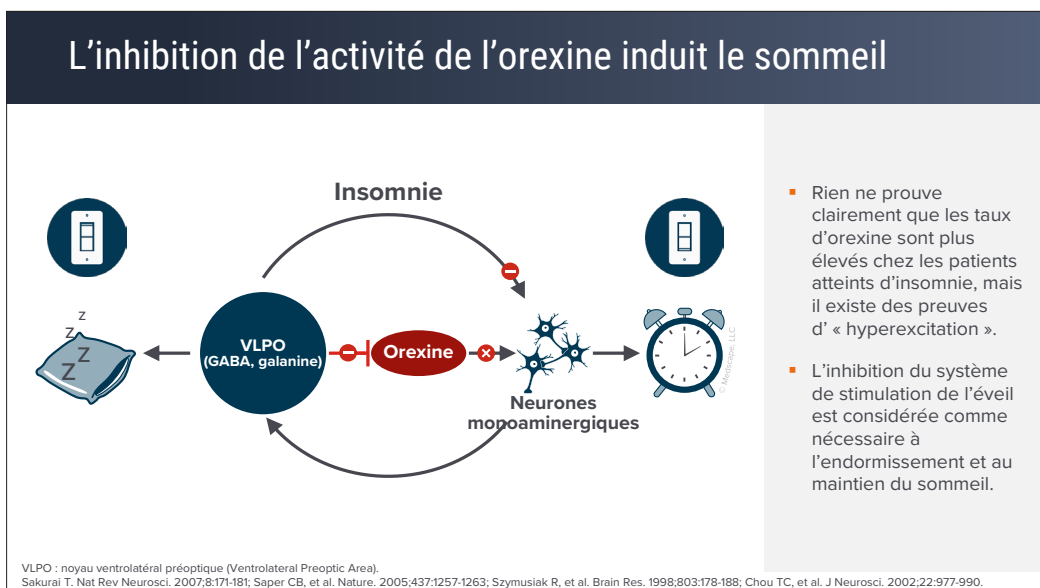


De nouveau, il y a eu un essai randomisé, en double aveugle, versus placebo. Les patients ont été randomisés à 12 semaines pour recevoir un traitement nocturne par un anticholinergique à raison de 1 mg ou 3 mg ou un placebo. L'anticholinergique à 3 mg a montré des améliorations par rapport au placebo en termes de réveil après le début du sommeil pour N1 comme critère d'évaluation principal, le temps total de sommeil, l'efficacité globale du sommeil, l'efficacité du sommeil dans le dernier quart de la nuit et l'efficacité du sommeil à la huitième heure. Ça a donc plutôt bien marché. Les taux d'interruption étaient faibles. Les profils de sécurité d'emploi étaient comparables dans les 3 groupes. Et il n'y avait pas beaucoup d'effets le lendemain, ce qui est très important.

**Dr Benca :** La doxépine, bien sûr, est un antidépresseur, mais il s'agit d'une dose très faible et elle ne va probablement pas faire grand-chose pour la dépression de quiconque.

**Dr Schwab :** Exact. Elle n'aura pas d'effet sur une dépression. La dose est faible. Il ne faut pas la considérer comme un antidépresseur, mais comme un médicament contre l'insomnie.





Ruth, pouvez-vous nous parler de l'impact de l'inhibition de l'orexine sur le sommeil et de l'utilisation des antagonistes des deux récepteurs de l'orexine (DORA) chez les personnes âgées ?

