



Je rêve de dormir : Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de l'insomnie, quoi de neuf ?

PD-MER Dr José HABA-RUBIO

Neurologue

Centre du Sommeil de Florimont, Lausanne

Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil/CHUV

haba-rubio@sommeil.ch

Insomnie: Définition

- Un sommeil **perçu** par le patient comme difficile à obtenir, insuffisant, insatisfaisant ou non récupérateur. Ceci entraîne des **perturbations diurnes**: fatigue, somnolence, troubles de la concentration, troubles du caractère
- L'insomnie est une **plainte**

Orthosomnia: Are Some Patients Taking the Quantified Self Too Far?

Kelly Glazer Baron, PhD, MPH¹; Sabra Abbott, MD, PhD²; Nancy Jao, MS²; Natalie Manalo, MD²; Rebecca Mullen, MS²

JCSM

Journal of Clinical
Sleep Medicine



Orthosomnia: Are Some Patients Taking the Quantified Self Too Far?

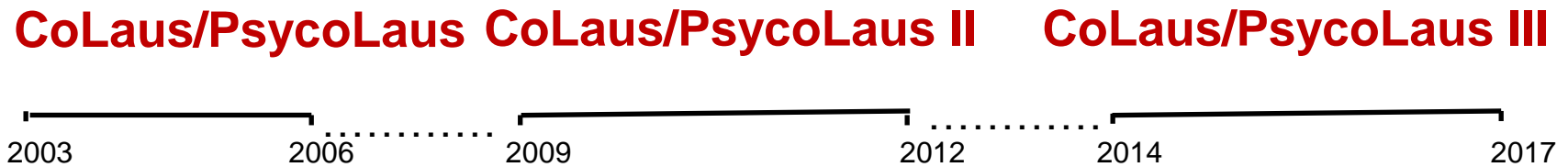
Kelly Glazer Baron, PhD, MPH¹; Sabra Abbott, MD, PhD²; Nancy Jao, MS²; Natalie Manalo, MD²; Rebecca Mullen, MS²

« Docteur, ma montre me dit que je dors mal »

- Il y a un nombre croissant de patients qui demandent un traitement à la suite de leurs données de suivi du sommeil en raison de préoccupations concernant à la fois la durée et la qualité du sommeil
- "orthosomnie", avec "ortho" signifiant droit ou correct, et "somnie" signifiant sommeil
- Les patients sont préoccupés ou soucieux d'améliorer ou de perfectionner leurs données de sommeil portables
- La quête perfectionniste pour atteindre un sommeil parfait



Prévalence: CoLaus/PsyCoLaus



Representative sample of the adult population of Lausanne
6738 participants
genetic and cardiovascular risk profile
4000 psychiatric evaluation

Réévaluation
HypnoLaus I

Réévaluation

CoLaus/PsyCoLaus - HypnoLaus

Les données utilisées proviennent d'une cohorte représentative de
la population générale de plus de 40 ans (Lausanne, Suisse)

-Questionnaires concernant le sommeil

- Index de qualité du sommeil de Pittsburgh
- Echelle de somnolence d'Epworth
- Questionnaire d'Horne and Östberg
- Questionnaire de Berlin
- Syndrome des jambes sans repos
- Questionnaire de Munich (parasomnies)

- Polysomnographie complète à domicile

- EEG
- EOG
- EMG menton
- EMG jambes
- ECG
- Canule nasale
- Mouvements thorax/abdomen
- Oxymétrie de pouls
- Position du corps



CoLaus/HypnoLaus

N= 5065 Femme 52%; Age moyen 57 ans (40-81 ans)

➤ **30 minutes ou réveils nocturnes min 3 à 4 x /semaine**

Population: 32.7%

Femmes: 36.3 %

Hommes: 28.6 %

Sex diff: $p < 0.0001$

Increased Prevalence of Insomnia and Changes in Hypnotics Use in England over 15 Years: Analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys

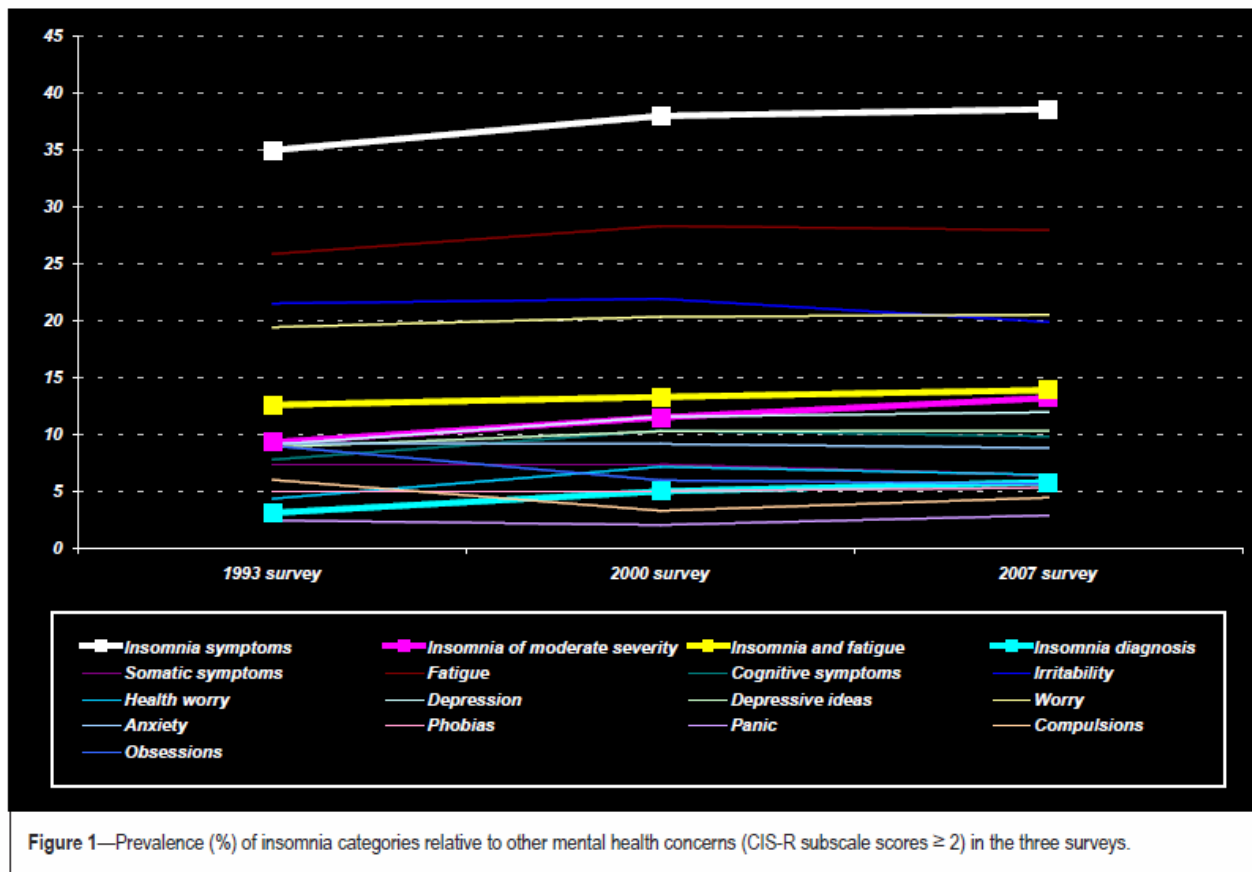
Maria Calem, MSc¹; Jatinder Bisla, BSc¹; Aysha Begum, PhD¹; Michael Dewey, PhD¹; Paul E. Bebbington, PhD²; Traolach Brugha, PhD³; Claudia Cooper, PhD²; Rachel Jenkins, PhD¹; James Lindesay, DM³; Sally McManus, MSc⁴; Howard Meltzer, PhD³; Nicola Spiers, PhD³; Scott Weich, MD⁵; Robert Stewart, MD¹

Insomnia symptoms:

