

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de l'insomnie, suivies par la Fiche de transparence d'octobre 2010.

Insomnie

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

Traitement non médicamenteux

L'efficacité de la **thérapie comportementale et cognitive** dans *l'insomnie primaire* a été confirmée dans une méta-analyse^{a, 1, 2}.

Une méta-analyse conclut que la **thérapie comportementale et cognitive** est également efficace lorsque *les troubles du sommeil sont liés à une autre affection* telle une dépression ou de la douleur (insomnie secondaire). Parmi les patients ayant bénéficié d'une thérapie comportementale et cognitive, 36 % ne présentaient plus d'insomnie à la fin du traitement, contre 17 % dans le groupe témoin. Le traitement était également associé à un effet positif sur l'affection à l'origine de l'insomnie, l'effet étant plus prononcé en cas de comorbidité psychiatrique qu'en cas de comorbidité médicale. L'effet sur la qualité du sommeil persistait pendant au moins 3 à 12 mois après l'arrêt du traitement. Des biais de publication ne peuvent être exclus^{b, 3, 4}.

- a. La méta-analyse incluait 20 études portant au total sur 1.162 patients (âgés en moyenne de 56 ans). A la fin du traitement, on observait une amélioration significative sur les paramètres subjectifs du sommeil suivants :

- Temps d'endormissement : 19 minutes (IC à 95 % 14,1 à 23,9 minutes)
- Durée des réveils survenant après l'endormissement (*wake after sleep onset*) : 26 minutes (IC à 95 % 15,5 à 36,5 minutes)
- Efficacité du sommeil : 9,9 % (CI, 8,1% à 11,7%).

Un effet comparable a été observé à partir de la polysomnographie (5 études). Même selon le score obtenu sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (5 études), on obtenait un meilleur résultat avec la thérapie comportementale et cognitive (bénéfice de 2,3 points, IC à 95 % 0,38 à 4,24). L'amélioration de la durée totale du sommeil de 7,6 minutes (IC à 95 % -0,5 à 15,7) n'était pas statistiquement significative. Les données limitées concernant l'effet à plus long terme ne permettaient pas de démontrer un bénéfice statistiquement significatif avec la thérapie comportementale et cognitive. Rien n'indiquait un biais de publication.

- b. La méta-analyse incluait 22 études portant au total sur 1.021 patients concernant le critère d'évaluation "rémission" (score < 8 sur le *Insomnia Severity Index* ou ≤ 5 sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index*) et a relevé un OR de 3,28 (IC à 95 % 2,30 à 4,68) à la fin du traitement.

Voici les résultats concernant les paramètres subjectifs du sommeil :

- Temps d'endormissement (20 études): ampleur de l'effet de 0,80 (IC à 95 % 0,60 à 1,00)
- Durée des réveils survenant après l'endormissement (*wake after sleep onset*) (18 études): ampleur de l'effet de 0,68 (IC à 95 % 0,60 à 0,98)
- Durée totale du sommeil (25 études): ampleur de l'effet de 0,19 (IC à 95 % 0,06 à 0,31)
- Efficacité du sommeil (24 études) : ampleur de l'effet de 0,91 (IC à 95 % 0,74 à 1,08)
- Qualité du sommeil (24 études): ampleur de l'effet de 0,84 (IC à 95 % 0,69 à 1,00).

On a observé un effet moyennement important du traitement sur la problématique psychiatrique associée à l'insomnie (dépression, abus de médicaments,... ; ampleur de l'effet de 0,76; IC à 95 % 0,46 à 1,05; 9 études) et un faible effet sur la comorbidité physique (cancer du sein, douleurs chroniques, ... ; ampleur de l'effet de 0,20; IC à 95 % 0,09 à 0,30; 21 études).

On a également constaté un effet modéré sur la qualité du sommeil lors du suivi après 3 à 12 mois (ampleur de l'effet de 0,70; IC à 95 % 0,25 à 0,52; 12 études).

Une RCT de petite taille a évalué une intervention de groupe consistant en des séances de **mindfulness** (*mindful awareness practices for daily living*) chez 49 personnes âgées présentant des troubles du sommeil (mais sans diagnostic formel d'insomnie) et a constaté une plus grande amélioration de la qualité subjective du sommeil et du fonctionnement quotidien après cette intervention, en comparaison avec le groupe témoin ayant seulement reçu des informations sur le sommeil^{a, 5, 6}. Les résultats sont prometteurs étant donné que la méthode est également applicable chez les personnes âgées moins mobiles⁵.