**Dr Benca :** Bien. Il s'agit de la plus récente classe de médicaments approuvés pour le traitement de l'insomnie. DORA signifie antagoniste des deux récepteurs de l'orexine (Dual Orexin Receptor Antagonist). L'orexine est un neuropeptide qui joue un rôle important dans le maintien à l'état d'éveil. Le trouble de la narcolepsie, caractérisé par le fait que les patients sont incapables de rester éveillés, est causé par une déficience en orexine. L'orexine est ce qui nous permet de rester éveillés. Rien ne prouve clairement que les taux d'orexine sont plus élevés chez les patients atteints d'insomnie. Toutefois, certains rapports indiquent qu'il pourrait être un peu plus élevé dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. D'autres données sont encore nécessaires. Mais, il est prouvé que les personnes qui sont atteintes d'insomnie sont hyper-excitées. En d'autres termes, leur système d'éveil ne s'éteint pas, ce qui interfère avec leur capacité à dormir. Nous savons donc que pour nous endormir normalement, la suppression du système de stimulation de l'éveil est vraiment nécessaire pour que le sommeil s'installe et se maintienne. Avec les DORA, nous essayons de voir si nous pouvons désactiver le système de réveil et si cela permet l'endormissement.

La classe des agents DORA <i>Pharmacologie</i>				
Nom du DORA	Type	Récepteur(s)	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Suvorexant <sup>[a]</sup>	DORA	OX <sub>1</sub> R, OX <sub>2</sub> R	2 (plage : 30 min à 6 h)	~15
Lemborexant <sup>[b]</sup>	DORA	OX <sub>1</sub> R, OX <sub>2</sub> R	1 à 3	17 à 19
Daridorexant <sup>[c]</sup>	DORA	OX <sub>1</sub> R, OX <sub>2</sub> R	1-2	~8

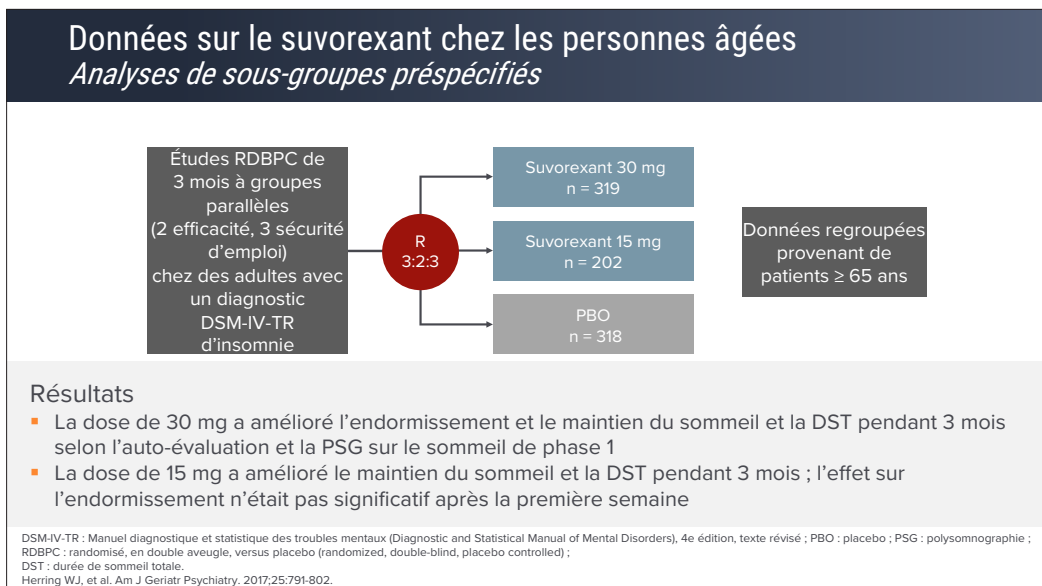
DORA : antagoniste des deux récepteurs de l'orexine (Dual Orexin Receptor Antagonist) ;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination ;  $T_{max}$  : délai jusqu'à la concentration plasmatique maximale.

a. Suvorexant [IP]. Approuvé en 2014. Révisé en août 2014; b. Lemborexant [IP]. Approuvé en 2019. Révisé en mars 2022 ; c. Berger B, et al. Clin Transl Sci. 2021;14:2132-2138.