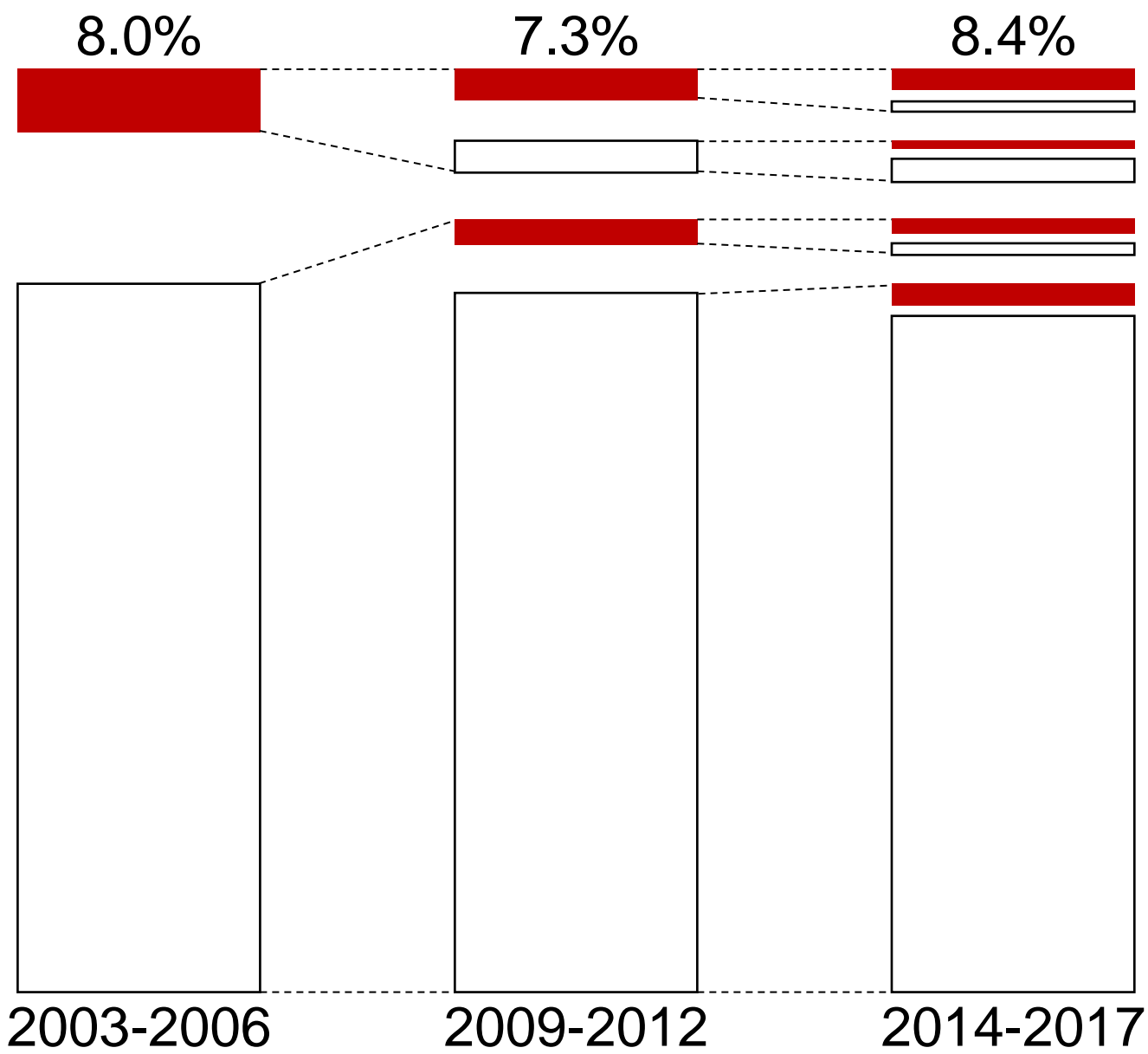
1993: 35%

2000: 38%

2007: 38.6%



Users (all)
BDZ and Z drugs



Abolhassani N, Haba-Rubio J, Heinzer R, Vollenweider P, Marques-Vidal P Ten-year trend in sleeping pills use in Switzerland: the CoLaus study. Sleep Med. 2019;64:56-61

Increased Prevalence of Insomnia and Changes in Hypnotics Use in England over 15 Years: Analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys

Maria Calem, MSc¹; Jatinder Bisla, BSc¹; Aysa Begum, PhD¹; Michael Dewey, PhD¹; Paul E. Bebbington, PhD²; Traolach Brugha, PhD³; Claudia Cooper, PhD⁴; Rachel Jenkins, PhD⁵; James Lindesay, DM⁶; Sally McManus, MSc⁷; Howard Meltzer, PhD⁸; Nicola Spiers, PhD⁹; Scott Weich, MD¹⁰; Robert Stewart, MD¹¹

Insomnia symptoms:
1993: 35%
2000: 38%
2007: 38.6%

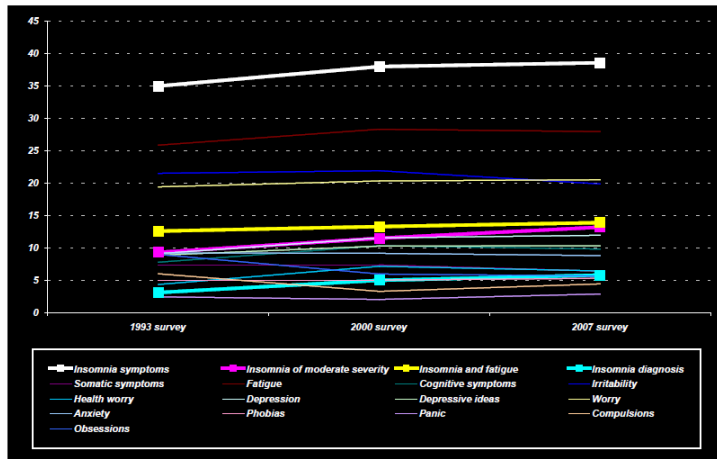


Figure 1—Prevalence (%) of insomnia categories relative to other mental health concerns (CIS-R subscale scores ≥ 2) in the three surveys.

Table 1—Characteristics of the samples

	Year of survey sample		
	1993 (n = 8903)	2000 (n = 6175)	2007 (n = 5425)
Gender Female n (%)	4,728 (49.5%)	3,392 (50.0%)	3,059 (50.4%)
Age mean (standard error)	38.2 (0.16)	39.2 (0.22)	39.7 (0.23)
Employment status n (%)			
In employment	5,918 (69.0%)	4,405 (75.0%)	3,825 (72.6%)
Unemployed	746 (8.5%)	210 (3.2%)	163 (3.5%)
Economically inactive	2,220 (22.5%)	1,525 (21.8%)	1,428 (23.8%)
Level of education n (%)			
High	2,930 (34.3%)	2,360 (41.0%)	2,484 (49.3%)
Medium	3,177 (37.5%)	2,012 (35.4%)	1,631 (32.4%)
Low	2,632 (28.2%)	1,462 (23.6%)	1,060 (18.3%)
Depressed n (%)	226 (2.2%)	197 (2.8%)	178 (2.6%)
Marital status n (%)			
Married	4,920 (59.5%)	3,083 (54.1%)	2,688 (51.4%)
Cohabiting	569 (7.2%)	615 (11.3%)	591 (12.6%)
Single	2,051 (24.2%)	1,424 (24.7%)	1,310 (27.0%)
Widowed	307 (2.1%)	181 (1.7%)	168 (1.6%)
Divorced	761 (5.3%)	615 (5.8%)	500 (5.3%)
Separated	251 (1.7%)	257 (2.6%)	188 (2.1%)
Total reporting taking hypnotic medication n (%)	54 (0.4%)	62 (0.8%)	
Reported taking hypnotic medication (within those reporting insomnia symptoms) n (%)	47 (1.1%)	48 (1.7%)	
Reported taking temazepam or nitrazepam n (%)		20 (0.3%)	14 (0.2%)
Reported taking temazepam, nitrazepam or diazepam n (%)		55 (0.7%)	50 (0.8%)
Insomnia symptoms n (%)	3,178 (35.0%)	2,466 (38.0%)	2,239 (38.6%)
Insomnia of at least moderate severity n (%)	900 (9.3%)	788 (11.5%)	799 (13.2%)
Insomnia and fatigue n (%)	1,034 (12.6%)	909 (13.3%)	862 (13.9%)
Insomnia diagnosis n (%)	311 (3.1%)	355 (5.0%)	365 (5.8%)

All percentages and means weighted.