- a. La RCT a comparé des pratiques de mindfulness pour la vie quotidienne (« *mindful awareness practices for daily living* », pas spécifiquement orientées vers les troubles du sommeil), avec une formation en matière d'hygiène du sommeil. Ces deux interventions étaient proposées pendant des séances de groupe hebdomadaires de 2 heures, avec en outre des tâches à faire à domicile sur une période de six semaines. L'étude incluait 49 personnes âgées (âge moyen de 66 ans) présentant des troubles modérés du sommeil (score moyen de 10 points sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI)), ayant été recrutées par des annonces dans les journaux ou par la distribution de brochures dans des centres communautaires. La majorité des personnes âgées ont suivi toutes les six séances (88 %). Avec les pratiques de mindfulness, le score sur le PSQI diminuait de 10,2 à 7,4 points, par rapport à une diminution de 10,2 à 9,1 avec la formation sur le sommeil. La différence dans la qualité du sommeil selon le PSQI était de 1,8 points (IC à 95 % 0,6 à 2,9), l'ampleur de l'effet étant de 0,89 (effet important). Les pratiques de mindfulness étaient également associées à un meilleur effet sur les critères d'évaluation secondaires suivants :
 - symptômes dépressifs selon le *Beck Depression Inventory* : ampleur de l'effet = 0,68 (IC à 95 % 0,11 à 1,26)
 - fonctionnement perturbé en raison de la fatigue, selon le *Fatigue Symptom Inventory-Interference* : ampleur de l'effet = 1,02 (IC à 95 % 0,43 à 1,62)
 - degré de sévérité de la fatigue selon le *Fatigue Symptom Inventory-Severity*: ampleur de l'effet = 1,50 (IC à 95 % 0,86 à 2,13).

On n'a pas observé d'effet sur les critères d'évaluation secondaires « anxiété » et « stress ».

Il ressort des résultats d'une *Cochrane review* que le fait d'écouter de la **musique**, une intervention relativement simple et bon marché, a un effet positif sur la qualité subjective du sommeil du patient atteint d'insomnie, selon un questionnaire d'auto-évaluation (pas de diagnostic clinique)^{a, 7}. L'effet sur les paramètres objectifs du sommeil et sur le fonctionnement en journée n'a pas été étudié.

- a. La méta-analyse incluait 5 RCT (n = 264, durée 21-35 jours) sur l'efficacité d'un moment d'écoute musicale quotidien de 25 à 60 minutes chez les patients (2 études chez des personnes âgées) atteints d'insomnie selon le score sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (> 5 points sur une échelle de 0 à 21, pas de diagnostic clinique). Dans 3 études, le moment d'écoute musicale avait lieu avant le coucher, dans 2 études, aucune instruction n'était fournie. Dans deux études, le CD contenait également des instructions de relaxation. Deux études ont laissé choisir les patients entre divers genres. La différence sur le PSQI après l'intervention était de -2,8 points en moyenne (IC à 95 % -3,42 à -2,17) et correspondait au bénéfice de 1 déviation standard, autrement dit un effet cliniquement significatif. Une analyse de sous-groupe n'a pas constaté de différence entre les études proposant seulement de la musique et les études combinant la musique avec des instructions de relaxation.
- b.

Traitement médicamenteux

Les résultats d'une étude cas-témoins canadienne suggèrent que la consommation prolongée (trois mois ou plus) de **benzodiazépines** constitue un facteur de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer⁸. Une association causale inverse ne peut jamais être totalement

exclue dans ce type d'études. Les benzodiazépines sont en effet fréquemment prescrites en cas d'insomnie et d'anxiété, troubles qui se manifestent dans la phase précoce d'un syndrome démentiel^{a, 8, 9}. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas étudié le lien avec l'utilisation d'autres psychotropes que les benzodiazépines, nécessaire pour déterminer si l'association constatée est spécifique aux benzodiazépines¹⁰. Ceci n'empêche pas que les benzodiazépines ont un effet négatif sur la mémoire et sur les fonctions cognitives, et que la prudence est donc requise chez les personnes âgées, supposant une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque¹¹.