- La  $t_{1/2}$  est la différence majeure entre les DORA
- Le daridorexant a été conçu avec une  $t_{1/2}$  courte<sup>[c]</sup>

Actuellement, 3 DORA ont été approuvés aux États-Unis pour le traitement de l'insomnie. Il s'agit du suvorexant, du lemborexant, du daridorexant, le plus récent. Comme vous pouvez le constater, ils ont une demi-vie assez longue, ce qui explique qu'ils sont efficaces à la fois pour l'endormissement et le maintien du sommeil.

Richard, pouvez-vous nous parler un peu de certaines données provenant d'études sur le suvorexant et le lemborexant, en particulier chez les personnes âgées ou celles qui présentent des troubles cognitifs ?



**Dr Schwab :** Ils ont été utilisés chez des patients présentant des troubles cognitifs et chez des personnes âgées. La première étude portait sur le suvorexant. Il s'agissait d'une analyse de sous-groupe de données regroupées, sur 3 mois, provenant de 2 études randomisées, en double aveugle, versus placebo et à groupes parallèles. Les participants étaient âgés et ils ont utilisé le suvorexant à 30 mg ou 15 mg comparé à un placebo. Les conclusions sont que la dose de 30 mg de suvorexant améliorait l'endormissement et le maintien du sommeil ainsi que la durée totale du sommeil pendant 3 mois selon l'auto-évaluation. Et sur la PSG, au moins pour la phase 1 du sommeil. L'administration de 15 mg améliorait le maintien du sommeil et la durée totale du sommeil pendant les 3 mois. L'effet sur l'endormissement n'était pas significatif après la première semaine.

### Données sur le suvorexant chez les personnes âgées *Analyses de sous-groupes présélectionnés (suite)*

- Les EI chez les adultes plus âgés n'étaient pas différents de ceux associés au placebo, à l'exception d'une augmentation de la somnolence le lendemain avec la dose de 30 mg.
- De rares cas de paralysie du sommeil et d'hallucinations hypnagogiques ont également été observés avec la dose de 30 mg.
- Aucun signalement de cataplexie.

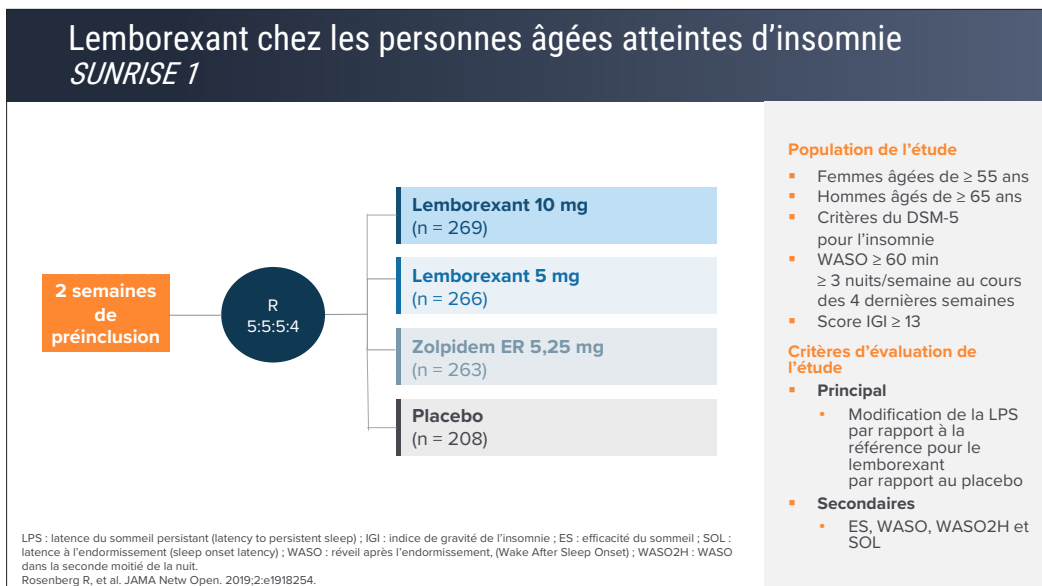
Herring WJ, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2017;25:791-802.