Participants' characteristics according to presence/absence of sleeping pills

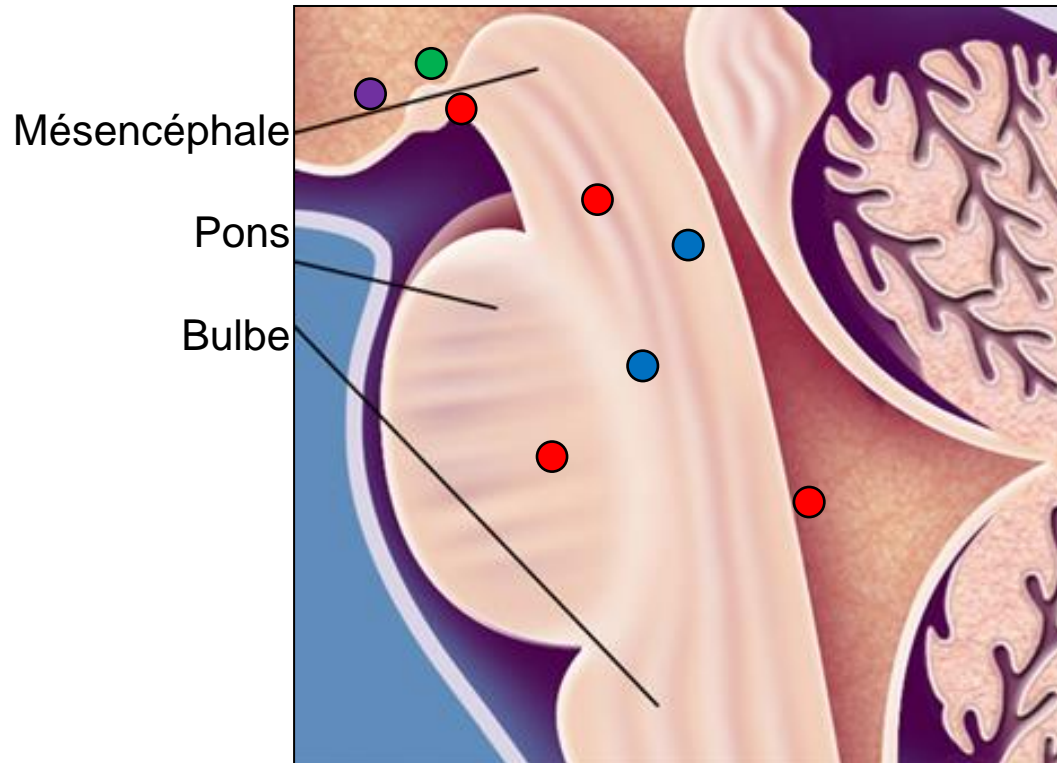
	Absent	Present	P-value
Sample size	2897	430	
Age (years)	56.3 ± 10.1	58.7 ± 10.3	<0.001
Men (%)	1436 (49.6)	137 (31.9)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	25.8 ± 4.2	26.4 ± 4.9	0.008
Body mass index categories (%)			0.003
Normal	1360 (47.0)	182 (42.3)	
Overweight	1131 (39.0)	161 (37.4)	
Obese	406 (14.0)	87 (20.2)	
Living alone (%)	1145 (39.5)	220 (51.2)	<0.001
Sedentary (%)	1580 (54.5)	290 (67.4)	<0.001

Age, sexe (femmes), surpoids, sédentarité, vivant seul(e)

Neurobiologie du cycle veille-sommeil



Neurobiologie du cycle veille-sommeil



Eveil: dopamine (Subst. nigra), NA (L. coeruleus), sérotonine (raphe), histamine (N. tubéro-mamill.)

Sommeil non-REM: GABA (hypothalamus antérieur)

Sommeil REM: Glutamate (N. sublatéro-dorsal), Ac.-choline (tegmentum)

Régulateur: Oréxine-hypocrétine (hypothalamus latéral)

Traitement

1. **Traitements pharmacologiques**
« Traitement symptomatique »
2. **Thérapie cognitivo-comportementale**
« Traitement curatif »

Les traitements pharmacologiques de l'insomnie

- Benzodiazépines
- Agonistes GABA_A non benzodiazépiniques: « Z drugs »
- Antidépresseurs
- Autres
 - Antihistaminiques
 - Neuroleptiques
 - Distraneurin[®], Chloraldurat[®], Seroquel[®],...
- Mélatonine
- Phytothérapie
- Cannabis
- Daridorexant : Antagoniste récepteur orexine



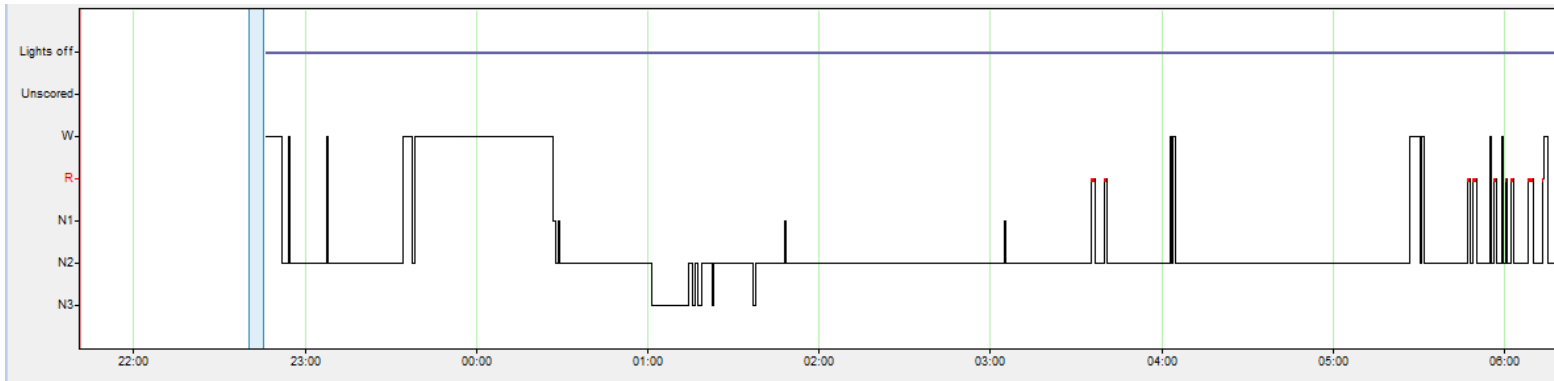
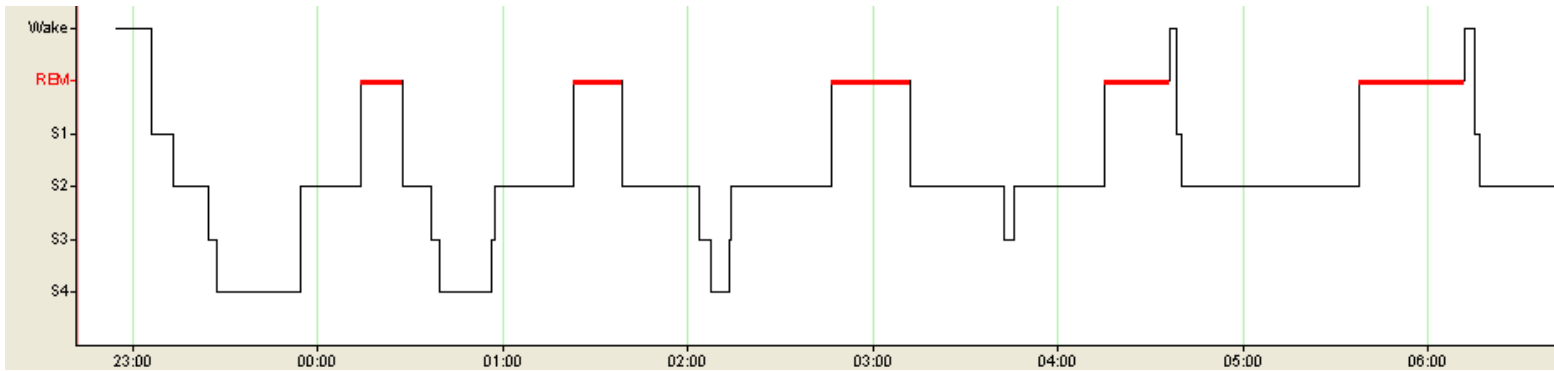
Les benzodiazépines: 'sunglasses for the soul'

- Introduction dans les **1960s**: médicaments les plus prescrits pour **anxiété et insomnie**
- Utilisation de benzodiazépines augmente avec l'âge
- Femmes : hommes **2 : 1**
- Augmente l'activité du neurotransmetteur inhibiteur **GABA**
 - par liaison à des sites spécifiques (récepteurs α) dans la membrane du complexe récepteur GABA_A-benzodiazépine
- **Effets**
 - Hypnotique
 - Anxiolytique
 - Antiépileptique
 - Myorelaxant
 - Amnésiant



Les benzodiazépines

- Diminution latence d'endormissement 10–30 min
- Diminution des éveils persomniatiques x 1
- Augmentation du temps total de sommeil 15–60 min
- Suppression du sommeil lent profond
- Diminution du sommeil paradoxal (transitoire)



Source: CIRS

Les benzodiazépines

- Effets cognitifs
- Aggravation du syndrome d'apnées
- Risque de chutes
- Interaction avec alcool
- Risque de dépendance
- Phénomène de sevrage/insomnie de rebond (si $\frac{1}{2}$ vie très courte)
- Effets résiduels (si $\frac{1}{2}$ vie longue)

- Traitement à **long terme** induit une **tolérance**:
 - Leur efficacité à long terme dans le traitement de l'insomnie n'a jamais été démontré



RISK FACTORS FOR HIP FRACTURE IN WHITE WOMEN

STEVEN R. CUMMINGS, M.D., MICHAEL C. NEVITT, PH.D., WARREN S. BROWNER, M.D., M.P.H.,
KATIE STONE, M.A., KATHLEEN M. FOX, PH.D., KRISTINE E. ENSRUD, M.D., M.P.H., JANE CAULEY, DR.P.H.,
DENNIS BLACK, PH.D., AND THOMAS M. VOGT, M.D., M.P.H., FOR THE STUDY OF OSTEOPOROTIC FRACTURES
RESEARCH GROUP*

Conclusions. Women with multiple risk factors and low bone density have an especially high risk of hip fracture. Maintaining body weight, walking for exercise, avoiding long-acting benzodiazepines, minimizing caffeine intake, and treating impaired visual function are among the steps that may decrease the risk. (N Engl J Med 1995; 332:767-73.)

