

Traitement de l'insomnie, par quoi commencer?

CAROLE GRANDJEAN^a, Dre SÉVERINE CRETTOLE WAVRE^a, Dr NICOLAS ANSERMOT^a,
Dr FREDERIK VANDENBERGHE^a, GUIBET SIBAILLY^a et Pr CHIN-BIN EAP^{a,b,c,d}

Rev Med Suisse 2021; 17: 890-7

Face à une plainte d'insomnie, plusieurs points sont à prendre en compte avant d'envisager un traitement spécifique, notamment l'optimisation de la prise en charge des comorbidités somatiques et psychiatriques pouvant péjorer le sommeil et la revue de la prise de substances et médicaments le perturbant. Les recommandations sur l'insomnie classent les options thérapeutiques selon la qualité des études à disposition. Elles s'accordent toutes à recommander la thérapie cognitivo-comportementale spécifique pour l'insomnie en première intention. Un traitement pharmacologique ne devrait être envisagé qu'en cas d'échec de cette thérapie. Nous proposons alors de débiter avec les molécules présentant le meilleur profil de sécurité avant de passer, si nécessaire, à celles ayant mieux démontré leur efficacité mais comportant un plus grand risque d'effets secondaires.

Treatment of insomnia, with what to start?

Confronted with a complaint of insomnia, several points must be considered before prescribing a specific treatment. In particular, it is necessary to optimize the management of somatic and psychiatric comorbidities that can affect sleep and to review the intake of sleep-disrupting substances and drugs.

The current guidelines for insomnia rank treatment options based on the quality of the evidence. They all agree to recommend cognitive behavioural therapy for insomnia as first-line treatment. Pharmacological treatment should only be considered if this therapy fails. We then propose to start with the drugs presenting the best safety profile before prescribing, if necessary, those having better effectiveness evidence but carrying a greater risk of side effects.

INTRODUCTION

L'insomnie est une plainte fréquente tant en médecine somatique qu'en médecine psychiatrique. Les recommandations existantes ont été passées en revue afin de dresser un bref état des lieux des avantages et inconvénients des traitements recommandés. Nous proposons une stratégie de prise en charge pratique visant avant tout à minimiser l'introduction d'effets iatrogènes.

^aPharmacien-ne-s et pharmacologues cliniques, Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV et Université de Lausanne, Site de Céry, 1008 Prilly, ^bPharmacologue clinique, Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cSection des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^dInstitut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, Université de Lausanne, 1011 Lausanne
carole.grandjean@chuv.ch | severine.crettolle-wavre@chuv.ch
nicolas.ansermot@chuv.ch | frederik.vandenberghe@chuv.ch
guibet.sibailly@chuv.ch | chin.eap@chuv.ch

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Selon l'International Classification of Diseases 11th Revision, l'insomnie se définit ainsi:¹

- Difficultés persistant avec l'initiation du sommeil, sa durée, sa consolidation ou sa qualité, survenant malgré une opportunité et de bonnes circonstances de sommeil, et qui résultent en des difficultés de fonctionnement diurne.
- Symptômes diurnes tels que fatigue, baisse de l'humeur/irritabilité, malaise général et troubles cognitifs.
- Les troubles du sommeil en l'absence de difficultés diurnes ne sont pas considérés comme de l'insomnie à proprement parler.

En cas de troubles du sommeil liés à une pathologie somatique (douleurs, syndrome des jambes sans repos, apnées du sommeil, etc.) ou psychiatrique (troubles anxieux, dépression, etc.), la prise en charge adéquate de cette pathologie devrait améliorer le sommeil. Si nécessaire, des molécules sédatives peuvent être privilégiées parmi les traitements indiqués pour la pathologie somatique/psychiatrique tout en tenant compte du profil d'effets secondaires (par exemple, métaboliques).

La prise de substances (alcool, caféine, nicotine, drogues illégales) et/ou de médicaments perturbant le sommeil (glucocorticoïdes, méthylphénidate, opioïdes, certains antidépresseurs, etc.) (**tableau 1**) doit également être investiguée.²

TRAITEMENT DE L'INSOMNIE CHEZ L'ADULTE

Thérapie cognitivo-comportementale

Toutes les recommandations actuelles préconisent avec un haut niveau de preuves la thérapie cognitivo-comportementale spécifique pour l'insomnie (TCCi) comme traitement de première intention dans l'insomnie chronique chez l'adulte de tout âge avec ou sans comorbidités psychiatriques/somatiques.²⁻⁶ Elle pourrait même être efficace dans l'insomnie aiguë déclenchée par un événement ponctuel.⁷ Une augmentation des insomnies a par exemple été rapportée dans le cadre de la pandémie Covid-19 et, malgré que cela n'ait pas été analysé spécifiquement, la TCCi devrait aussi être privilégiée en première intention dans de telles situations.^{7,8}

La TCCi est efficace qu'elle soit pratiquée individuellement, en groupe ou encore via des plateformes digitales.³ Dans l'insomnie chronique, elle est aussi efficace que les médicaments à court terme mais plus sur le long terme,^{2,3,6} les effets bénéfiques se maintenant au-delà de la fin de la thérapie.