A-t-on observé des effets indésirables ? Ils n'étaient pas différents de ceux observés dans le groupe placebo en termes de somnolence du lendemain à la dose de 30 mg. Il y a eu quelques rares épisodes de paralysie du sommeil, d'hallucinations hypnotiques, qui sont des conséquences observées chez des personnes atteintes de narcolepsie à la dose de 30 mg, mais pas à la dose inférieure. Aucun cas de cataplexie n'a été signalé.

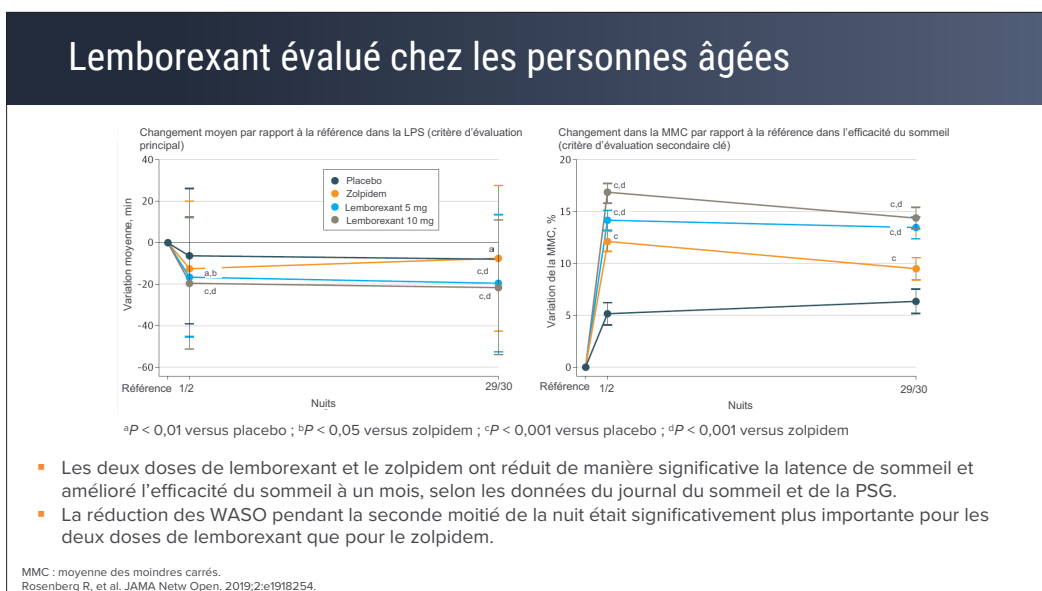
**Dr Benca :** C'est juste pour rappeler que ce sont des médicaments qui ne doivent pas être utilisés chez les personnes atteintes de narcolepsie.

**Dr Schwab :** Exact.

**Dr Benca :** Même si elles ont des problèmes de sommeil.



**Dr Schwab :** Pour le lemborexant, en termes de données, il y a eu une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, sur plus de 1 000 patients âgés de plus de 55 ans. Ils ont reçu soit 5 ou 10 mg de lemborexant soit un placebo. Le médicament a également été comparé au zolpidem à 6,25 mg. Les patients atteints d'insomnie étaient caractérisés par des problèmes de maintien du sommeil, confirmés par l'anamnèse, le journal du sommeil et la PSG.



Les deux doses de lemborexant, comparées au zolpidem, ont réduit de manière significative la latence de sommeil et amélioré l'efficacité du sommeil à un mois, selon les données du journal du sommeil et de la PSG. Il y avait eu une réduction des réveils après l'endormissement pendant la deuxième moitié de la nuit. C'était mieux, c'était plus important, cette réduction était plus importante pour les deux doses de lemborexant par rapport au zolpidem.