Table 2. Multivariable Models of Risk Factors for Hip Fracture with and without Adjustment for Fractures and Calcaneal Bone Density among 9516 White Women.

MEASUREMENT (COMPARISON OR UNIT)*	RELATIVE RISK (95% CONFIDENCE INTERVAL)	
	BASE MODEL†	ADD FRACTURES AND BONE DENSITY
Age (per 5 yr)	1.5 (1.3–1.7)	1.4 (1.2–1.6)
History of maternal hip fracture (vs. none)	2.0 (1.4–2.9)	1.8 (1.2–2.7)
Increase in weight since age 25 (per 20%)	0.6 (0.5–0.7)	0.8 (0.6–0.9)
Height at age 25 (per 6 cm)	1.2 (1.1–1.4)	1.3 (1.1–1.5)
Self-rated health (per 1-point decrease)‡	1.7 (1.3–2.2)	1.6 (1.2–2.1)
Previous hyperthyroidism (vs. none)	1.8 (1.2–2.6)	1.7 (1.2–2.5)
Current use of long-acting benzodiazepines (vs. no current use)	1.6 (1.1–2.4)	1.6 (1.1–2.4)

Sophie Billioti de Gage *PhD student*^{1,2}, Bernard Bégaud *professor*^{1,2,3}, Fabienne Bazin *researcher*^{1,2},
 Hélène Verdoux *professor*^{1,2,4}, Jean-François Dartigues *professor*^{1,5,3}, Karine Pérès *researcher*^{1,5},
 Tobias Kurth *director of research*^{1,6,7}, Antoine Pariente *associate professor*^{1,2,3}

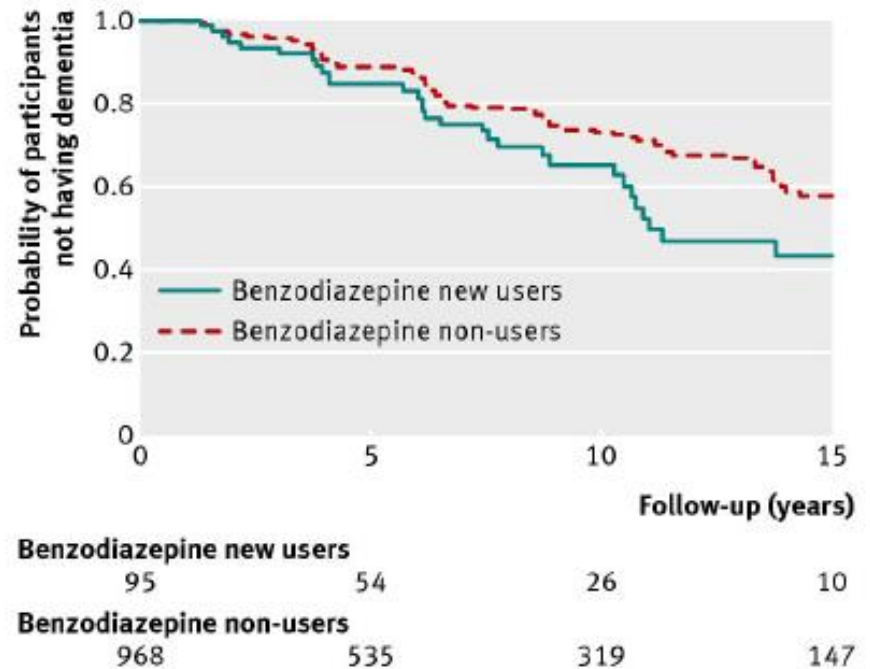
Table 2 | Association between new use of benzodiazepine with incident dementia in PAQUID study. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

	Incident dementia (n=253)	No dementia during follow-up (n=610)	Hazard ratio (95%CI)
Analysis adjusted for age*			
Benzodiazepine non-users	223 (88)	745 (92.0)	1.00
Benzodiazepine new users	30 (12)	65 (8.0)	1.59 (1.39 to 2.34)
Main analysis†	(n=240)	(n=766)	
Benzodiazepine non-users	211 (88)	708 (92.4)	1.00
Benzodiazepine new users	29 (12)	58 (7.6)	1.60 (1.38 to 2.38)
Complementary analysis‡	(n=231)	(n=752)	
Benzodiazepine non-users	203 (88)	695 (92.4)	1.00
Benzodiazepine new users	28 (12)	57 (7.6)	1.62 (1.38 to 2.43)

*At baseline (T₀).

†Adjusted for age, sex, schooling duration, singleness, wine consumption, use of antihypertensive drugs, use of antidiabetic agents, use of statins, use of platelet inhibitors or oral anticoagulants, and mini-mental state examination evolution between inclusion (T₀) and three year follow-up visit (T₃).

‡Adjusted for significant depressive symptoms according Center for Epidemiologic Studies depression scale (score ≥17 for men; ≥23 for women) at baseline (T₀).



Increased risk of dementia (multivariable adjusted hazard ratio 1.60, 95% confidence interval 1.08 to 2.38)

Durée d'action

- Valium
- Loramet, Noctamid
- Seresta, Anxiolit
- Normison
- Tranxilium
- Temesta
- Dalmadorm
- Mogadon
- Rivotril
- Rohypnol
- Demetrin
- Lexotanil
- Solatran
- Halcion
- Xanax
- Dormicum
- Longue
- Longue
- Moyenne
- Moyenne
- Longue
- Moyenne
- Très longue
- Très longue
- Longue
- Longue
- Longue
- Longue
- Longue
- Courte
- Moyenne
- Courte



Molécule	Spécialité	Demi-vie
Nitrazéпам	MOGADON	23 h
Flunitrazéпам	ROHYPNOL	19 h
Lormétazéпам	NOCTAMID	10 h
Témazéпам	NORMISON	8-10 h
Triazolam	HALCION	3 h

* La **demi-vie** est le temps mis par une substance pour perdre la moitié de son activité pharmacologique

* En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies

Table II. Placebo-controlled effects of benzodiazepine hypnotics on lateral position control compared with the effects of different blood alcohol concentrations. The primary parameter is the standard deviation of lateral position (SDLP), indicating the degree of weaving or course keeping, as measured in a standardised road driving test (100km). Changes in SDLP from placebo have been compared with data from a separate calibration study measuring the effects of different blood alcohol concentrations on SDLP. The individuals involved in the studies were patients with insomnia. Testing occurred during the day after the second nocturnal dose.

Drug	Dose (mg)	Time of testing	Blood alcohol concentration (g/L)			
			≤0.5	0.5-0.8	0.8-1	≥1
Nitrazepam ^[35] Mogadon	5	am	○			
		pm	○			
Lormetazepam (capsule) ^[36] Noctamid, Loramet	1	am	○			
		pm	○			
Temazepam ^[37] Normison	20	am	○			
		pm	○			
Loprazolam ^[35] Havlane	1	am	●			
		pm	○			
Lormetazepam (capsule) ^[36] Noctamid, Loramet	2	am		●		
		pm	○			
Nitrazepam ^[37] Mogadon	10	am	○			
		pm		●		
Flunitrazepam ^[36] Rohypnol	2	am			●	
		pm		●		
Flurazepam ^[35] Dalmadorm	15	am			●	
		pm		●		
	30	am				●
Loprazolam ^[35] Havlane	2	am				●
		pm			●	

am = morning, 10-11h after drug intake; pm = afternoon, 16-17h after drug intake; ○ indicates nonsignificant change in SDLP from placebo; ● indicates significant change in SDLP from placebo.

Les benzodiazépines

Règles d'usage des benzodiazépines dans l'insomnie

- Eviter utilisation à long terme (conf consensus Bethesda <3 sem)
- Prise avant d'aller au lit
- Dose la plus faible
- Demi-vie courte/moyenne
- Sevrage progressif

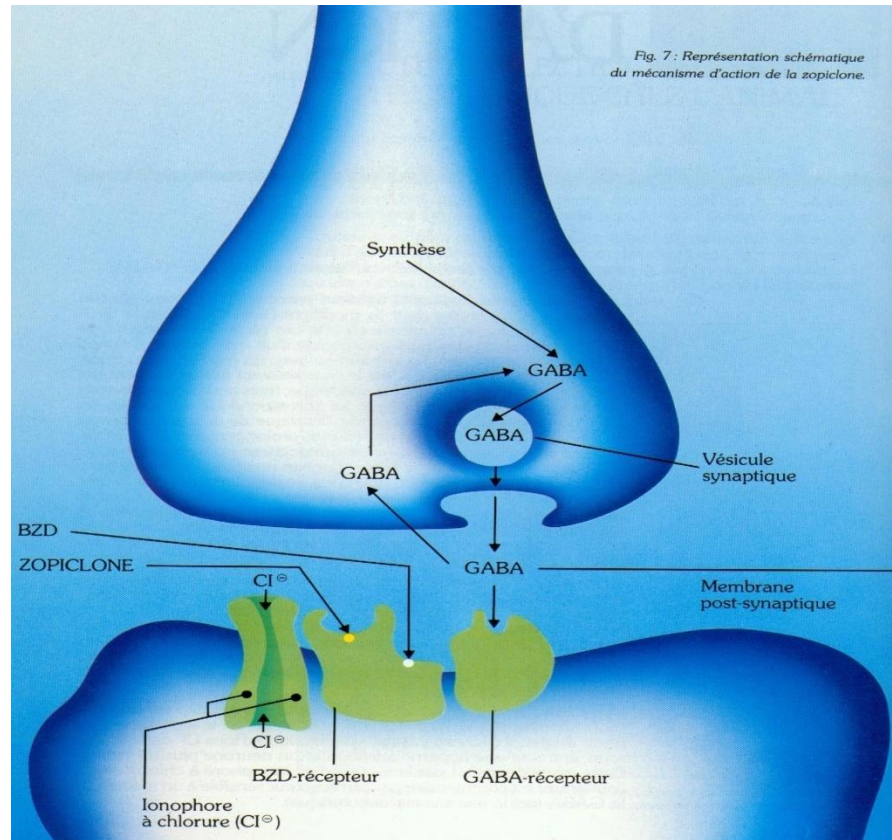


Agonistes GABA_A non benzodiazépiniques

« Z Drugs »



