

Traitement de l'insomnie

Elsa Bourcier¹

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	637	Optimisation thérapeutique	642
Critères de choix thérapeutique	641	Conseils au patient	644

POINTS CLÉS

L'insomnie est caractérisée par une plainte subjective du patient rapportant : difficulté d'endormissement, difficulté à maintenir le sommeil, réveil précoce, sommeil de mauvaise qualité. L'insomnie est qualifiée de chronique lorsque les symptômes sont présents au moins 3 fois/semaine depuis plus de 3 mois.

Deux approches complémentaires coexistent :

- une approche non pharmacologique, avec une phase éducative (rythmes veille-sommeil, règles hygiénodietétiques, etc.), qui peut être poursuivie par la mise en œuvre d'une thérapie cognitive et/ou comportementale ;
- une approche pharmacologique. Trois classes pharmacologiques sont actuellement utilisées : les benzodiazépines à visée hypnotique (estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam) et principes actifs apparentés (zolpidem, zopiclone), les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération (alimémazine, doxylamine, prométhazine, et chez l'enfant uniquement : hydroxyzine) et la mélatonine de synthèse sous forme de comprimé à libération prolongée. Les benzodiazépines et apparentés ainsi que les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération sont responsables d'une iatrogénie importante, en particulier chez le sujet âgé (sommolence diurne résiduelle, confusion, chutes, troubles cognitifs, dépendance, effets anticholinergiques pour les antihistaminiques).

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend des caractéristiques du patient (âge, comorbidité, etc.) et de la présentation clinique de l'insomnie :

- dans l'insomnie chronique, les thérapies cognitivo-comportementales sont le traitement de 1^{re} intention ;
- dans l'insomnie à court terme (transitoire), lorsque les mesures hygiénodietétiques sont insuffisantes, un traitement hypnotique peut être prescrit. De façon générale, les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

sont à éviter, en particulier chez le sujet âgé. Lorsqu'un traitement par benzodiazépine ou apparenté est initié, ce dernier doit être le plus court possible. En cas de difficulté d'endormissement, le choix se porte sur un principe actif dont le T_{max} est rapide avec une demi-vie courte. En cas de difficulté de maintien du sommeil, le choix se porte sur un principe actif dont le T_{max} est retardé, avec une demi-vie plus longue. Le caractère ponctuel du traitement doit être spécifié au patient dès le départ. Chez le sujet âgé, la posologie doit être divisée par 2. L'administration de ces principes actifs doit avoir lieu au coucher. Chez l'adulte de 55 ans et plus, lorsque la plainte concerne un sommeil de mauvaise qualité, la mélatonine de synthèse constitue une alternative intéressante aux hypnotiques classiques.

Généralités

Le sommeil normal : éléments de physiologie

Le sommeil est un état qui intrigue depuis toujours. Si sa physiopathologie est désormais mieux connue grâce aux nombreux travaux de recherche engagés dans ce domaine, elle n'en reste pas moins extrêmement complexe. La connaissance de certaines notions (voies neuronales impliquées dans la promotion des états de veille et de sommeil, architecture du sommeil et son évolution au cours de la vie) revêt toutefois une importance particulière lorsque l'on souhaite aborder la pratique clinique et le traitement des troubles du sommeil.

¹ Chapitre rédigé par Catherine Dejean, Denis Richard et Jean-Louis Senon dans l'édition précédente.

Cycle veille-sommeil

D'après le modèle de Borbély, classiquement utilisé pour expliquer l'alternance des états de veille et de sommeil, deux processus interagissent [1] :

- un processus circadien, généré au niveau des noyaux supra-chiasmatisques de l'hypothalamus, déterminant la propension au sommeil sur une période d'environ 24 heures. Ce processus est synchronisé sur le cycle jour/nuit ;
- un processus homéostatique à deux seuils (haut et bas), correspondant au besoin de sommeil.

Le fonctionnement de l'horloge circadienne est autonome, mais peut subir des processus de décalage/recalage de phase *via* différents stimuli extérieurs. La mélatonine, neurotransmetteur sécrété par l'épiphyse, joue un rôle important dans ces processus. Sa libération est inhibée en présence de lumière [2, 3].

Promotion des états de veille et de sommeil

La promotion de l'état de veille repose entre autres sur la sollicitation de neurones sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques, cholinergiques, histaminergiques, orexinergiques et glutamatergiques. La promotion de l'état de sommeil repose quant à elle principalement sur l'activité inhibitrice des neurones GABAergiques [4]. La transition veille-sommeil repose sur une inhibition réciproque des centres promoteurs de ces deux états [5].

Architecture du sommeil

La classification actuellement utilisée est celle de l'*American Academy of Sleep Medicine* [6]. Elle distingue :

- l'état d'éveil : stade W (*wakefulness*) ;
- le sommeil sans mouvement oculaire rapide : stade N ou NREM (*Non-Rapid Eye Movement*) subdivisé en stades N1, N2, N3, parfois appelé « sommeil lent » ;
- le sommeil avec mouvements oculaires rapides : stade R ou REM (*Rapid Eye Movement*), parfois appelé « sommeil paradoxal ».