## Sécurité d'emploi du lemborexant

- Évaluer le lemborexant (5 mg et 10 mg) par rapport au tartrate de zolpidem ER 6,25 mg ou à un placebo sur la stabilité posturale et les performances cognitives.
- Quatre heures après l'administration de la dose, le balancement du corps était pire pour tous les traitements par rapport au placebo, mais significativement moins bon pour le zolpidem que pour les deux doses de lemborexant.
- Le matin, le balancement du corps avec le zolpidem est resté pire que celui associé au placebo, mais aucune différence n'a été observée entre les doses de lemborexant et le placebo.
- Sur les tests de mémoire et d'attention, aucune différence par rapport au placebo le matin pour aucun des traitements.

Murphy P, et al. J Clin Sleep Med. 2020;16:765-773.

Ils ont également examiné les doses de 5 à 10 mg en termes de stabilité posturale. C'est important à cause des problèmes de chute. Nous en avons déjà parlé. Donc, non seulement concernant les performances cognitives, mais aussi la stabilité posturale. Ce qu'ils ont examiné 4 heures après la dose, c'est le balancement du corps, qui est synonyme de risque potentiel de chute, et il était beaucoup plus faible avec le lemborexant qu'avec le zolpidem. Une amélioration de la mémoire et de l'attention par rapport au placebo le matin a été observée pour tous les traitements.

## Daridorexant

### Étude clinique chez des patients âgés atteints d'insomnie

#### Objectif

- Évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du daridorexant chez des patients adultes âgés atteints d'insomnie modérée à sévère

#### Conception

- Analyse post hoc dans la sous-population des adultes âgés d'une étude de phase 3 (étude en double aveugle, versus placebo, à groupes parallèles)
- Sur les 930 patients randomisés, n = 364 étaient âgés de  $\geq 65$  ans
- Daridorexant 25 mg (n = 121), daridorexant 50 mg (n = 121) ou PBO (n = 122)

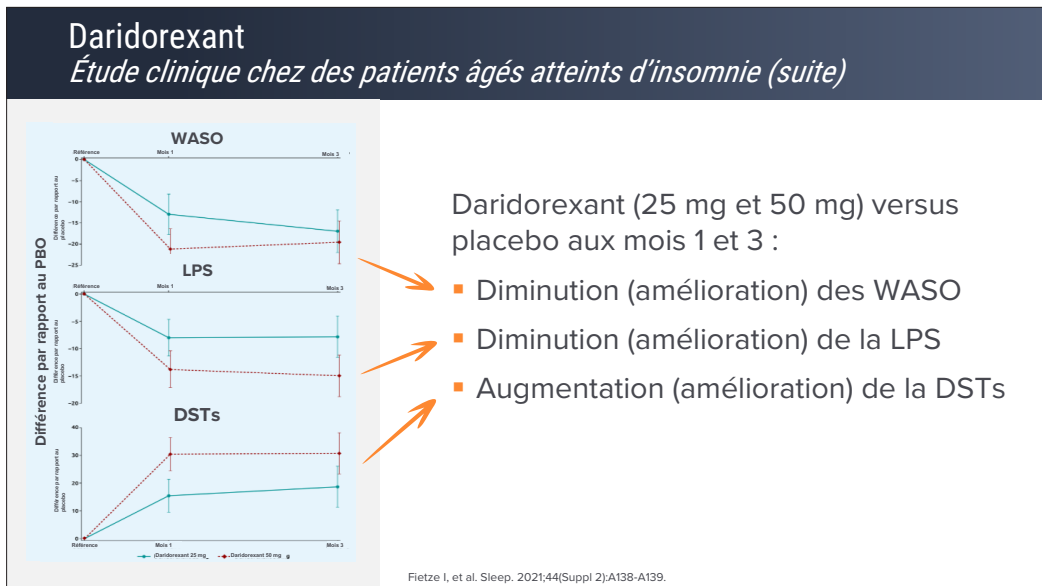
#### Critères d'évaluation

- Principaux : WASO et LPS
- Secondaire : DSTs (journal du sommeil)
- Supplémentaire : score du domaine alerte/cognition de l'IDSIQ et score total