TABLEAU 1 Exemples de substances et médicaments pouvant perturber le sommeil et propositions de prise en charge

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; SR: Sustained Release; LA: Long Acting; MR: Modified Release; XR: Extended Release.

Troubles du sommeil	Substances/médicaments pouvant perturber le sommeil (exemples)	Propositions de prise en charge
Insomnie	Méthylphénidate	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le médicament plus tôt dans la journée et/ou • Diminuer la dose si possible cliniquement et/ou • Choisir une spécialité avec une durée d'action plus courte (p.ex. Ritaline SR ou LA ou Medikinet MR plutôt que Equasym XR et Concerta)³⁶ NB: chez certains patients présentant une hyperactivité dans la soirée, la prise de méthylphénidate peu avant le coucher pourrait avoir un effet bénéfique
	Glucocorticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le médicament plus tôt dans la journée et en une seule prise journalière si cliniquement possible et/ou • Diminuer la dose si cliniquement possible et/ou • Ajout d'un hypnotique durant le traitement (figure 1)
	Bupropion, fluoxétine	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer le médicament le matin et/ou • Ajout d'un hypnotique (figure 1), à réévaluer car l'effet perturbant le sommeil est souvent transitoire, ou • Changer d'antidépresseurs pour une molécule plus sédative (p.ex. doses antidépresseurs de trazodone ou mirtazapine ou agomélatine)
	Caféine, nicotine, alcool	<ul style="list-style-type: none"> • Éviter la caféine, la nicotine et l'alcool surtout dans les 4-6 heures avant le coucher NB: l'alcool fragmente le sommeil (surtout dans la 2 ^e partie de la nuit)
Fragmentation du sommeil et réveils nocturnes en lien avec la modification de l'architecture du sommeil et du contrôle respiratoire	Opioides en prise chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuer ou arrêter les opioïdes si cliniquement possible et/ou • Diminuer ou arrêter les comédications et substances qui péjorent l'hypoxémie durant le sommeil (p.ex. alcool, benzodiazépines, gabapentinoïdes, etc.) et/ou • Polysomnographie afin de diagnostiquer un trouble nocturne de la respiration (p.ex. apnées centrales)
Syndrome des jambes sans repos	ISRS, venlafaxine, miansérine, mirtazapine, antipsychotiques, antihistaminiques sédatifs, caféine...	<ul style="list-style-type: none"> • Exclure une origine somatique (p.ex. bilan martial) • Arrêt du médicament incriminé si cliniquement possible et • Changement de traitement par une molécule moins à risque (p.ex. trazodone ou bupropion comme antidépresseur)^{37,38}
Cauchemars	Bêtabloquants, agonistes dopaminergiques, quétiapine...	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement incriminé si cliniquement possible

L'optimisation du sommeil avec la TCCi lors d'insomnie chronique permet une amélioration des symptômes psychiatriques, du bien-être et de la qualité de vie selon un haut niveau de preuves.³

En cas d'échec, d'effet insuffisant, d'indisponibilité ou d'incapacité à suivre cette thérapie, un traitement pharmacologique pourrait alors être proposé.

Pharmacothérapies

Stratégie proposée et remarques sur l'effet placebo

L'effet placebo peut être important dans les troubles du sommeil. Par exemple, en 2015, Winkler et Rief ont analysé 32 études portant sur un total de 3969 participants et trouvé que plus de 60% de la réponse aux médicaments (benzodiazépines et analogues dans la plupart des études) était également observée avec le placebo. Ce qui était valable tant du point de vue subjectif (durée/qualité du sommeil rapportée par le sujet) qu'objectif (mesure polysomnographique).^{2,9}

Ceci parle en faveur d'une stratégie d'essai de molécules avec le moins d'effets secondaires possibles avant de passer, si nécessaire, à celles avec de meilleurs niveaux de preuves d'efficacité mais avec plus d'effets secondaires également.

Ci-dessous un résumé des principales données actuelles sur les différents traitements de l'insomnie. Le **tableau 2**

complète ce résumé par une liste non exhaustive des spécialités disponibles en Suisse pouvant être utilisées dans les troubles du sommeil ainsi que leur posologie. Quelques paramètres pharmacocinétiques et les niveaux de risque pour la conduite automobile y figurent également.