Le sommeil est une alternance de cycles de 60 à 90 minutes (comprenant les stades N et R) entrecoupés d'éveils (W).

L'architecture du sommeil évolue tout au long de la vie. Les modifications observées sont d'ordre quantitatif et qualitatif. Le temps moyen de sommeil quotidien diminue de façon importante entre la naissance (16 heures) et l'âge adulte (7 heures). Le temps passé au stade R diminue fortement pendant l'enfance puis se stabilise (8 heures/j en moyenne chez un nouveau-né, 2 heures en moyenne à l'âge adulte). Le vieillissement est également associé à une augmentation du délai d'endormissement et à une diminution de l'index d'efficacité du sommeil (temps total de sommeil/temps passé au lit). Cela se traduit notamment chez le sujet âgé par un sommeil plus morcelé, avec de nombreuses phases d'éveil (W) et une disparition de certaines phases du stade N.

Insomnie

Définition

L'insomnie est un des sept troubles du sommeil répertoriés par la 3^e édition de la Classification internationale des

troubles du sommeil (*International Classification of Sleep Disorders : ICSD-3*). Elle est caractérisée par une plainte subjective rapportant un ou plusieurs des symptômes suivants, malgré des circonstances de sommeil adéquates : difficulté d'endormissement, difficulté à maintenir le sommeil, réveil précoce, sommeil de mauvaise qualité (non réparateur). Ces symptômes doivent être associés à des répercussions diurnes négatives telles que la fatigue, l'anxiété, l'irritabilité [7].

Classification

L'ICSD-3 distingue trois types d'insomnie :

- l'insomnie chronique : les symptômes surviennent au moins 3 fois/semaine depuis plus de 3 mois. Plusieurs sous-catégories peuvent être distinguées : l'insomnie psychophysiologique, l'insomnie paradoxale, l'insomnie idiopathique, l'insomnie liée à une pathologie psychiatrique, l'insomnie liée à une hygiène du sommeil inadéquate, l'insomnie comportementale de l'enfant, l'insomnie liée à une pathologie médicale, l'insomnie liée à un traitement médicamenteux ou à l'usage de substances ;
- l'insomnie à court terme : les symptômes sont présents depuis moins de 3 mois ;
- les « autres » insomnies : ce diagnostic est posé de façon temporaire, lorsque les patients ne présentent pas tous les critères pour un diagnostic d'insomnie chronique ou d'insomnie à court terme.

Épidémiologie

Les données disponibles concernent essentiellement l'insomnie chronique. Compte tenu de l'hétérogénéité des populations étudiées et des définitions adoptées pour le diagnostic d'insomnie dans les différentes études épidémiologiques publiées, les données présentées sont à interpréter avec précaution. En France, la prévalence de l'insomnie se situerait entre 15,8 et 34 % en milieu communautaire [8, 9]. Au Québec, l'incidence de l'insomnie varie 3,9 à 28,8 % selon la définition adoptée [10]. Une étude internationale rapporte quant à elle une prévalence de l'insomnie de 39 % aux États-Unis, 28 % en Europe et 21 % au Japon [11]. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes et maisons de retraite ne sont pas épargnés par ce problème, avec une prévalence de l'insomnie de 13 à 31 % selon les pays [12]. En milieu hospitalier, un à deux tiers des patients seraient confrontés à l'insomnie [13, 14]. Parmi les facteurs de risque associés à cette pathologie, on retrouve le sexe féminin, le vieillissement, les rythmes de travail décalés, la précarité, la confrontation à des violences physiques ou verbales [8, 9].

L'insomnie est donc une pathologie fréquente, dont les répercussions psychosociales et somatiques peuvent être importantes. La prise en compte de la plainte du patient et la mise en place d'une thérapeutique adaptée est primordiale.

Traitement de l'insomnie

Lorsque le diagnostic est posé et qu'une prise en charge thérapeutique est nécessaire, deux approches coexistent :

- une approche non pharmacologique ;
- une approche pharmacologique.

Approche non pharmacologique

Cette approche comporte une phase éducative qui pourra être accompagnée ou suivie d'une thérapie cognitive et/ou comportementale (TCC), en fonction du contexte.

Approche éducative

Elle repose essentiellement sur [15, 16] :

- le rappel des règles hygiéno-diététiques : adaptation du temps de sommeil, éviter les siestes longues ou tardives, lever et coucher à horaire régulier, éviction de l'alcool, de la caféine et de la nicotine le soir, pratique d'un exercice physique dans la journée plutôt que le soir, alimentation légère mais équilibrée, etc. ;
- en cas de perte d'autonomie, une organisation des soins, primordiale, que ce soit à domicile ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Une mobilisation physique (kinésithérapie) dans la journée, la mise au fauteuil ou le redressement du lit, le maintien d'une bonne luminosité pendant la journée et d'une obscurité complète la nuit, le respect du rythme du patient sont des éléments essentiels ;
- l'éducation concernant les rythmes veille-sommeil en fonction de l'âge ;
- l'élimination ou la maîtrise des facteurs de risque environnementaux : réduction du bruit, maîtrise de la luminosité, de la température, adaptation du rythme des soins en milieu hospitalier notamment.