- a. Des personnes âgées (> 66 ans, n = 1.796) ayant reçu pour la première fois le diagnostic de la maladie d'Alzheimer après une période de suivi d'au moins 6 ans, ont été comparées avec un groupe témoin (n = 7.184) apparié selon l'âge, le sexe et la durée de suivi. La prise de benzodiazépines devait avoir commencé au moins cinq ans auparavant, afin de diminuer le risque d'une association causale inverse. Il a été tenu compte de la dose quotidienne cumulative et de la durée de demi-vie dans l'analyse. Le rapport de cotes ajusté (*adjusted odds ratio*), ayant entre autres été corrigé pour la présence d'anxiété, de dépression et d'insomnie, était de 1,43 (IC à 95 % 1,28 à 1,60). Une dose cumulative plus élevée et une plus longue demi-vie étaient associées à un rapport de cotes plus élevé. L'étude ne rapportait pas d'informations sur le statut socio-économique ou l'usage d'autres psychotropes.

Suite à la réévaluation du **zolpidem** au niveau européen, il a été décidé de renforcer les mises en garde dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) concernant le risque d'une réduction de la vigilance et de la capacité à conduire le jour suivant la prise (voir aussi la mise à jour de 2014). Des recommandations analogues sont également d'application pour d'autres Z-drugs et pour les benzodiazépines. La durée de l'effet sédatif peut toutefois varier. En effet, l'hypothèse théorique selon laquelle les substances à longue demi-vie s'accumulent davantage dans l'organisme et aboutissent donc à une plus grande sédation, n'est pas si claire dans la pratique. La sensibilité individuelle joue également un rôle. En particulier chez les personnes âgées, les patients affaiblis et les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, il convient d'être prudent et d'administrer la dose la plus faible possible¹².

On observe une augmentation de l'usage "hors notice" (*off-label use*) de la **quétiapine** à faible dose dans l'insomnie en première ligne, malgré le manque de preuves concernant son profil d'efficacité et d'innocuité dans cette indication^{a, 13}. La quétiapine est associée à un risque accru de complications métaboliques et de mort cardiaque subite. Chez les personnes âgées, on a constaté en outre un risque accru de pneumonie fatale, d'AVC, de fracture de la hanche et d'une détérioration cognitive.

- a. Une synthèse méthodique concernant l'efficacité de la quétiapine dans l'insomnie sans comorbidité concluait, sur base de 2 RCT de petite taille contrôlées par placebo (n = 31), que l'efficacité n'est pas prouvée dans cette indication. L'usage d'antipsychotiques atypiques à faibles doses est associé à un risque accru de mort cardiaque subite (RR = 1,59, IC à 95 % 1,03 à 2,46). Dans le cas de la quétiapine, on rapporte seulement un risque accru avec des doses moyennes à élevées¹⁴.

Dans deux RCT contrôlées par placebo incluant au total 2.030 patients présentant une insomnie primaire, le **suvorexant**, un antagoniste des récepteurs des orexines (30/40 mg), était associé à un effet statistiquement significatif sur quelques paramètres du sommeil en trois mois de traitement. On peut douter de l'impact clinique du bénéfice observé. Le suvorexant était bien toléré, moins de 5 % des patients avaient arrêté l'étude en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent était de la somnolence associée à la dose élevée de suvorexant. Une insomnie de rebond et des symptômes de sevrage peuvent se manifester suite à l'usage de la dose élevée^{a, 15, 16}. Le suvorexant n'est pas enregistré en tant que médicament en Europe.

- a. La dose de suvorexant était de 20/40 mg chez les adultes âgés de < 60 ans et de 15/30 mg chez les personnes âgées. Les critères d'évaluation primaires étaient le temps d'endormissement et la durée des réveils survenant après l'endormissement (*wake after sleep onset*) après trois mois de traitement.

Etude 1 (n = 1.021):

La dose de 30/40 mg était associée à un effet statistiquement significatif sur les paramètres suivants: temps d'endormissement subjectif (bénéfice de 8 minutes par rapport au placebo), durée totale subjective du sommeil (bénéfice de 20 minutes par rapport au placebo), délai d'apparition du sommeil persistant (polysomnographie, bénéfice de 9 minutes par rapport au placebo), durée des réveils survenant après l'endormissement (polysomnographie, bénéfice de 23 minutes par rapport au placebo). La dose élevée n'était associée à aucun effet sur la durée subjective des réveils survenant après l'endormissement, ni sur le nombre de réveils, la qualité du sommeil ou le sentiment d'être reposé au lever.