Phytothérapie

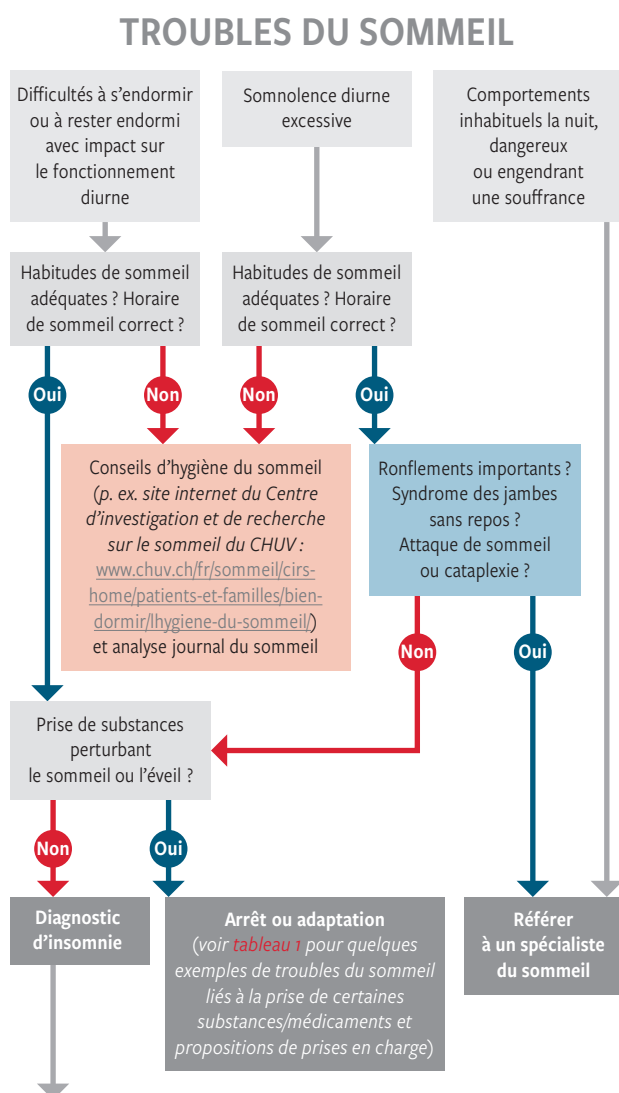
À l'heure actuelle, la valériane officinale semble être la plante pour laquelle il existe le plus d'études de qualité suffisante dans l'insomnie.¹⁰ Son efficacité semble modeste et variable, toutefois elle pourrait améliorer la qualité du sommeil sans engendrer d'effets secondaires.¹⁰⁻¹²

Mélatonine

La mélatonine a montré son efficacité, certes modeste, mais statistiquement significative, sur le délai d'endormissement, la durée du sommeil et sa qualité chez l'adulte et l'enfant sans comorbidité spécifique.^{2,13,14} Elle est particulièrement efficace dans certaines indications comme le jet-lag, les syndromes de retard de phase et hypernyctéméral,³ tout comme pour certaines catégories de patients comme ceux âgés de ≥ 55 ans (où elle a été étudiée sous forme de retard à 2 mg) et les personnes (enfants et adultes) souffrant de divers handicaps intellectuels.^{3,15}

Des doses de mélatonine très variables ont été utilisées dans les études (0,1-10 mg). La dose recommandée et la présence d'un effet dose-dépendant sont controversées. Selon certains auteurs, de faibles doses (0,1-0,5 mg), proches des concen-

FIG 1 Algorithme de prise en charge des troubles du sommeil



Algorithme de prise en charge (proposition) :

1. Thérapie cognitivo-comportementale spécifique pour l'insomnie (TCCi)
2. Valériane
3. Mélatonine
4. Trazodone à faible dose ou, si dépression associée, mirtazapine ou agomélatine ou doses antidépressives de trazodone
5. Antihistaminiques sédatifs à courte demi-vie
6. Benzodiazépines et analogues à relativement courte demi-vie (< 6 h) pour une durée la plus courte possible (≤ 4 semaines)

Recommandations générales :

- Regrouper la prise des médicaments comportant un effet sédatif le soir (si plusieurs prises par jour, mettre la plus grande dose le soir)
- Privilégier les molécules à demi-vie relativement courte afin d'éviter les effets résiduels le lendemain
- Arrêter les hypnotiques de manière graduelle, la TCCi durant la période de sevrage améliorerait le succès de la prise en charge³

trations physiologiques, suffiraient pour avoir une action de resynchronisation de l'horloge biologique, une induction et un maintien du sommeil.^{16,17} Selon le groupe d'experts de la Société française de recherche et médecine du sommeil

(SFRMS), l'effet chronobiotique serait obtenu avec de faibles doses de mélatonine (≤ 1 mg) à libération immédiate administrées 2 à 6 heures avant le coucher, alors que l'effet soporifique serait dose-dépendant et nécessiterait des doses plus élevées (2-5 mg) administrées peu avant le coucher (15-30 minutes avant) sous forme rapide ou prolongée.¹⁸ En l'absence d'études ayant comparé les formes à libération rapide avec les formes retard, une différence d'effet reste incertaine.¹⁸

Une méta-analyse de 2013 a mis en évidence que plus la durée des études était longue (plusieurs semaines par rapport à quelques jours) et plus la dose utilisée était haute (dans la fourchette 0,1-5 mg), plus l'effet était important sur le raccourcissement du délai d'endormissement et l'augmentation totale de la durée de sommeil.¹⁴

À noter que la mélatonine a le plus souvent été étudiée sur des périodes de 1 à 4 semaines.^{14,19} En l'absence de réponse immédiate, il semble donc nécessaire de faire un essai d'au moins 2 semaines avant de conclure à une inefficacité.