Cette première phase peut parfois être suffisante dans le cas d'une insomnie à court terme, mais ne l'est pas dans le cas d'une insomnie chronique.

Thérapies cognitives et comportementales

Leur utilisation dans le traitement de l'insomnie chronique repose sur un modèle tridimensionnel de l'insomnie comportant : des facteurs prédisposants, des facteurs précipi-

tants et des facteurs perpétuants [17]. Différentes techniques peuvent être utilisées, le plus souvent de façon combinée : le contrôle du stimulus, la restriction de sommeil, le biofeedback, la thérapie par intention paradoxale, etc. Le traitement par TCC nécessite plusieurs séances de travail, réparties sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Elles sont applicables dans certaines conditions chez le sujet âgé, bien que certains auteurs considèrent l'âge comme un frein à l'adhésion et à l'efficacité de ces thérapies. Les TCC constituent une alternative au traitement pharmacologique, un soutien à ce type de traitement, ou encore une aide au sevrage de certains traitements hypnotiques. Malgré leur efficacité largement démontrée dans la littérature (études *versus* placebo ou traitement pharmacologique), en particulier dans le traitement de l'insomnie chronique, les TCC sont encore peu utilisées en France [15, 17-20].

Approche pharmacologique

Le traitement pharmacologique de l'insomnie a beaucoup évolué au cours du temps. La phytothérapie, traditionnellement utilisée dans les troubles mineurs du sommeil, fait appel à des comprimés, gélules, parties de plantes séchées en vrac ou en sachet à base de valériane, passiflore, aubépine, houblon, eschscholtzia, etc. Bien que toujours utilisée, elle a depuis plus d'un siècle été supplantée par l'utilisation de principes actifs obtenus par synthèse chimique. L'acide barbiturique, synthétisé à la fin du XIX^e siècle par Adolf von Baeyer, fut le premier d'entre eux [21]. La mise au point des benzodiazépines et la découverte de leurs propriétés sédatives et anxiolytiques par Léo Sternbach en 1955 constituèrent à l'époque une grande avancée et leur utilisation a peu à peu remplacé celle des barbituriques, responsables d'importants effets indésirables [22].

Actuellement, les principes actifs bénéficiant d'une AMM dans le traitement de l'insomnie appartiennent aux classes pharmacologiques suivantes (tableau 36.1) :

- benzodiazépines à visée hypnotique ;
- principes actifs apparentés aux benzodiazépines ;
- antihistaminiques H1 de 1^{re} génération ;
- agonistes des récepteurs de la mélatonine.

Tableau 36.1 Principaux hypnotiques possédant une AMM dans le traitement de l'insomnie.

DCI	Nom commercial	Forme galénique et dosage	Population cible de l'AMM
Benzodiazépines			
Estazolam	Nuctalon®	Comprimés non sécables 2 mg	Adultes
Loprazolam	Havlane®	Comprimés sécables 1 mg	
Lormétazépam	Noctamide®	Comprimés sécables 1 et 2 mg	
Nitrazépam	Mogadon®	Comprimés sécables 5 mg	
Apparentés aux benzodiazépines			
Imidazopyridine : zolpidem	Stilnox®	Comprimés sécables 10 mg	Adultes
Cyclopyrrolone : zopiclone	Imovane®	Comprimés sécables 7,5 mg et comprimés non sécables 3,75 mg	

(Suite)

Tableau 36.1 Suite.

DCI	Nom commercial	Forme galénique et dosage	Population cible de l'AMM
Antihistaminiques H1 de 1^{re} génération			
Alimémazine	Théralène®	Comprimés sécables 5 mg	Adultes, enfants > 6 ans
		Sirop 0,05 %	Adultes, enfants > 3 ans
		Solution buvable en gouttes 4 %	
Doxylamine	Donormyl®, Lidène®, Noctyl®	Comprimés sécables 15 mg effervescent ou non	Adultes
Prométhazine	Phénergan®	Comprimés 25 mg	
Hydroxyzine	Atarax®	Comprimés sécables 25 mg	Enfants > 6 ans
		Sirop 2 mg/ml	Enfants > 3 ans
Agoniste des récepteurs de la mélatonine			
Mélatonine	Circadin®	Comprimés LP 2 mg	Adultes ≥ 55 ans

Tableau 36.2 Principales propriétés pharmacocinétiques des hypnotiques.

DCI	Absorption (T _{max} , h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Biodisponibilité orale (%)	Métabolisme	Demi-vie d'élimination (h)	Métabolites actifs cliniquement pertinents	Voie d'élimination majoritaire
Estazolam	2	93	ND	Hépatique	17	Non	Rénale
Loprazolam	1	80	80	Hépatique	8	Non	Rénale
Lormétazépam	3	88	80	Hépatique	10–12	Lorazépam	Rénale
Nitrazépam	2–3	85	55–95	Hépatique	16–48	Non	Rénale
Zolpidem	0,5–3	92	70	Hépatique	2,4	Non	Rénale
Zopiclone	1,5–2	45	80	Hépatique	5	Dérivé N-oxyde peu actif	Rénale
Alimémazine	4,5 (cp) 3,5 (sirop)	ND	70	Hépatique	4,8–8	ND	Rénale
Doxylamine	1 (cp eff.) 2 (cp)	ND	ND	Hépatique (faible)	10	ND	Rénale
Prométhazine	1,5–3	75–80	13–40	Hépatique	10–15	ND	Rénale (faible)
Hydroxyzine	2	ND	ND	Hépatique	4 (enfant 1 an) 11 (enfant 14 ans) 13–20 (adulte)	Cétirizine	Rénale
Mélatonine	3 (0,75 à jeun)	60	15	Hépatique	3,5–4	Non	Rénale

ND : non décrit.