- Zolpidem (Stilnox[®], Zoldorm[®]), imidazopyridine
- Zolpidem Extended-Release (Stilnox CR[®]), imidazopyridine
- Zopiclone (Imovane[®]) cyclopyrrolone



Agoniste de $GABA_A$, avec affinité sélective pour le récepteur de la benzodiazépine $\omega 1$ / sous-unité $\alpha 1$

Posologie, modalités de prescription

Zolpidem

- Stilnox®, Zoldorm® cpr pell 10 mg (sécables)
- Zolpidem soluble 10 mg

Zolpidem Extended-Release

- Stilnox CR cpr ret 6,25 mg et 12,5 mg

Zopiclone

- Imovane® Comprimés à 7,5 mg (sécables)

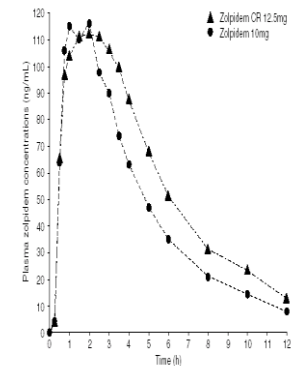


Fig. 2. Pharmacokinetics of zolpidem controlled-release (CR) versus original zolpidem.¹⁸ Mean plasma zolpidem concentrations over time following a single oral dose of zolpidem CR 12.5mg or original zolpidem 10mg are shown (adapted from Wehring et al.¹⁸ with permission from Blackwell Publishing).

Posologie, modalités de prescription

Zolpidem

- Stilnox®, Zoldorm® cpr pell 10 mg (sécables)
- Zolpidem soluble 10 mg

AFTER 8 h: 15% of women and 3% of men still had blood zolpidem levels of ≥ 50 ng/ml (NEJM, 2013)

Zolpidem Extended-Release

- Stilnox CR cpr ret 6,25 mg et 12,5 mg

AFTER 8 h: 33% of women and 25% of men still had blood zolpidem levels of ≥ 50 ng/ml

Zopiclone

- Imovane® Comprimés à 7,5 mg (sécables)

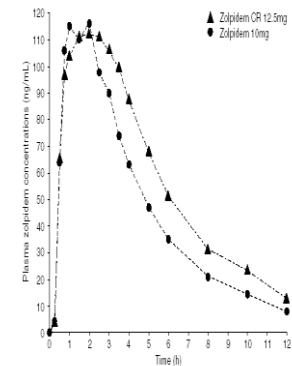


Fig. 2. Pharmacokinetics of zolpidem controlled-release (CR) versus original zolpidem. Mean plasma zolpidem concentrations over time following a single oral dose of zolpidem CR 12.5mg or original zolpidem 10mg are shown (adapted from Wehling et al.,¹⁰ with permission from Blackwell Publishing).

Agonistes GABA_A non benzodiazépiniques

- Plus faible effet :
 - myorelaxant
 - anticonvulsivant
 - anxiolytique
- Profil **plus sur** que les BZD
 - Respect de l'architecture du sommeil
 - Pas d'aggravation des apnées
 - Pas de rebond: régime « au besoin »
 - Moins de risque de dépendance
 - Pas d'augmentation du risque de chutes
 - Moins d'effets adverses cognitifs

Agonistes GABA_A non benzodiazépiniques

- Plus faible effet :
 - myorelaxant
 - anticonvulsivant
 - anxiolytique
- Profil **plus sur** que les BZD
 - Respect de l'architecture du sommeil
 - Pas d'aggravation des apnées
 - Pas de rebond: régime « au besoin »
 - Moins de risque de dépendance
 - Pas d'augmentation du risque de chutes
 - Moins d'effets aderses cognitifs

• Efficacité à long terme??

Antidépresseurs

- Si composante **dépressive**
 - L'insomnie du matin répond bien à tous les types d'antidépresseurs
 - L'insomnie d'endormissement/maintien: AD sédatifs
- **Suppression du sommeil paradoxal**, corrélée à la réponse thérapeutique (exception: Trazodone, mirtazapine)
- **Effets indésirables:**
 - Effets anticholinergiques
 - Cardiovasculaires
 - Aggravation des jambes sans repos !!!

Antidépresseurs

- **Tricycliques:** amitriptyline, trimipramine, doxépine
 - Augmentent la continuité du sommeil avec ou sans augmentation du SWS
- **SSRIs:** inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
 - Présentent généralement des effets « éveillants »
- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline:** venlafaxine
 - Altère la continuité du sommeil
- **Tétracycliques:** miansérine, mirtazapine
 - Améliorent la continuité du sommeil et augmentent le sommeil profond
- **Autres:** trazodone
 - Améliore la continuité du sommeil et augmente le sommeil profond

Posologie, modalités de prescription

- **Trazodone Trittico®:**
 - Commencer par 25 mg, et augmenter progressivement, max 150 mg (Trittico Retard®)
- **Mirtazapine Remeron®:**
 - Commencer par 15 mg, et augmenter si nécessaire à 30 mg
 - CAVE: Effet stimulant à doses supérieures, prise de poids !
- **Miansérine Tolvon®:**
 - Posologie initiale 30 mg, augmenter si nécessaire à 60 mg
- **Amitriptyline Saroten®:**
 - Commencer par 10 mg, puis 20 mg, puis 25 mg
- **Irimipramine Surmontil®:**
 - 5 gouttes, puis augmenter progressivement
- **Doxépine Siquan®:**
 - Commencer 10 mg, puis 20 mg, puis 25 mg

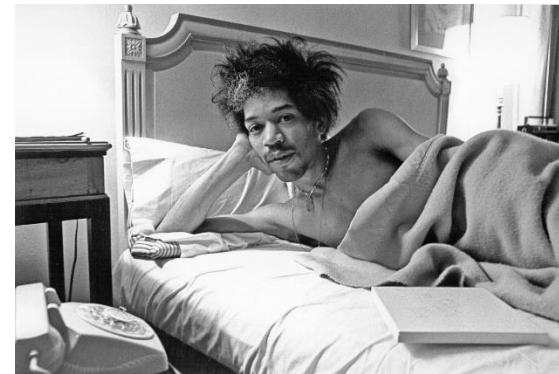


Antihistaminiques

- Antagonistes récepteur H1 de première génération

Hydroxyzine (**Atarax**®),
Chlorhydrate de diphénhydramine (**Benocten**®), succinate de doxylamine (**Sanalepsi**® N)

- Développement rapide de tolérance
- Sédation +++
- Somnolence diurne excessive et diminution des performances: effet résiduel +++



Vesparax®: brallobarbital; sécobarbital; hydroxyzine (**Atarax**®)

Antipsychotiques

- Largactil, Chloracin
- Taractan, Truxal
- Entumine
- Leronex
- Fluanxol
- Haldol
- Nozinam
- Zyprexa
- Neuleptil
- Orap
- Dipipéron
- Piportil
- Prazine
- Risperdal

- Moins efficaces que d'autres hypnotiques
- Moins bon profil de sécurité
- Effets extrapyramidaux +++
- Risque d'akathisie, dyskinésies tardives,...
- Effets résiduels +++

Autres...

- **Clomethiazole, Distraneurin[®]**

- Structure apparenté (chimiquement!) à la Vit B1
- Action probable GABA_A
- Mécanisme d'action proche des barbituriques traditionnels
- Risque de tolérance et dépendance
- Sevrage, si arrêt brusque

- **Hydrate de Chloral, Chloraldurat[®], Nervifène[®]**

- Effet (préssumé) anticholinergique
- Effet mutagène/cancérigène chez l'animal: CI en France

- **Quetiapine, Seroquel[®]**

- Antipsychotique atypique (ANTI –Dopa, sérotonine, choline, histamine)
- Risque d'akathisie, dyskinésies tardives,...