La mélatonine ne présenterait pas d'effets secondaires majeurs et n'induirait pas de tolérance, ce qui en fait une option sûre pour le traitement des troubles du sommeil.³

Antidépresseurs sédatifs

De manière générale, les antidépresseurs sédatifs à petite dose seraient efficaces lors de traitement à court terme de l'insomnie, mais il s'agit d'une utilisation hors indication et le traitement à long terme n'est pas recommandé, en raison d'un manque de données probantes et de possibles effets secondaires.²

Les antidépresseurs sédatifs (par exemple: mirtazapine, trazodone, agomélatine) à doses antidépressives sont à envisager lorsqu'il y a un trouble de l'humeur coexistant.³ Il faut néanmoins tenir compte des effets secondaires, comme la prise de poids sous mirtazapine et l'hypotension sous trazodone ainsi que la nécessité de suivi des tests hépatiques avec l'agomélatine.

La trazodone à faible dose (≤ 50-100 mg) a la particularité d'être l'antidépresseur sédatif qui a été le plus étudié dans l'insomnie avec ou sans comorbidités psychiatriques (notamment dépression et état de stress post-traumatique) et sur des durées relativement longues (jusqu'à 3 mois).²⁰ La grande majorité de ces études montre qu'il s'agit d'une option efficace et sûre contre l'insomnie, induite ou non par les antidépresseurs.^{19,20} À noter qu'en dessous de 150 mg/jour, la trazodone n'aurait pas d'effet antidépresseur.²¹

Contrairement à beaucoup d'antidépresseurs (la plupart des tricycliques et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) et aux benzodiazépines, la trazodone, la mirtazapine et l'agomélatine présenteraient l'avantage de peu affecter l'architecture du sommeil (notamment peu/pas d'inhibition de la phase Rapid Eye Movement (REM)).^{19,20,22,23}

L'utilisation des antidépresseurs tricycliques dans les troubles du sommeil est à proscrire au vu de leur profil d'effets secondaires, notamment anticholinergique même à faible dose, et de leur toxicité en cas de surdosage.

Antihistaminiques sédatifs

Les antihistaminiques ont un rôle limité dans le traitement de l'insomnie car leur efficacité et leur sécurité ont été très peu étudiées.² Ils présentent des effets anticholinergiques non souhaités, exposent à un risque d'effets résiduels le lendemain (notamment ceux avec une longue demi-vie comme l'hydroxyzine) et induisent une tolérance.³ La diphenhydramine et la doxylamine ont l'avantage d'avoir une demi-vie plus courte que l'hydroxyzine (**tableau 2**).^{3,21,24,25}

Benzodiazépines et analogues

Les benzodiazépines et analogues (zolpidem et zopiclone en Suisse, aussi appelés Z-drugs) sont officiellement indiqués dans l'insomnie et se sont montrés efficaces avec un haut niveau de preuves.^{3,19} Ces molécules exposent toutefois à de nombreux effets secondaires/risques (abus, tolérance, insomnie de rebond, troubles cognitifs, accident de voiture, chutes...) et ne devraient être utilisées que sur une courte durée (maximum 4 semaines).^{2,5,19} Des molécules à relativement courte demi-vie (< 6 heures) devraient en outre être privilégiées afin de diminuer les effets résiduels le lendemain.³

Au-delà des paramètres pharmacocinétiques (**tableau 2**), aucune différence d'efficacité ou de sécurité n'a pu être mise en évidence entre les différents benzodiazépines et analogues à visée hypnotique.⁴ À noter que les benzodiazépines et analogues ont une balance bénéfices-risques nettement défavorable chez les personnes âgées.³ De plus, ces substances sont toutes officiellement contre-indiquées lors de syndrome d'apnées du sommeil non traité.²⁶

La persistance de l'effet à long terme de ces molécules est actuellement controversée.² Leur arrêt devrait être fait lentement avec un soutien au patient pendant cette période, au besoin par une TCCi et/ou si nécessaire avec d'autres alternatives médicamenteuses (par exemple, antidépresseurs sédatifs).²

Les Z-drugs (zolpidem et zopiclone en Suisse) ont été associées à des cas de somnambulisme avec comportements potentiellement dangereux durant le sommeil (par exemple conduite de véhicule). Suite à la survenue de plusieurs cas, la Food and Drug Administration (FDA) a exigé qu'un avertissement (black box warning) figure dans l'information officielle de ces médicaments. Cette mise en garde est mentionnée également dans l'information officielle suisse. Les patients devraient donc être systématiquement avertis de ce risque et en cas d'apparition de tels comportements, le médicament doit être immédiatement arrêté.²⁷

Clométhiazole

Le clométhiazole est officiellement indiqué en Suisse dans la dyssomnie sénile. Toutefois aucune des recommandations consultées ne mentionne cette option thérapeutique. Ce qui est sûrement dû au manque de données disponibles sur cette molécule, qui est exclusivement utilisée en Europe. Le mécanisme d'action exact du clométhiazole n'est pas connu mais il interagit avec le récepteur gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A). Il potentialiserait l'action du GABA (comme les benzodiazépines) mais l'activerait directement également (comme les barbituriques).²⁸ En cas d'intoxication, le flumazénil ne peut donc pas être utilisé. Tout comme avec les

benzodiazépines, un effet rebond (réveils nocturnes, symptômes de manque) est observé à l'arrêt du traitement, déjà après quelques jours d'utilisation.²⁹ Ceci laisse donc penser que le clométhiazole présente des effets indésirables similaires aux benzodiazépines et analogues.