Pharmacodynamie/pharmacocinétique des hypnotiques (tableau 36.2)

Benzodiazépines et principes actifs apparentés

Les benzodiazépines et principes actifs apparentés (également appelés « composés z » ou *z-drugs*) exercent leur action au niveau du système nerveux central par modulation allostérique positive des récepteurs GABA-A. Leur site de liaison se situe à la jonction des sous-unités α et γ . La différence de sélectivité de ces principes actifs pour les différents sous-types de sous-unité α leur confère des propriétés pharmacologiques sensiblement différentes. Les benzodiazépines se lient de façon peu sélective aux sous-unités $\alpha_{1/2/3/4/5}$, elles possèdent des propriétés à la fois anxiolytiques, sédatives-hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes qui sont

plus ou moins marquées selon la molécule. Les composés z étant en revanche beaucoup plus sélectifs de la sous-unité α_1 , leur action est presque exclusivement hypnotique [23–25]. Les données relatives à leur efficacité sur le délai d'endormissement, l'index d'efficacité du sommeil et le temps total de sommeil sont hétérogènes. Il semblerait que ces principes actifs diminuent le délai d'endormissement et allongent le temps total de sommeil, sans toutefois en améliorer la qualité. Ils seraient également moins efficaces que les TCC sur tous ces paramètres [26–28].

Les benzodiazépines et apparentés sont des molécules lipophiles : leur volume de distribution est élevé, elles traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel (faible passage pour les composés z). Leur métabolisme est principalement hépatique et leur élimination rénale. Ces principes actifs sont susceptibles de s'accumuler chez

l'insuffisant hépatique, l'insuffisant rénal et le sujet âgé, avec un allongement de la demi-vie d'élimination. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 36.2.

Antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

Les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération sont des agonistes inverses des récepteurs H1 de l'histamine. Leur faible sélectivité pour les récepteurs H1 et leur capacité à traverser la barrière hématoencéphalique les distinguent des nouvelles générations d'antihistaminiques. Bien que leurs effets soient largement décrits dans la littérature, peu de données sont disponibles quant à leur action sur l'architecture du sommeil. Il semblerait cependant que ces principes actifs diminuent le délai d'endormissement et allongent la durée totale de sommeil (allongement du temps passé au stade N2, allongement ou réduction du temps passé au stade R selon les principes actifs) [29, 30].

Les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération sont des molécules lipophiles, leur volume de distribution est élevé. Les données relatives au passage placentaire et dans le lait maternel sont peu nombreuses. Leur métabolisme est hépatique et leur élimination rénale. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 36.2.

Agonistes des récepteurs de la mélatonine

La mélatonine de synthèse est le seul principe actif disponible actuellement sur le marché français. Elle exercerait son action sur le sommeil par fixation sur les récepteurs de la mélatonine présents au niveau des noyaux supra-chiasmatiques (récepteurs impliqués dans l'induction du sommeil et la modulation des rythmes circadiens) [31]. Elle entraînerait une diminution du délai d'endormissement ainsi qu'un allongement du temps total de sommeil (allongement du temps passé au stade N) sans modification majeure de l'architecture du sommeil [32]. Les propriétés pharmacocinétiques de la mélatonine de synthèse sous forme de comprimé à libération prolongée sont résumées dans le tableau 36.2.

Critères de choix thérapeutique

Le choix de la stratégie thérapeutique (TCC ou traitement pharmacologique) est fonction de la présentation clinique de l'insomnie et des caractéristiques du patient.

Type d'insomnie

« Fausses » insomnies

Toute plainte du sommeil doit être prise en considération. Cependant, il convient de déterminer de façon précise la nature du trouble. Certaines plaintes peuvent en effet plutôt relever d'un problème d'hygiène du sommeil, de conditions de vie ne permettant pas d'obtenir des circonstances de sommeil adéquates (obscurité, literie, intimité non respectée, etc.) ou encore d'une méconnaissance de l'évolution de l'architecture du sommeil au cours de la vie. Dans ce cas, l'approche éducative et l'amélioration des conditions de vie peuvent être des mesures suffisantes pour restaurer un sommeil de qualité.