IDSIQ : questionnaire sur les symptômes et les répercussions de l'insomnie pendant la journée (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire) ; DSTs : durée de sommeil totale subjective.  
Fietze I, et al. Sleep. 2021;44(Suppl 2):A138-A139.

Le daridorexant a été récemment approuvé, comme vous le savez. Pouvez-vous nous dire comment il peut être utilisé chez les personnes âgées ?

**Dr Benca :** Oui. C'est le nouveau venu. Une analyse post-hoc dans une sous-population de personnes âgées, dans une étude de phase 3 portant sur près de 400 patients dont l'âge moyen était de 70 ans et qui avaient plus de 65 ans, a examiné les effets de 25 mg et 50 mg de daridorexant par rapport à un placebo. Les principaux critères d'évaluation étaient le nombre de minutes d'éveil après l'endormissement et le temps de latence jusqu'au sommeil persistant. Un critère secondaire était le temps de sommeil total subjectif. Par ailleurs, et je trouve cela très important, ils ont utilisé un questionnaire validé pour évaluer la fonction diurne. Il ne s'agit pas seulement de savoir si les gens dorment mieux la nuit, mais comment ils fonctionnent pendant la journée grâce au traitement. Il s'agissait du questionnaire sur les symptômes et les répercussions de l'insomnie pendant la journée (Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire, IDSIQ).



Ils ont tout d'abord constaté que les deux doses de daridorexant amélioraient ou réduisaient le nombre de minutes d'éveil après l'endormissement, diminuaient la latence jusqu'au sommeil persistant et augmentaient la durée totale subjective du sommeil de manière dose-dépendante. C'était donc mieux avec 50 mg qu'avec 25 mg. Elles ont également amélioré le fonctionnement diurne.

### Sécurité d'emploi du daridorexant

- L'incidence des EIAT était comparable dans tous les groupes de traitement
- Des EI d'intérêt particulier ont été signalés chez 2 participants traités par le daridorexant
  - Somnolence (légère, 25 mg)
  - Paralysie du sommeil (légère, 50 mg)
- Les chutes étaient moins fréquentes dans les deux groupes de traitement par daridorexant par rapport au placebo
- La fatigue était plus fréquente dans les deux groupes sous daridorexant par rapport au placebo (l'incidence n'était pas liée à la dose)

EIAT : événement indésirable apparu au cours du traitement.  
Fietze I, et al. Sleep. 2021;44(Suppl 2):A138-A139.

Les effets secondaires ou indésirables apparus au cours du traitement étaient assez comparables entre les groupes de traitement. Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier, 2 participants ont signalé un effet secondaire probablement directement dû au daridorexant. L'un d'eux était une somnolence, mais elle était légère, et un autre patient avait une légère paralysie du sommeil. De nouveau, cela peut être un effet secondaire d'un DORA. Ce qui était très intéressant cependant, c'est que les chutes étaient moins fréquentes dans les groupes sous daridorexant comparé au groupe sous placebo. À nouveau, il faut se demander si c'est l'insomnie ou les somnifères qui provoquent la chute. Sans surprise, la fatigue était un peu plus fréquente dans les groupes de traitement comparé au groupe placebo.