Antipsychotiques

En raison des nombreux effets secondaires, potentiellement sévères, auxquels les antipsychotiques exposent, et du manque de données dans le traitement de l'insomnie sans symptôme psychotique, ils ne sont pas recommandés.^{2,3} Ceux avec un effet sédatif peuvent être bénéfiques uniquement en cas d'indication formelle à un traitement antipsychotique.¹⁹ Attention toutefois aux effets secondaires métaboliques importants pouvant survenir déjà à faible dose.

Des données négatives existent sur l'effet de la quétiapine utilisée dans le traitement de l'insomnie sans comorbidité psychiatrique.¹⁹ Des données positives existent en revanche sur son effet dans l'insomnie secondaire à la dépression bipolaire (soit environ 300-600 mg/jour) et unipolaire en tant que traitement de potentialisation (soit à environ 150-300 mg/jour).¹⁹

Gabapentinoïdes

Il n'y a actuellement pas d'études de bonne qualité sur l'effet des gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) dans l'insomnie. Ces molécules ne sont donc pas recommandées dans cette indication. Une réduction des symptômes de l'insomnie a été mise en évidence seulement lors d'une utilisation dans l'anxiété généralisée et la fibromyalgie.¹⁹

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Patients souffrant de démence

Chez les patients souffrant de démence, il existe très peu de données relatives au traitement de l'insomnie. De manière générale, les médicaments sédatifs augmentent le risque de chutes chez les personnes âgées.³

Il existe quelques données en faveur de faibles doses de trazodone (≤ 50 mg) chez les patients avec démence.³⁰ En pratique, une dose de 12,5 mg pourrait suffire pour obtenir l'effet sédatif souhaité.

Les antipsychotiques sont souvent prescrits, notamment pour traiter l'insomnie liée à la démence malgré leurs nombreux effets secondaires (augmentation de la mortalité, effets secondaires cérébrovasculaires, symptômes extrapyramidaux, chutes, somnolence, prise de poids, etc.). Une revue systématique a montré que leur déprescription (diminution de la dose ou arrêt), lorsqu'ils sont administrés pour les symptômes comportementaux et psychologiques dans les démences (SCPD), n'a pas de conséquences négatives. Elle est donc recommandée chez ces patients après un essai adéquat (par exemple, comportement stable durant 3 mois ou non-réponse au traitement).³¹

Pour une revue des « Alternatives aux benzodiazépines, Z-pills et autres hypnotiques pour les personnes âgées », voir l'article de Dumur et coll. publié dans la *Revue médicale suisse* en 2018.³²

TABLEAU 2 Exemples de spécialités disponibles en Suisse pouvant être utilisées pour les troubles du sommeil^{26,27}

Afssaps: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; caps: capsules; cp: comprimés; T_{max}: temps pour atteindre la concentration maximale (C_{max}); max: maximum.

^a Résumé de la signification des trois niveaux de risque:³⁹

1: La prise du médicament ne remet généralement pas en cause la conduite de véhicules, mais nécessite que les patients soient informés avant de prendre le volant.

2: La prise du médicament peut, dans certains cas, remettre en cause les capacités de conduite de véhicules et nécessite l'avis d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien).

3: Lors de l'utilisation du médicament, la conduite de véhicules est formellement déconseillée. Compte tenu d'un éventuel effet résiduel, il est conseillé au médecin prescripteur d'indiquer à son patient dans quel délai il pourra à nouveau conduire (par exemple, après une période de sommeil induite par un hypnotique).

^b 120 points = Fr. 103.30 à Fr. 129.05 par trimestre.

^c Les femmes ont tendance à avoir des concentrations sanguines plus élevées de zolpidem et plus d'impact sur la capacité à conduire le lendemain matin. La FDA a donc exigé un changement de recommandations posologiques pour elles avec une diminution de la dose de moitié.³