Insomnie liée à une pathologie organique ou psychiatrique, insomnie iatrogène

Lorsque l'examen clinique et l'interrogatoire du patient révèlent une origine organique, psychiatrique ou iatrogène de l'insomnie, la première étape consiste à prendre en charge le problème d'origine. Par exemple, si des douleurs sont à l'origine de l'insomnie, leur traitement (symptomatique et étiologique) peut permettre d'améliorer la situation. Dans le cas d'un syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil, l'appareillage et la prise en charge des comorbidités peuvent également permettre de restaurer un sommeil de qualité. En cas d'épisode dépressif caractérisé, le traitement de la dépression en elle-même (potentiellement avec un antidépresseur sédatif) peut permettre une amélioration de la qualité du sommeil. Lorsque l'insomnie est d'origine iatrogène (certains bêtabloquants, donépézil, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, corticoïdes, etc.), la possibilité d'arrêt du médicament concerné doit être discutée au cas par cas, en fonction de la pathologie traitée et de la balance bénéfique/risque. Lorsque le traitement ne peut être arrêté, une optimisation thérapeutique peut être proposée (ex. vérification que l'administration des corticoïdes a bien lieu le matin).

Insomnie à court terme

Elle peut avoir différentes origines, notamment la survenue d'un stress aigu physique ou psychologique : changement d'environnement, annonce d'une maladie, perte d'un proche, période d'examen, etc. Chez l'enfant, en dehors de cas très spécifiques et après avis spécialisé, l'utilisation des hypnotiques est à proscrire. Chez l'adulte, lorsque les troubles sont mineurs, la phytothérapie peut être une première approche. Lorsque l'insomnie est invalidante, il peut être nécessaire de prescrire un hypnotique. Le choix du principe actif tient compte de la balance bénéfique/risque de son utilisation en fonction des caractéristiques du patient et des comorbidités éventuelles.

Insomnie chronique

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) représentent le traitement de 1^{re} intention de l'insomnie chronique. Elles doivent être réalisées par un professionnel formé aux différentes techniques. Le choix de l'utilisation et de l'association de l'une ou l'autre des techniques existantes est propre à chaque situation et relève d'une réflexion conjointe du psychothérapeute et du patient.

Lorsque la mise en œuvre d'une TCC n'est pas possible ou insuffisante, la prescription d'un traitement pharmacologique peut être envisagée. Le choix du principe actif tient compte de la balance bénéfique/risque de son utilisation en fonction des caractéristiques du patient et des comorbidités éventuelles. La durée de traitement ne doit cependant pas excéder la durée maximale prévue par l'AMM, c'est-à-dire 4 semaines pour les benzodiazépines et 13 semaines pour la mélatonine de synthèse. Aucun hypnotique ne bénéficie d'une AMM pour un traitement à long cours.

Caractéristiques du patient

Enfants

En dehors de cas particuliers nécessitant un avis spécialisé, l'utilisation des hypnotiques est à proscrire chez l'enfant. Le traitement non pharmacologique basé sur la mise en place des règles hygiénodététiques favorisant l'induction et le maintien du sommeil est le traitement de 1^{re} intention. Il peut être accompagné ou suivi d'une TCC lorsque l'approche éducative simple est insuffisante.

Femmes enceintes

De façon générale, il convient d'éviter l'utilisation de traitements hypnotiques pendant la grossesse. Si un traitement pharmacologique s'avère indispensable, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) recommande l'utilisation préférentielle du zolpidem, de la zopiclone ou de la doxylamine. Si le traitement est mis en place dans les jours précédant l'accouchement, il convient de surveiller la survenue d'effets sédatifs et/ou anticholinergiques chez le nouveau-né. Ces effets semblent cependant être rares.

Femmes allaitantes

De la même façon, l'emploi des hypnotiques au cours de l'allaitement est à éviter. Si un traitement pharmacologique s'avère indispensable, le CRAT préconise l'utilisation du zolpidem ou de la zopiclone.

Sujet âgé

Compte tenu de leur potentiel iatrogène, en particulier des effets anticholinergiques marqués, l'utilisation des antihistaminiques H1 de 1^{re} génération est à proscrire chez le sujet âgé.

Concernant les benzodiazépines et apparentés, il était jusqu'à présent conseillé d'utiliser préférentiellement les principes actifs à demi-vie courte. Compte tenu des nouvelles données relatives à leur iatrogénie, les recommandations internationales préconisent désormais d'éviter les benzodiazépines et apparentés quel que soit leur temps de demi-vie [33].

La mélatonine de synthèse sous forme à libération prolongée (Circadin®) est indiquée chez l'adulte à partir de 55 ans, en particulier lorsque la plainte concerne un sommeil de mauvaise qualité. Son efficacité semble modeste mais pourrait constituer une alternative au traitement par benzodiazépines et apparentés. Ce médicament n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

Au regard de ces restrictions d'utilisation des traitements pharmacologiques, l'approche éducative et les TCC doivent être favorisées chez le sujet âgé.

Optimisation thérapeutique

La balance bénéfique/risque de l'utilisation des hypnotiques est relativement défavorable, en particulier chez le sujet âgé [28]. Lorsque ce traitement est indispensable, une bonne connaissance des modalités de prescription et d'administration est primordiale pour prévenir ou limiter la survenue d'effets et/ou événements indésirables.