EXCLUSIVE DETAILS



Getty

Mélatonine

- La mélatonine administrée de façon exogène a des propriétés **chronobiologiques**
 - Synchroniseur endogène capable de renforcer les rythmes circadiens
- La mélatonine a en outre un (faible) effet **soporifique**
 - Donné plusieurs heures avant son pic endogène la nuit, améliore le temps de sommeil dans le **décalage de phase**
 - Ajuste le cycle veille-sommeil à 24 heures chez les **aveugles**
 - Atténue le **jet lag**: cinq fuseaux horaires ou plus, particulièrement vers l'est
 - Améliore le sommeil chez les **travailleurs de nuit** qui tentent de dormir pendant la journée
 - Traitement de **l'insomnie liée à l'âge** chez les personnes âgées

Mélatonine

- MÉLATONINE à libération immédiate:

- Préparation en pharmacie (De 0,5 à 5 mg >> **3 mg**)
- 3-4h avant coucher
- Non remboursée (+/- 30 CHF x mois)



Mélatonine

- MÉLATONINE à libération immédiate:

- Préparation en pharmacie (De 0,5 à 5 mg >> **3 mg**)
- 3-4h avant coucher
- Non remboursée (+/- 30 CHF x mois)

- CIRCADIN® cpr ret 2 mg (Neurim)

- 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas
- Cette posologie peut être maintenue pendant trois semaines
- Individuellement traitement peut être poursuivi jusqu'à 13 semaines (3 mois)
- Traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des **patients de 55 ans ou plus**
- "Catégorie de remb." = Produit "hors liste" 37.75 CHF

- SLENYTO® cpr ret 1 et 5 mg (Neurim)

- La dose initiale recommandée est de 2 mg. En cas de réponse insuffisante, la dose doit être augmentée à 5 mg. La dose maximale est de 10 mg.
- Des données sont disponibles pour un traitement d'une durée allant jusqu'à 2 ans. Le patient doit être surveillé à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois) afin de vérifier que Slenyto est toujours le traitement le plus approprié.
- Slenyto est indiqué pour le traitement de troubles du sommeil (insomnie) chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un **trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis**

Mélatonine chez l'enfant

+ Prescription de la mélatonine LI vs. LP chez l'enfant

Mélatonine à libération immédiate

- Effet chronohypnotique / chronobiotique
- Effet soporifique

➔ Indications: (S)RPS isolé ou comorbide

- **0.5 mg**, 4-6 h avant le coucher pour un effet maximal d'avance de phase (=effet chronobiotique)
- **1-2 mg**, au coucher pour un effet combiné chronobiotique et soporifique
- Attention: considérée comme complément alimentaire si dosage < 2 mg, donc en vente libre en pharmacie - hétérogénéité ++ des produits et dosages*
- **A prescrire en préparation magistrale** (sous forme de liquide, en gélule) – pas de remboursement

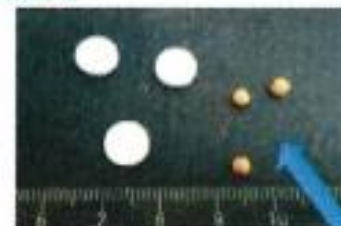
*Erlund LAE, Soeana PK. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):275-281.

Mélatonine à libération prolongée

- Substitution

➔ Indications: TSA ou SMS car déficit de sécrétion nocturne

- **2 ou 5 ou 10 mg**



AMM: Personne âgée >55 ans avec insomnie
Pas de remboursement



AMM: Enfants avec TSA / SMS 2-18 ans
Remboursement

Mélatonine

- Bien toléré
 - Élévation de la pression artérielle
 - Céphalées
 - Vertiges
 - Nausée
 - Somnolence
- Manque d'études à long terme
- On sait peu de choses sur les interactions médicamenteuses possibles

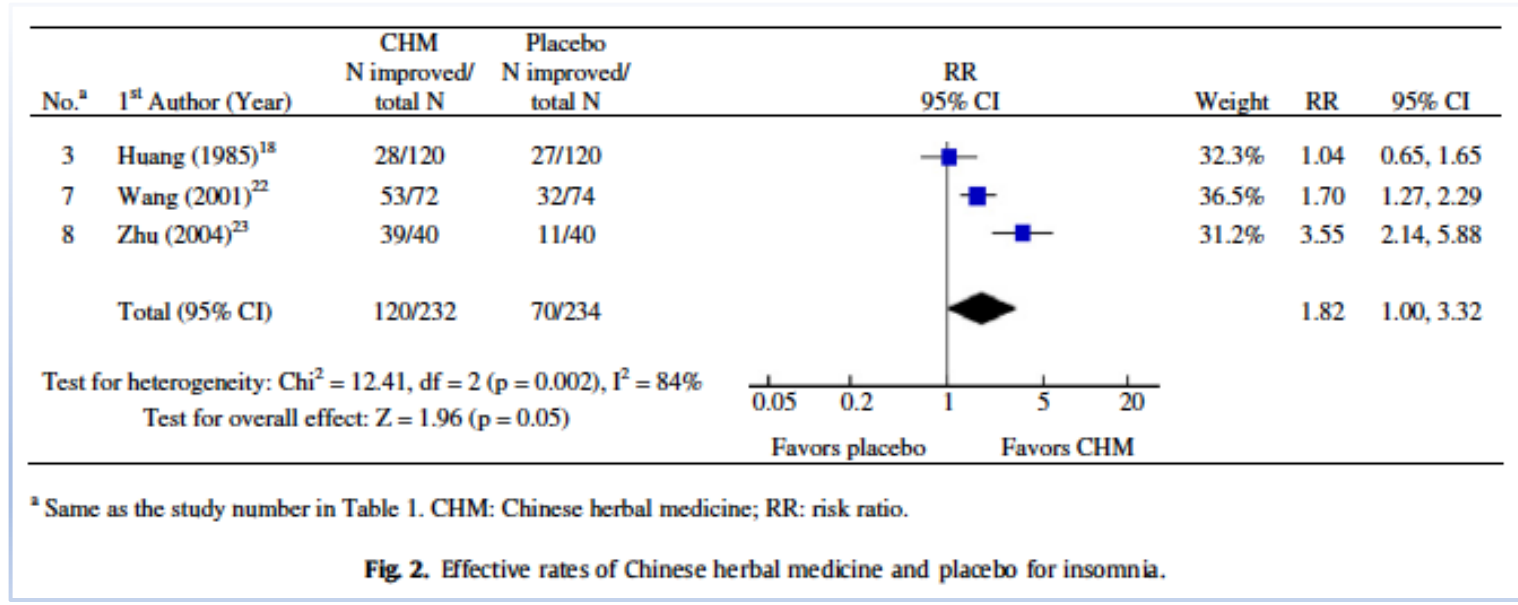
Phytothérapie

- Certaines plantes telles que la **valériane**, la **passiflore**, la **fleur d'aubépine** ou la **verveine** peuvent favoriser l'endormissement par leurs effets relaxants

- Four distinct orally administered herbal monopreparations were identified:
 - **Valerian**
 - **Chamomile**
 - **Kava** (kawa, kava-kava)
 - **Wuling** (a traditional Chinese medicine consisting of Wuling mycelia of *Xylaria nigripes* (Kl.) Sacc, a rare type of fungus)
- Il n'y avait **aucune différence** statistiquement significative entre les médicaments à base de plantes et le placebo, pour aucune des treize mesures d'efficacité clinique étudiées

Chinese herbal medicine for insomnia: A systematic review of randomized controlled trials

Wing-Fai Yeung^a, Ka-Fai Chung^{a,*}, Maggie Man-Ki Poon^a, Fiona Yan-Yee Ho^a, Shi-Ping Zhang^b, Zhang-Jin Zhang^c, Eric Tat-Chi Ziea^d, Vivian Taam Wong^d



- The most frequently used herbal formulas for insomnia were [Gui Pi Tang](#), [Xue Fu Zhu Yu Tang](#), and [Dan Zhi Xiao Yao San](#) and the most frequently used single herb were [Suan Zao Ren](#) (*Z. jujuba*), [Ye Jiao Teng](#) (*P. multiflorum*), and [Fu Ling](#) (*P. cocos*)
- **Methodological** quality of the reviewed studies was poor
 - **Double-blind** placebo controlled design was rarely used

The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies

Peter J. Gates*, Lucy Albertella, Jan Copeland

National Cannabis Prevention and Information Centre, UNSW Medicine, Australia



- Le cannabis est la drogue illicite la plus fréquemment utilisée dans le monde et on estime qu'il est utilisé par environ 4,5% de la population mondiale
- Les deux principaux composants actifs du cannabis sont le tétrahydrocannabidiol (THC) et le cannabidiol (CBD)... parmi au moins 60 autres
- Il y a eu peu d'études spécifiquement axées sur la relation entre la consommation de cannabis et le sommeil

The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies

Peter J. Gates*, Lucy Albertella, Jan Copeland

National Cannabis Prevention and Information Centre, UNSW Medicine, Australia



- **THC:**
 - Bénéfice sur le sommeil à court terme
 - Administration chronique >> accoutumance
 - Somnolence diurne
 - Retard de la latence du sommeil
 - Altérations de l'humeur et de la mémoire
- **Faibles doses de CBD:**
 - Stimulant
- **Dose moyennes et élevées CBD:**
 - Sédation
 - Augmentation du sommeil total
- **THC/CBD (Sativex®):**
 - Amélioration du sommeil chez les patients souffrant de douleurs chroniques

Cannabis: Conclusions

- Le cannabis n'est généralement **pas bénéfique** pour le sommeil, sauf le cannabis médicinal chez des patients qui présentent des co-morbidités (douleur, spasticité, ...)