DCI (dénomination commune internationale)	Spécialités	Indication officielle en Suisse dans les troubles du sommeil	Remboursé par l'assurance de base (dans les indications officielles)	Posologie usuelle (adulte et enfant si indiqué)	T _{max}	Demi-vie molécule mère (métabolites)	Niveau de risque ^a lors de la conduite de véhicules/utilisation de machines selon l'Afssaps ⁴⁰
Phytothérapie à base de valériane (non exhaustif, sélection des spécialités remboursées uniquement)							
Valériane et mélisse	Dormiplant (cp)	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 ans: 1 cp 1 h avant le coucher Adulte: 2-3 cp 1 h avant le coucher 	-	-	2
Valériane et houblon	Hova (cp)	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 7 ans: 1 cp 30 min avant le coucher Adulte: 2 cp 30 min avant le coucher 	-	-	
Valériane et houblon	Redormin (cp à 250 et 500 mg)	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 ans: 250 mg 1 h avant le coucher ≥ 12 ans: 500 mg 1 h avant le coucher 	-	-	
Valériane	Sedonium (cp)	Oui	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 ans: 2 cp 1 h avant le coucher 	-	-	
Mélatonine							
Mélatonine	Circadin (cp retard à 2 mg)	Oui (chez adultes ≥ 55 ans)	Non	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 55 ans: 2 mg 1 à 2 h avant le coucher 	3 h	3,5-4 h	1
	Slenyto (cp retard à 1 et 5 mg)	Oui (chez enfants et adolescents de 2 à 18 ans avec un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis)	Non	<ul style="list-style-type: none"> De 2 à 18 ans: 2 mg (év. augmenter à 5 mg, max. 10 mg) 30 min à 1 h avant le coucher 	2-3 h	3,5-4 h	
	Préparation magistrale	-	Demander avis préalable	<ul style="list-style-type: none"> 1-3 mg environ 1 h avant le coucher 	20-30 min ⁴¹	40-50 min ⁴¹	
Antidépresseurs sédatifs							
Mirtazapine	Remeron et génériques (cp à 15 et 30 mg)	Non	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Adulte: effet sédatif dès 7,5-15 mg/j, n'augmente pas avec la majoration de la dose⁴² 	2 h	20-40 h	2
Trazodone	Trittico et génériques (cp à 50 et 100 mg)	Non	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Adulte: débiter à 12,5-25 mg/j (jusqu'à 100 mg/j) 1-2 h avant le coucher pour l'effet sédatif uniquement 	1-1,5 h	7-11 h	Non renseigné
	Trittico (cp retard sécables en 3 à 150 mg)	Non	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Adulte: 200-300 mg/j en 1 ou 2 prises/j (de préférence en 2 prises/j dès 200 mg/j) Forme retard à préférer pour action antidépressive (≥ 150 mg/j) ou si réveils précoces 	4 h	9-11 h	
	Trittico UNO (cp retard sécables en 2 à 150 et 300 mg)	Non	Spécialité pas encore commercialisée (en date du 26.04.2021)	<ul style="list-style-type: none"> Adulte: 75 à 150 mg/j à augmenter si nécessaire de 75 mg/j tous les 3 jours jusqu'à un maximum de 300 mg/j en une prise unique Forme retard à préférer pour action antidépressive 	8 h	9-11 h	

TABLEAU 2 suite

DCI (dénomination commune internationale)	Spécialités	Indication officielle en Suisse dans les troubles du sommeil	Remboursé par l'assurance de base (dans les indications officielles)	Posologie usuelle (adulte et enfant si indiqué)	T _{max}	Demi-vie molécule mère (métabolites)	Niveau de risque ^a lors de la conduite de véhicules/utilisation de machines selon l'Afssaps ⁴⁰
Agomélatine	Valdoxan (cp à 25 mg)	Non	Oui, mais pas remboursé chez les ≥ 65 ans qui n'ont jamais été traités au préalable avec Valdoxan	• Adulte: 25 mg le soir (év. augmenter à 50 mg) NB: Suivi des tests hépatiques obligatoire	1-2 h	1-2 h	2
Antihistaminiques sédatifs							
Diphénhydramine	Benoclen (cp à 50 mg et gouttes (1 ml = 30 gouttes = 60 mg))	Oui	Non	• 2-5 ans (12-18 kg): 4-6 gouttes • 5-8 ans (18-26 kg): 7-9 gouttes • 8-12 ans (26-35 kg): 12-18 gouttes • > 12 ans: 1 cp ou 25 gouttes 15-30 min avant le coucher	1-4 h	5 h	2
Doxylamine	Sanalepsi N gouttes (1 ml = 25 gouttes = 10 mg)	Oui	Non	• ≥ 12 ans: 25 gouttes 30 min avant le coucher	1,5-2,5 h	10 h	Non renseigné
Hydroxyzine	Atarax (cp à 25 mg et sirop à 2 mg/ml)	Non (uniquement troubles anxieux et prurit)	Oui, mais limitation à max 120 points ^b	• Dès 1 an (uniquement indiqué pour le prurit): 1-2 mg/kg/j • Adulte: 12,5-50 mg le soir	2 h	14 h (jusqu'à 29 h chez les personnes âgées)	2
Benzodiazépines et analogues (liste non exhaustive, par demi-vies croissantes)							
Midazolam	Dormicum (cp à 7,5 et 15 mg)	Oui	Oui	• Adulte: 7,5-15 mg immédiatement avant le coucher	1 h	1,5-2,5 h	3
Triazolam	Halcion (cp à 0,125 et 0,25 mg)	Oui	Non	• Adulte: 0,125-0,25 mg au coucher	1-2 h	1,5-5,5 h	3
Zolpidem	Stilnox et génériques 10 mg cp	Oui	Oui	• Adulte: ½-1 cp (max ½ cp chez les femmes) ^e immédiatement avant d'aller dormir	0,5-3 h	2,5 h	3
	Stilnox CR (cp à libération contrôlée à 6,25 et 12,5 mg)	Oui	Oui	• Adulte: 6,25-12,5 mg (max 6,25 mg chez les femmes) ^e immédiatement avant d'aller dormir	1,5 h	3 h	
Zopiclone	Imovane et génériques (cp à 7,5 mg)	Oui	Oui	• Adulte: ½-1 cp immédiatement avant d'aller dormir	1,5-2 h	5 h (7 h chez les personnes âgées)	3
Oxazéпам	Séresta, Anxiolit (cp à 15 mg)	Oui	Oui, mais limitation à max 120 points ^b	• ≥ 12 ans: 15-30 mg 30 min à 1 h avant le coucher	2,5 h	8 h	3
Témazéпам	Normison (caps à 20 mg) Normison mite (caps à 10 mg)	Oui	Oui	• Adulte: 10-20 mg max 30 min avant le coucher	1 h	7-11 h	3
Lorazéпам	Temesta (cp à 1 et 2,5 mg)	Oui	Oui, mais limitation à max 120 points ^b	• ≥ 12 ans: 1-2,5 mg 30 min avant le coucher	2-3 h	12-16 h	3
Nitrazéпам	Mogadon (cp à 5 mg)	Oui	Oui	• Adulte: 1 cp le soir	2 h	30-40 h	3
Flurazéпам	Dalmadorm (cp à 15 et 30 mg)	Oui	Oui	• Adulte: 15-30 mg juste avant le coucher	-	1 h (métabolites actifs 40-100 h)	3
Autre							
Clométhiazole	Distraneurin (caps à 192 mg et mixture à 157,5 mg/5 ml)	Oui	Oui	• Adulte: 10 ml de mixture ou 2 caps au moment du coucher	1 h (mixture) et 1 h 30 (caps)	4 h (environ 8 h chez les personnes âgées)	Non renseigné