Choix du principe actif

Si le choix de l'hypnotique est en partie guidé par les caractéristiques du patient, il l'est aussi par la forme clinique de l'insomnie. Si la principale plainte du patient concerne l'induction du sommeil, le choix se porte préférentiellement sur un hypnotique dont le T_{max} est bref et la demi-vie courte. Si la plainte concerne le maintien du sommeil, le choix se porte préférentiellement sur un hypnotique dont le T_{max} est retardé, avec une demi-vie d'élimination plus longue.

Adaptation posologique

Principes généraux

D'une façon générale, en ce qui concerne les benzodiazépines, composés apparentés et antihistaminiques H1 de 1^{re} génération, il convient d'initier le traitement à la posologie efficace la plus faible. La posologie maximale ne doit pas être dépassée.

En ce qui concerne la mélatonine de synthèse à libération prolongée (Circadin LP® 2 mg), la posologie est fixée à 2 mg/j.

Les posologies cibles des hypnotiques sont résumées dans le tableau 36.3.

Particularités du sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Le temps de demi-vie d'élimination des benzodiazépines, apparentés et antihistaminiques H1 de 1^{re} génération est allongé. Il est recommandé de diviser la posologie par 2 et de choisir une spécialité qui permet cette réduction de posologie (comprimé sécable ou présentation à posologie réduite).

Tableau 36.3 Posologie usuelle des hypnotiques chez l'adulte et le sujet âgé, lorsqu'un traitement pharmacologique est nécessaire.

DCI	Posologie quotidienne usuelle (mg)	
	Chez l'adulte	Chez le sujet âgé
Estazolam	2	1 Forme galénique non adaptée
Loprazolam	1	0,5
Lormétazépam	1–2	0,5–1
Nitrazépam	5	2,5
Zolpidem	10	5
Zopiclone	7,5	3,75
Alimémazine	5–20	Utilisation non recommandée (cf. Critères de choix thérapeutique)
Doxylamine	7,5–15	Utilisation non recommandée (cf. Critères de choix thérapeutique)
Prométhazine	25–50	Utilisation non recommandée (cf. Critères de choix thérapeutique)
Hydroxyzine	Pas d'indication chez l'adulte	
Mélatonine	> 55 ans : 2	2

Adaptation de la durée de traitement Benzodiazépines, composés apparentés, antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

La durée de traitement doit être la plus courte possible : 2 à 5 jours dans les cas d'insomnie occasionnelle (voyage, changement d'environnement), jusqu'à 2 à 3 semaines dans certains cas (survenue d'un événement grave par exemple). En cas d'inefficacité et/ou de chronicisation du trouble, la stratégie thérapeutique doit être réévaluée.

Le patient doit être informé d'emblée du caractère ponctuel du traitement hypnotique. Lorsque le traitement dépasse quelques jours, en particulier dans le cas des benzodiazépines et apparentés, l'arrêt doit être progressif. Le plan de décroissance doit être prévu et présenté au patient dès l'initiation du traitement (« contrat de traitement »). Dans le cas des benzodiazépines et apparentés, la durée totale du traitement ne doit pas excéder 4 semaines, période de sevrage incluse.

Mélatonine de synthèse (cp à libération prolongée)

L'AMM prévoit une durée de traitement maximale de 13 semaines.

Modalités d'administration

Benzodiazépines et composés apparentés, antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

Ces principes actifs, en particulier ceux dont le T_{max} est inférieur à 1 heure, ont un délai d'action extrêmement court. Leur administration doit avoir lieu au moment du coucher.

Mélatonine de synthèse (cp à libération prolongée)

L'administration doit avoir lieu 1 à 2 heures avant le coucher.

Prévention de l'iatropathologie

La prévention de l'iatrogénie liée à l'utilisation des hypnotiques repose sur le respect des recommandations de bon usage de ces traitements, auxquelles professionnels de santé et patients doivent être sensibilisés. Une attention particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses et aux contre-indications de ces traitements.

Prévention des risques majeurs

Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation des hypnotiques concernent essentiellement les benzodiazépines, composés apparentés et antihistaminiques H1 de 1^{re} génération. Elles sont résumées dans le tableau 36.4. Le résumé des caractéristiques du produit de chaque principe actif doit être consulté pour obtenir une liste exhaustive.

Associations médicamenteuses à proscrire

Tous hypnotiques confondus

La coadministration d'autres traitements dépresseurs du système nerveux central est déconseillée, en raison d'une majoration de l'effet sédatif. La consommation d'alcool est également déconseillée.

Tableau 36.4 Principales contre-indications à l'utilisation des hypnotiques (liste non exhaustive).

Classe pharmacologique	Contre-indications
Benzodiazépines et composés apparentés	<ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance respiratoire sévère (ex. bronchopneumopathie chronique obstructive) – Syndrome d'apnée du sommeil – Insuffisance hépatique sévère – Myasthénie sévère – Hypersensibilité à l'un des composants
Antihistaminiques H1 de 1 ^{re} génération	<ul style="list-style-type: none"> – Risque de glaucome par fermeture de l'angle – Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques – Hypersensibilité à l'un des composants – Cas particulier de l'hydroxyzine : <ul style="list-style-type: none"> – Pathologies susceptibles d'entraîner un allongement de l'espace QT
Mélatonine de synthèse	Hypersensibilité à l'un des composants

Compte tenu du métabolisme hépatique de la plupart de ces principes actifs, une augmentation ou une diminution de leur concentration plasmatique peut survenir en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs des cytochromes P450.

Antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

L'administration concomitante d'autres traitements ayant des propriétés anticholinergiques est déconseillée (risque majoré d'effets indésirables atropiniques).

L'administration de médicaments susceptibles d'allonger l'espace QT ou d'induire des torsades de pointe est contre-indiquée lors d'un traitement par hydroxyzine. Elle est déconseillée lors d'un traitement par alimémazine.

Effets indésirables

Benzodiazépines et principes actifs apparentés

Troubles neuropsychiques

Les benzodiazépines et principes actifs apparentés sont à l'origine d'une iatrogénie importante. Sont rapportés de façon constante dans la littérature et les données de pharmacovigilance : une somnolence diurne résiduelle, des troubles de la mémoire de type amnésie antérograde, une altération des capacités psychomotrices, des troubles du comportement, des phénomènes d'insomnie rebond, de tolérance, de dépendance ainsi que la survenue d'un syndrome de sevrage. Il a également été suggéré que les benzodiazépines pouvaient altérer la plasticité corticale et le processus de consolidation de la mémoire dépendant du sommeil [34, 35]. Le zolpidem est responsable d'effets de type euphorie et excitation, à l'origine d'un usage détourné.

Depuis quelques années, de nouvelles études épidémiologiques à large échelle ont mis en évidence une association entre la consommation au long cours de benzodiazépines

et apparentés et la survenue de troubles cognitifs de type démence, avec un risque qui serait multiplié par au moins 1,5 [36–38].

Troubles posturaux Chez le sujet âgé, la consommation de benzodiazépines et composés z multiplie par 2 le risque d'instabilité posturale et de fracture du col du fémur. Le risque apparaît dès l'initiation et perdure dans le temps. L'influence du temps de demi-vie sur le risque de chutes varie selon les études, mais il semblerait que les principes actifs à demi-vie courte ne soient pas moins dangereux que leurs analogues à longue demi-vie, avec une augmentation du risque qui serait également de 50 % [39, 40].

Hospitalisations Les événements indésirables des benzodiazépines et apparentés sont responsables de nombreuses consultations aux urgences et d'hospitalisations (fracture, accidents de la route, troubles neuropsychiques, etc.), en particulier chez le sujet âgé [41, 42].

Antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

Troubles neuropsychiques Les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération sont responsables d'une somnolence diurne résiduelle, d'états confusionnels, en particulier chez le sujet âgé.

Troubles posturaux Ces principes actifs sont également responsables de troubles de l'équilibre et d'hypotension orthostatique.

Effets anticholinergiques Les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération, peu spécifiques de leurs récepteurs, sont responsables d'effets anticholinergiques : sécheresse des muqueuses, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation, troubles du rythme cardiaque, etc.

Agonistes des récepteurs de la mélatonine

Peu de données sont disponibles dans la littérature, en dehors des résultats des études pivots et post-marketing [43]. Des effets indésirables de type somnolence, irritabilité, céphalées, sensations vertigineuses, hypotension ont été observés de façon peu fréquente.

Aspects réglementaires

Benzodiazépines et composés apparentés

Cas général

Ces principes actifs sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. Leur délivrance ne peut se faire que sur prescription médicale. La prescription est limitée à une durée de 28 jours et n'est pas renouvelable.

Cas particulier du zolpidem

Compte tenu de l'augmentation du nombre de cas de mésusage (posologies élevées, durée de traitement supérieure à

la durée maximale, usage récréatif, injection, soumission chimique), des modalités particulières de prescription ont été mises en place en 2017, avec l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants [44]. Les médicaments à base de zolpidem doivent désormais être prescrits sur une ordonnance sécurisée. La prescription doit être rédigée en toutes lettres. Ces médicaments restent cependant inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, le pharmacien d'officine n'a pas l'obligation d'archivage d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans et le patient n'est pas soumis au délai de 3 jours suivant la prescription pour la délivrance de la totalité du traitement.

Antihistaminiques H1 de 1^{re} génération

Seule l'hydroxyzine est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Sa prescription est limitée à 12 semaines. L'alimémazine sous forme de comprimés et de solution buvable est classée sur liste II. L'alimémazine sous forme de sirop, la prométhazine et la doxylamine ne sont pas soumises à prescription médicale.

Mélatonine de synthèse

Circadin® est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses. Il est donc soumis à prescription médicale. Ce traitement n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

Conseils au patient

De façon à limiter les effets/événements indésirables liés aux traitements hypnotiques, il est nécessaire de rappeler les points suivants aux patients :

- le traitement hypnotique est un traitement ponctuel;
- l'administration doit avoir lieu au coucher (patient déjà au lit) pour éviter le risque de chute (sauf pour la mélatonine);
- il faut éviter l'administration à une heure trop proche de l'heure de réveil prévue;
- les posologies doivent être respectées, il n'y a pas d'intérêt à les augmenter;
- la conduite, l'utilisation de machines dangereuses (en milieu professionnel ou domestique) est déconseillée pendant le traitement, en particulier pour les principes actifs à demi-vie longue;
- la consommation concomitante d'alcool et d'autres médicaments entraînant une somnolence est déconseillée;
- en cas de survenue d'effets anticholinergiques avec les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération (constipation, rétention urinaire, sécheresse des muqueuses), il faut appliquer la démarche suivante : règles hygiénodietétiques, traitement symptomatique (salive artificielle, larmes artificielles, etc.), changement de stratégie thérapeutique si les effets indésirables persistent et/ou s'aggravent.