QUVIVIQ® (daridorexant)



Daridorexant

- **Daridorexant**, un antagoniste des récepteurs de l'orexine (des récepteurs de l'orexine 1 et de l'orexine 2)
 - Ce mode d'action est proche d'autres molécules (**suvorexant**, **lemborexant**) qui sont disponibles aux États-Unis, au Japon et en Australie
- Le daridorexant améliore le sommeil en inhibant l'**orexine**, un système promoteur de l'éveil, plutôt qu'en induisant une sédation globale
- Environ 80 % du daridorexant est éliminé au cours des **8 premières heures d'administration** et il n'y a pas d'accumulation significative après administration répétée

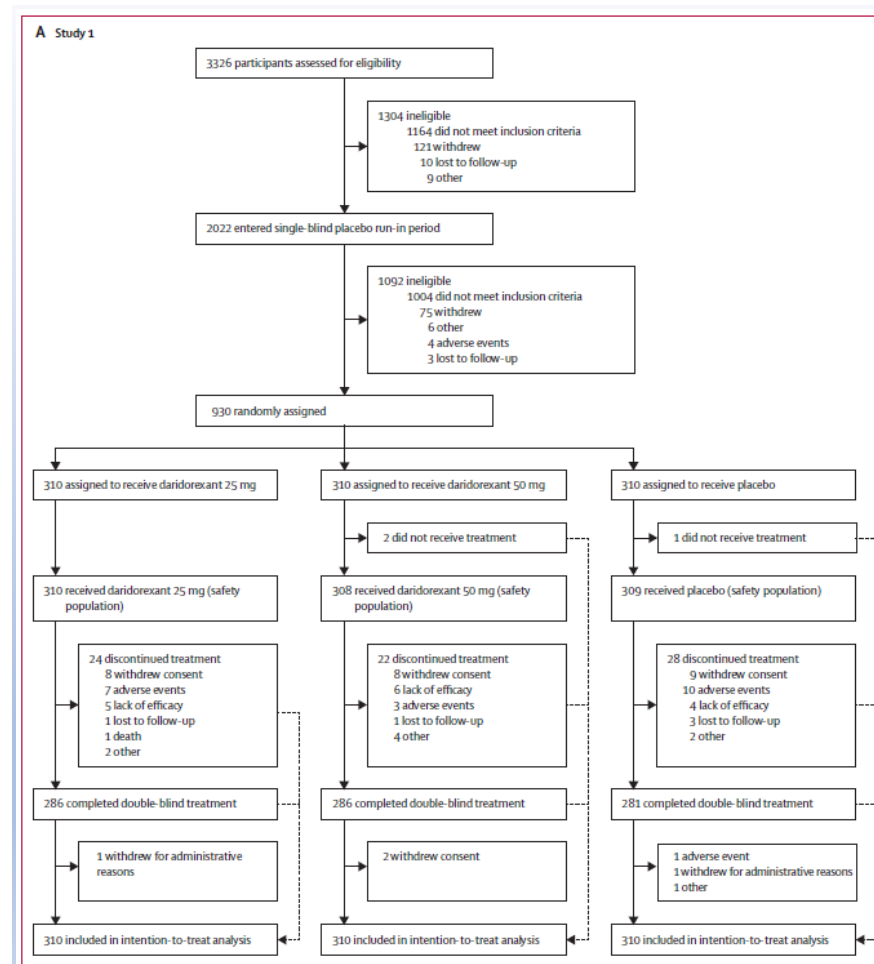
Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials

Emmanuel Mignot, David Mayleben, Ingo Fietze, Damien Leger, Gary Zammit, Claudio LA Bassetti, Scott Pain, Dalma Seboek Kinter, Thomas Roth, on behalf of the investigators*

- 2 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials at 156 sites in 18 countries
- Adults (aged ≥ 18 years) with insomnia disorder were randomly assigned (1:1:1) to receive every evening for 3 months :
- **Study 1:** 930 participants were randomly assigned to receive daridorexant 50 mg (n=310), daridorexant 25 mg (n=310), or placebo (n=310)
- **Study 2:** 924 participants were randomly assigned to receive daridorexant 25 mg (n=309), daridorexant 10 mg (n=307), or placebo (n=308)
- Polysomnography: at baseline, months 1 and 3
- Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ)
- Screening period (7–18 days), a single-blind placebo run-in period (13–24 days), a double-blind treatment period (3 months), and a single-blind placebo run-out period (7 days), followed by either a safety follow-up period (23 days) or participation in a 9-month placebo-controlled extension trial

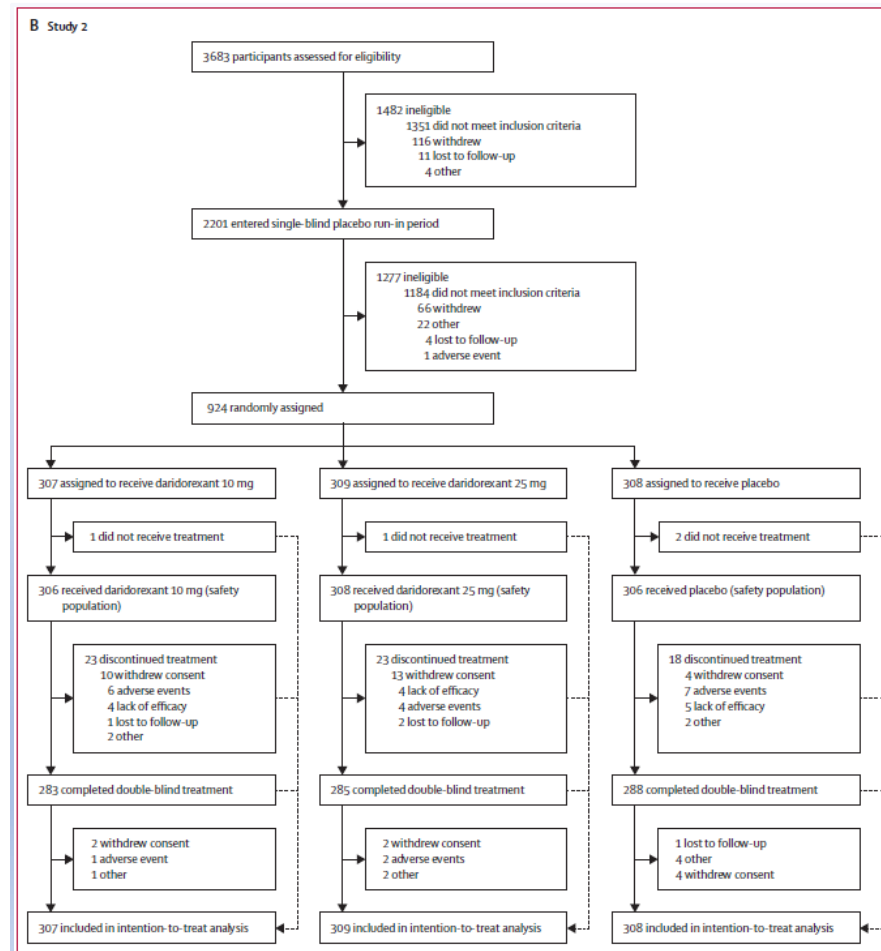
Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials

Emmanuel Mignot, David Mayleben, Ingo Fietze, Damien Leger, Gary Zammit, Claudio LA Bassetti, Scott Pain, Dalma Seboek Kinter, Thomas Roth, on behalf of the investigators*



Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials

Emmanuel Mignot, David Mayleben, Ingo Fietze, Damien Leger, Gary Zammit, Claudio LA Bassetti, Scott Pain, Dalma Seboek Kinter, Thomas Roth, on behalf of the investigators*



Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials

Articles

Emmanuel Mignot, David Mayleben, Ingo Fietze, Damien Leger, Gary Zammit, Claudio LA Bassetti, Scott Pain, Dalma Seboek Kinter, Thomas Roth, on behalf of the investigators*

	STUDY 2				STUDY 1			
	10 MG		25 MG		25 MG		50 MG	
	1 MOIS	3 MOIS	1 MOIS	3 MOIS	1 MOIS	3 MOIS	1 MOIS	3 MOIS
WASO	NS	NS	-12 min	-10 min	-12 min	-12 min	-23 min	-18 min
LPS	NS	NS	NS	NS	-8 min	-8 min	-11 min	-12 min
TSTself	NS	NS	+16 min	+19 min	+12 min	+10 min	+22 min	+20 min
Sleepiness (IDSIQ)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-1.8	-1.9
Mood/alert							+	+
ISI <10 *		33% (vs 23% placebo)		33% (vs 23% placebo)		34% (vs 25% placebo)		35% (vs 25% placebo)