Pédiatrie

Les stratégies comportementales devraient être le traitement de premier choix chez les enfants avec des troubles du sommeil.³ Il n'existe que très peu d'études sur l'utilisation des hypnotiques chez l'enfant.⁴ Les molécules les plus sûres devraient être privilégiées si une pharmacothérapie est absolument nécessaire, par exemple les spécialités à base de valériane ou la mélatonine.

Bien que le nombre d'études soit limité, la mélatonine a montré son efficacité, certes modeste, sur le délai d'endormissement et la durée du sommeil chez l'enfant sans comorbidité spécifique.^{2,14} Elle a été particulièrement étudiée chez les enfants avec divers troubles du développement. Elle réduit notamment la latence d'endormissement (après des interventions comportementales appropriées) chez l'enfant avec difficulté d'initiation du sommeil ou syndrome de retard de phase et difficultés d'apprentissage, troubles du spectre autistique et troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité.³

Des études randomisées contrôlées par placebo ont montré que l'administration de mélatonine à libération prolongée était bien tolérée à des doses de 2 à 10 mg pour le traitement de l'insomnie chez les enfants avec des troubles du spectre autistique. L'effet thérapeutique (durée du sommeil, réveils nocturnes, délai d'endormissement et troubles du comportement) était cliniquement supérieur au groupe placebo.³ Il existe depuis peu en Suisse une spécialité indiquée spécifiquement pour ces enfants dès l'âge de 2 ans (Slenyto).

La mélatonine pourrait aussi être utilisée pour avancer le rythme circadien (d'environ 30 minutes selon une méta-analyse)³³ et prolonger la durée totale du sommeil chez les enfants avec un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) qui ne sont pas sous médication stimulante.³

Les doses de mélatonine étudiées chez les enfants avec ou sans comorbidité spécifique sont très variables (0,1-10 mg) et similaires à celles utilisées chez les adultes. Les doses moyennes usuellement prescrites sont de 2 à 3 mg chez les enfants et de 5 mg chez les adolescents.³⁴ Toutefois, comme mentionné ci-dessus, chez les enfants avec un trouble du spectre autistique, des doses jusqu'à 10 mg ont été utilisées.³⁵

Certains antihistaminiques sédatifs possèdent l'indication officielle pour les troubles du sommeil chez les enfants ou adolescents (diphénhydramine dès 2 ans et doxylamine dès 12 ans). Ils pourraient accélérer l'effet des programmes comportementaux sur une courte période mais ne semblent pas fonctionner sans intervention comportementale. Une tolérance semble se développer rapidement et certains enfants peuvent expérimenter un hyperéveil paradoxal.³

PROPOSITION D'ALGORITHME

L'algorithme représenté à la **figure 1** est une proposition d'approche diagnostique et de prise en charge des troubles du sommeil. Le point de départ de la construction de cet algorithme a été une figure (Diagnostic of insomnia) du consensus de 2019 de la British Association for Psychopharmacology au sujet du traitement de l'insomnie, des parasomnies et des troubles du rythme circadien.³

CONCLUSION

Les recommandations actuelles sur la prise en charge de l'insomnie classent les options thérapeutiques selon la qualité des études à disposition. Elles s'accordent toutes à recommander la TCCi en première intention. Un traitement pharmacologique devrait être envisagé seulement en cas d'échec de cette thérapie. Dans ce cas, il nous paraît plus favorable de privilégier les molécules présentant le meilleur profil de sécurité avant de passer, si nécessaire, à celles ayant mieux démontré leur efficacité mais comportant un plus grand potentiel iatrogène.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