Cas clinique

Au cours d'une consultation, une femme de 76 ans rapporte d'importantes difficultés d'endormissement depuis le décès de son mari survenu brutalement 2 semaines plus tôt. Elle indique qu'elle n'avait jamais eu de trouble du sommeil auparavant mais que depuis quelques jours, ces difficultés la conduisent à un état d'épuisement important avec des difficultés de concentration dans la journée. La patiente ne présente pas de comorbidité particulière et est autonome pour toutes les activités de la vie quotidienne. Elle souhaiterait que le médecin lui prescrive un somnifère.

Questions

1. Vers quelle stratégie thérapeutique le médecin peut-il s'orienter ?

- A. Abstention thérapeutique.
- B. Prescription de doxylamine.
- C. Prescription d'un composé apparenté aux benzodiazépines.
- D. Prescription d'un antidépresseur.
- E. Orientation vers une thérapie cognitive et comportementale.

Le médecin prescrit du zolpidem, 1 cp le soir à prendre à la demande.

2. Sous quelles conditions cette ordonnance peut-elle être délivrée ? Quels sont les conseils à donner à la patiente ?

La patiente consulte à nouveau 3 mois plus tard. Elle continue à prendre le zolpidem de temps en temps. L'endormissement est plus facile mais elle se réveille peu de temps après, sans pouvoir se rendormir. Elle se sent épuisée, peine à effectuer les tâches de la vie quotidienne, ne sort presque plus de chez elle, n'a plus envie de rien. Le médecin diagnostique un épisode dépressif caractérisé.

3. Comment la stratégie thérapeutique va-t-elle évoluer ?

Plusieurs semaines plus tard, la patiente est emmenée aux urgences suite à une chute survenue au cours de la nuit. L'imagerie révèle une fracture du col du fémur. La conciliation médicamenteuse réalisée à l'admission révèle que la patiente est traitée par miansérine et continue à prendre du zolpidem et de la doxylamine en automédication.

4. Cet accident peut-il être d'origine iatrogène ? Quelles mesures peuvent être prises au décours de l'hospitalisation ?

Réponses

1. A, C.

La patiente présente une insomnie, liée au décès brutal de son mari. Le caractère transitoire de ce type d'insomnie doit lui

être expliqué. L'abstention thérapeutique peut être proposée lorsque le patient n'exprime pas de demande particulière et comprend le caractère transitoire de cette insomnie. En revanche, lorsque le retentissement sur la vie quotidienne est important et que le patient est demandeur, un traitement hypnotique ponctuel peut être envisagé. La patiente étant âgée et la plainte concernant la phase d'endormissement, la prescription d'une benzodiazépine à demi-vie courte ou d'un composé apparenté sera privilégiée. Les antihistaminiques sont à proscrire (effets anticholinergiques).

2. La prescription du zolpidem doit être rédigée en toutes lettres, sur une ordonnance sécurisée. Ici, la posologie est trop élevée : elle devrait être divisée par 2 chez cette patiente âgée de 76 ans. Le pharmacien devrait contacter le médecin pour proposer une modification de la posologie en rappelant le contexte et les risques liés à la consommation des hypnotiques chez le sujet âgé. Il convient de préciser à la patiente que le traitement doit être ponctuel et que l'administration doit avoir lieu au coucher. L'association à d'autres médicaments sédatifs doit être évitée. Bien que le facteur déclenchant de l'insomnie soit la survenue d'un événement grave dans la vie personnelle de la patiente, le rappel des règles hygiénodiététiques en matière de sommeil conserve toute son importance.

3. Compte tenu du diagnostic d'épisode dépressif caractérisé et de la chronicisation de l'insomnie, l'initiation d'un traitement antidépresseur pourra être proposée, en association à un TCC.

4. Les hypnotiques, en particulier les benzodiazépines, composés apparentés et antihistaminiques H1 de 1^{re} génération, sont associés à un risque élevé de chutes. L'association de plusieurs hypnotiques n'a pas démontré d'intérêt clinique. En revanche, l'intensité des effets indésirables est majorée, avec un risque de survenue d'événement indésirable (chute, accident de la voie publique, etc.) plus important. Pour cette patiente, la balance bénéfice/risque de l'utilisation des hypnotiques est devenue très défavorable. Un sevrage devrait être proposé. La proposition de TCC, visiblement non mise en place au moment du diagnostic, pourra être réitérée en complément du traitement antidépresseur. Cette stratégie thérapeutique permettrait une prise en charge plus globale de la patiente sur le plan du trouble de l'humeur et de l'insomnie (aide au sevrage du traitement hypnotique et au recouvrement d'un sommeil normal).

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.