*Daridorexant out-performed placebo by less than 2 points on the ISI in both reported trials

	Study 1			Study 2		
	Daridorexant 50 mg (n=308)	Daridorexant 25 mg (n=310)	Placebo (n=309)	Daridorexant 25 mg (n=308)	Daridorexant 10 mg (n=306)	Placebo (n=306)
Participants with ≥ 1 adverse event*	116 (38%)	117 (38%)	105 (34%)	121 (39%)	117 (38%)	100 (33%)
Adverse events* leading to treatment discontinuation	3 (1%)	7 (2%)	10 (3%)	4 (1%)	6 (2%)	7 (2%)
Participants with ≥ 1 serious adverse event	3 (1%)	2 (1%)	7 (2%)	3 (1%)	3 (1%)	4 (1%)
Participants with adverse event* ($\geq 2\%$ in any group)						
Nasopharyngitis	20 (6%)	21 (7%)	20 (6%)	13 (4%)	32 (10%)	16 (5%)
Headache	19 (6%)	16 (5%)	12 (4%)	15 (5%)	12 (4%)	11 (4%)
Accidental overdose	8 (3%)	4 (1%)	5 (2%)	4 (1%)	4 (1%)	1 (<1%)
Fatigue	7 (2%)	7 (2%)	2 (1%)	11 (4%)	7 (2%)	2 (1%)
Dizziness	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)	6 (2%)	4 (1%)	4 (1%)
Nausea	7 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)	2 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
Somnolence	5 (2%)	11 (4%)	6 (2%)	10 (3%)	6 (2%)	4 (1%)
Fall	1 (<1%)	1 (<1%)	8 (3%)	3 (1%)	4 (1%)	3 (1%)
Upper respiratory tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	3 (1%)	5 (2%)	6 (2%)
Adjudicated adverse events†						
Excessive daytime sleepiness	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Sleep paralysis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	0
Hallucinations	0	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0
Suicidal ideation or self-injury‡	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Data are n (%). The safety analysis population included all participants who received at least one dose of double-blind treatment. *Adverse events that occurred during the double-blind treatment period in the safety population are included in the table and presented with their preferred terms. †Adjudicated adverse events were reported during the double-blind treatment up to 30 days after the end of treatment or date of enrolment into the extension trial and were adjudicated blindly by an independent safety board. ‡Adjudicated adverse events belonging to the category suicidal ideation or self-injury (preferred term: suicidal ideation) were reported in two participants, one in each daridorexant group in study 2; both patients had pre-existing medical conditions (paranoid schizophrenia or depression) and the independent safety board adjudicated both adverse events as potentially related to trial treatment.

Table 3: Adverse events in the safety analysis population (n=1847)

No participants reported cataplexy

No withdrawal symptoms were observed during the placebo run-out period

Absence of rebound insomnia



Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis

Annemieke van Straten^{a,*}, Tanja van der Zweerde^a, Annet Kleiboer^a, Pim Cuijpers^a, Charles M. Morin^b, Jaap Lancee^c



Practice points

- Cognitive behavioral treatment for insomnia is effective with large overall effects on insomnia severity, sleep efficiency, wake after sleep onset, and sleep onset latency. The magnitude of these effects is in line with psychological treatments for other disorders.
- The smallest effects of cognitive behavioral treatment for insomnia are found for total sleep time.
- Face-to-face treatments and treatments of at least four sessions seem to be more effective than self-help interventions or face-to-face interventions with fewer sessions.

70 à 80 % de patients répondeurs, 40 à 50 % de rémission¹⁻³

Programme du traitement

- 1- Changer les mauvaises habitudes
- 2- Reconsidérer les attentes et réviser les fausses croyances
- 3- Gérer le stress du quotidien
- 4- Apprendre à s'endormir
- 5- Respecter une bonne hygiène de sommeil



Objectifs de l'aspect comportemental de la TCC-I

• Contrôle du stimulus ¹:

- Réserver le lit et la chambre uniquement au sommeil (conditionnement)

• Méthode de Restriction du temps passé au lit ²:

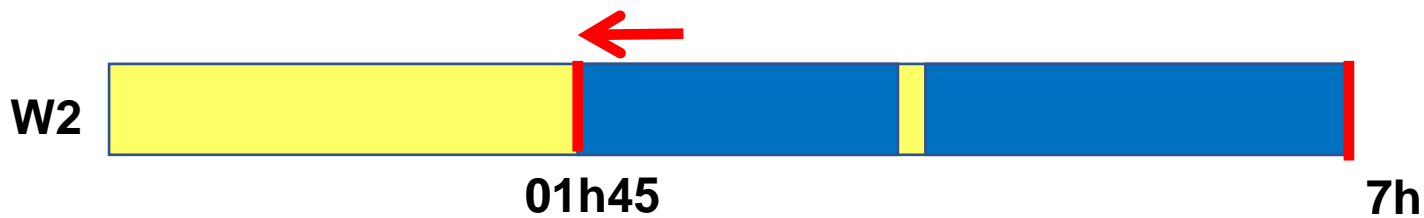
- Limiter le temps passé au lit, à la durée réelle du sommeil (homéostasie)

¹ Bootzin, 1972, ² Spielman, 1987

Restriction du sommeil: principes



W1 : SE>85% => +15min



Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia

A Randomized Controlled Trial

Charles M. Morin, PhD

Annie Vallières, PhD

Bernard Guay, MD

Hans Ivers, PhD

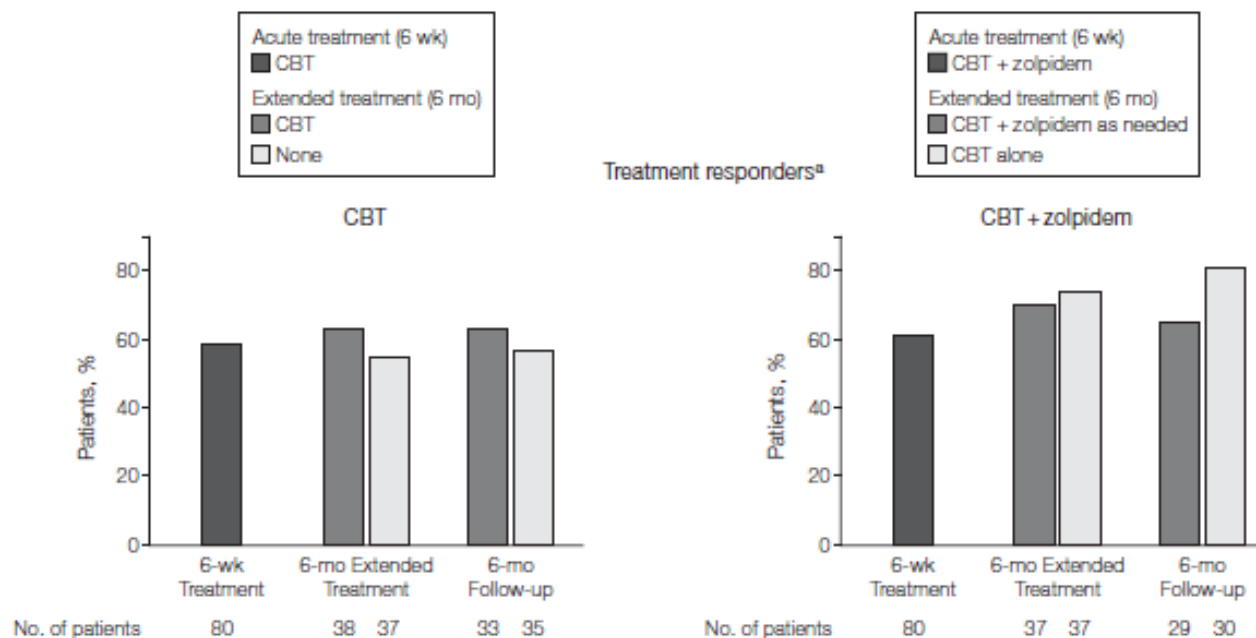
Josée Savard, PhD

Chantal Mérette, PhD

Célyne Bastien, PhD

Lucie Baillargeon, MD

JAMA, May 20, 2009—Vol 301, No. 19 **2005**



Take home messages

- L'insomnie est une maladie **très fréquente** en population générale: 1/3 de la population générale adulte
- Le traitement de première ligne des insomnies primaires et co-morbides est la **thérapie cognitivo-comportementale**
- En cas de besoin d'un **traitement pharmacologique**:
 - Eviter les benzodiazépines, les antihistaminiques, le clométhiazole, l'hydrate de chloral
 - Prudence avec les «Z-drugs»
 - Ne pas utiliser de neuroleptiques (sauf si comorbidité psychiatrique)
 - Privilégier les antidépresseurs sédatifs à faibles doses
 - Utiliser la mélatonine si trouble du rythme circadien
 - Mélatonine à libération prolongée chez des patients âgés, enfants/adolescents avec trouble du spectre autistique
 - Pas d'efficacité démontré de la phytothérapie et cannabis
 - Daridorexant: wait and see...