Lors d'insomnie:

- Investiguer les éventuelles pathologies somatiques et/ou psychiatriques impactant le sommeil et insuffisamment prises en charge
- Investiguer la prise de substances et/ou de médicaments perturbant le sommeil et pouvant être modifiés/arrêtés
- Rappeler les conseils d'hygiène du sommeil
- La thérapie cognitivo-comportementale spécifique pour l'insomnie est le traitement de première intention dans l'insomnie chez l'adulte de tout âge avec ou sans comorbidités psychiatriques/somatiques
- En cas d'échec, d'effet insuffisant, d'indisponibilité ou d'incapacité à suivre cette thérapie, un traitement pharmacologique pourrait alors être proposé. Dans ce cas, au vu de l'importance de l'effet placebo dans les troubles du sommeil, débiter par une molécule avec le moins d'effets secondaires possibles avant de passer, si nécessaire, à des molécules ayant mieux démontré leur efficacité mais exposant à plus d'effets secondaires

1 World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. Disponible sur : www.who.int/classifications/icd/en/. Consulté le 16 janvier 2020.

2 **Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J

Sleep Res 2017;26:675-700.

3 **Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J Psychopharmacol 2019;33:923-47.

4 *Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:307-49.

5 *Remi J, Polmächer T, Spiegelhal-

der K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-related disorders in neurology and psychiatry. Dtsch Arztebl Int 2019;116:681-8.

6 Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of

- Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2020;172:325-36.
- 7 Altena E, Baglioni C, Espie CA, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res* 2020:e13052.
- 8 Morin CM, Carrier J, Bastien C, et al. Sleep and circadian rhythm in response to the COVID-19 pandemic. *Can J Public Health* 2020;111:654-7.
- 9 Winkler A, Rief W. Effect of placebo conditions on polysomnographic parameters in primary insomnia: A meta-analysis. *Sleep* 2015;38:925-31.
- 10 Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:841-60.
- 11 Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehlhng W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:1005-12.
- 12 Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, et al. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2010;11:505-11.
- 13 Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005;9:41-50.
- 14 Ferracioli-Oda E, Qawasmí A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013;8:e63773.
- 15 Braam W, Smits MG, Didden R, et al. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340-9.
- 16 Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4727-30.
- 17 Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging* 2014;31:441-51.
- 18 Geoffroy PA, Micoulaud Franchi JA, Lopez R, Schroder CM, membres du consensus Mélatonine SFRMS. The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS). *Encephale* 2019;45:413-23.
- 19 Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70:197-245.
- 20 Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for Insomnia: A systematic review. *Innov Clin Neurosci* 2017;14:24-34.
- 21 Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4^e éd. Paris: Lavoisier; 2015.
- 22 Yamadera H, Nakamura S, Suzuki H, Endo S. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:439-43.
- 23 Palagini L, Baglioni C, Ciapparelli A, Gemignani A, Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev* 2013;17:377-90.
- 24 Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005;28:1465-71.
- 25 Sjöqvist F, Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther* 1967;8:48-54.
- 26 swissmedic. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch. Consulté le 14 février 2020.
- 27 Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado. Disponible sur : www.micromedexsolutions.com/. Consulté le 18 février 2020.
- 28 Nelson RM, Green AR, Hainsworth AH. Electrophysiological actions of gamma-aminobutyric acid and clomethiazole on recombinant GABA(A) receptors. *Eur J Pharmacol* 2002;452:255-62.
- 29 Gann H, Hartig K, Feige B, et al. The effects of clomethiazole on polysomnographically recorded sleep in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:284-90.
- 30 McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009178.
- 31 Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2018;64:17-27.
- 32 Dumur J, Csajka C, Pavec O, et al. Quelle alternative aux benzodiazépines, Z-pills et autres hypnotiques pour les personnes âgées ? Mélatonine, valériane ou clométhiazole. *Rev Med Suisse* 2018;14:2018-23.
- 33 Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233-41.
- 34 Heussler H, Chan P, Price AM, et al. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Med* 2013;14:189-94.
- 35 Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018;28:699-710.
- 36 Bazire S. Psychotropic Drug directory. The professional's pocket handbook and aide memoire. Shaftesbury: Lloyd-Reinhold Publications Limited; 2018.
- 37 Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep in depressed patients with periodic limb movement disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:858-62.
- 38 Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018;38:131-40.
- 39 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Mise au point. Médicaments et conduite automobile. Actualisation – Mars 2009 [En ligne]. Disponible sur : ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf. Consulté le 22 avril 2020.
- 40 Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019563838. Consulté le 22 avril 2020.
- 41 European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use. Assessment report for Circadin. International Nonproprietary Name: melatonin. Procedure No. EMEA/H/C/695 [En ligne]. 2007. Disponible sur : www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/circadin-epar-scientific-discussion_en.pdf (consulté le 8 avril 2020).
- 42 Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's Guide. 6^e éd. Royaume-Uni: Cambridge University Press; 2017.

* à lire

** à lire absolument