### Étude d'extension du daridorexant *Sécurité d'emploi/efficacité à long terme*

- La participation des patients présentant des troubles de l'insomnie (n = 804, comprenant des personnes âgées de ≥ 65 ans) qui ont suivi un traitement en double aveugle de 12 semaines et ont fait l'objet d'un suivi de 7 jours avec un placebo a ensuite été prolongée jusqu'à 1 an.
- Les améliorations du sommeil et du fonctionnement diurne observées à 3 mois se sont maintenues pour la DSTs et les scores des domaines IDSIQ jusqu'au 12e mois.
- Faible incidence d'EIAT graves (< 5,5 %).
- Aucun signe de symptômes liés au sevrage ou de rebond après l'arrêt du traitement.

Kunz D, et al. Présenté dans le cadre du : World Sleep meeting ; 11-16 mars 2022 ; Rome, Italie. Présentation orale : 347.

Ils ont également effectué une étude de suivi des patients qui ont terminé un traitement en double aveugle de 12 semaines et l'ont poursuivie pendant un an. Ils ont constaté que les améliorations du sommeil et du fonctionnement diurne observées à 3 mois étaient maintenues pour le temps de sommeil total. Et les scores des domaines de l'IDSIQ jusqu'au 12e mois. De nouveau, avec une faible incidence d'effets indésirables graves apparus au cours du traitement et aucun signe de symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.

## Conclusion

- Il est important d'évaluer les problèmes de sommeil chez les personnes âgées, car les troubles du sommeil sont un facteur de risque de problèmes de santé, et le traitement peut au moins améliorer la QV.
- Une TCC doit être essayée dans la mesure du possible.
- Évaluez la pharmacothérapie et déprescrivez les agents qui peuvent contribuer aux troubles du sommeil, dans la mesure du possible.
- Si une pharmacothérapie est nécessaire, choisissez des agents appropriés pour les adultes âgés et adaptez-les au type de problème de sommeil (endormissement, maintien du sommeil ou les deux).

QV : qualité de vie.



Pour conclure, je pense que ce que nous avons essayé de dire aujourd'hui, c'est combien il est important d'évaluer les problèmes de sommeil chez les sujets âgés, car les troubles du sommeil sont un facteur de risque de conséquences néfastes pour la santé et un traitement peut au moins améliorer la qualité de vie des patients et, potentiellement, de leurs aidants. Comment devrions-nous traiter ces patients, Richard, en un mot, quelles sont nos références cliniques aujourd'hui ?

**Dr Schwab :** Je pense que, comme nous l'avons dit, il faut commencer par une thérapie cognitivo-comportementale. Si ça ne marche pas, je pense que les 3 autres choix seraient rameltéon, doxépine ou un DORA.

**Dr Benca :** Merci, Richard, pour cette discussion passionnante.

**Dr Schwab :** Merci Ruth.

Medscape  
EDUCATION<sup>1</sup>

## Merci d'avoir participé à cette activité.

Pour des outils et des ressources utiles pour vous et/ou vos patients, reportez-vous à la partie droite de la page du programme.

**Dr Benca :** Merci d'avoir participé à cette activité. Pensez ensuite à répondre aux questions qui suivent et à remplir l'évaluation.

*Ce document est une transcription textuelle qui n'a pas été révisée.*

## Faculté 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 Benca, MD, PhD**

Professeure et présidente

Département de psychiatrie et médecine comportementale.

Faculté de médecine de Wake Forest

Winston-Salem, Caroline du Nord, États-Unis

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

- Consultante ou conseillère pour : Eisai ; Genomind ; Idorsia ; Jazz Pharmaceuticals ; Merck ; Sage Therapeutics
- Recherche financée par : Eisai

### **Dr Richard Schwab, MD**

Directeur du Département de médecine du sommeil

Professeur de médecine

École de médecine Perelman

Philadelphie, Pennsylvanie

Dr Richard Schwab, MD a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : eXciteOSA - Conseil consultatif scientifique ; Eli Lilly - Consultant en recherche
- Recherche financée par : Cryosa ; Inspire ; ResMed

## 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/979012](http://www.medscape.org/viewarticle/979012)

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

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse [CME@medscape.net](mailto: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](http://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