Dans cette étude, la faible dose de 15/20 mg avait seulement un effet sur la durée totale du sommeil (bénéfice de 11 minutes par rapport au placebo) et sur la durée des réveils survenant après l'endormissement (polysomnographie, bénéfice de 17 minutes par rapport au placebo).

Etude 2 (n = 1.019):

La dose de 30/40 mg était associée à un effet statistiquement significatif sur les paramètres suivants: durée subjective d'endormissement (bénéfice de 13 minutes par rapport au placebo), durée totale subjective du sommeil (bénéfice de 25 minutes par rapport au placebo), durée des réveils survenant après l'endormissement (polysomnographie, bénéfice de 29 minutes par rapport au placebo).

On n'a pas observé d'effet avec la dose de 30/40 mg sur la durée subjective des réveils survenant après l'endormissement, ni sur le nombre de réveils, la qualité du sommeil, le sentiment d'être reposé au lever ou le délai d'apparition du sommeil persistant (polysomnographie).

La dose de 15/20 mg n'était associée à aucun effet statistiquement significatif sur aucun des paramètres dans cette étude.

La somnolence était l'effet indésirable le plus fréquemment observé: dans l'étude 1, cet effet a été observé chez 5 % des patients avec la faible dose, chez 11 % avec la dose élevée, chez 3 % avec le placebo; dans l'étude 2, chez respectivement 8 %, 10 % et 3 %.

Le nombre de patients présentant une insomnie de rebond était significativement plus important dans l'étude 2 avec la dose élevée de suvorexant (50 %) par rapport au placebo (34 %); dans l'étude 1, la différence n'était pas statistiquement significative (39 % contre 32 %).

Dans l'étude 2 (mais pas dans l'étude 1), le nombre de patients présentant des symptômes de sevrage durant la première nuit qu'ils passaient de la dose élevée de suvorexant au placebo, était significativement plus grand (6,6 % contre 1,4 % en cas de poursuite du traitement par suvorexant).

Arrêt progressif

Les auteurs d'une méta-analyse concluent que l'arrêt progressif supervisé des benzodiazépines, en combinaison avec une psychothérapie, doit être envisagé chez les personnes âgées^a. Des stratégies orientées vers le comportement de prescription, telles que la « *medication review* », se sont également avérées efficaces et peuvent constituer une alternative nécessaire pour des raisons pragmatiques^b. Les études incluaient des patients en provenance de contextes divers présentant de l'insomnie ou de l'anxiété, les interventions n'étaient pas clairement décrites, et l'on ne rapportait pas d'autres critères d'évaluation cliniques importants outre l'usage de benzodiazépines (chutes, fonctionnement cognitif,...), ce qui rend difficile l'interprétation correcte de ces résultats^{17, 18}.

- a. Méta-analyse de 9 RCT concernant l'arrêt progressif des benzodiazépines (patients âgés de 73 ans en moyenne). L'arrêt progressif supervisé accompagné de psychothérapie (thérapie comportementale et cognitive, thérapie comportementale ou « *consulting* ») s'avérait supérieur par rapport au groupe témoin (OR = 4,97; IC à 95 % 2,46 à 10,04). L'effet était maintenu pendant au moins 12 mois (OR = 3,14; IC à 95 % 1,50 à 6,56). L'arrêt progressif supervisé grâce à un traitement médicamenteux (mélatonine,

carbamazépine, ou pilule placebo) n'était pas efficace en comparaison avec le groupe témoin (OR = 1,70; IC à 95 % 0,76 à 3,82).

- b. Méta-analyse de 8 RCT concernant des interventions sur le comportement de prescription (patients âgés en moyenne de 79 ans). Les interventions sur le comportement de prescription sont supérieures (OR = 1,43; IC à 95 % 1,02 à 2,02).

Afin d'examiner comment rendre les patients encore plus motivés lors de l'arrêt progressif de benzodiazépines, une RCT¹⁹ menée auprès de patients les utilisant à long terme, provenant de 21 pratiques en première ligne en Espagne, a comparé des conseils d'arrêt consistant en des instructions par écrit avec des conseils d'arrêt dispensés lors de consultations de suivi toutes les deux semaines, avec un groupe témoin ayant seulement reçu les soins habituels : dans les deux groupes d'intervention, 45 % des patients avaient arrêté les benzodiazépines après 12 mois, contre 15 % des patients ayant reçu les soins habituels.

- a. La RCT a réparti 75 médecins traitants provenant de 21 pratiques de première ligne en Espagne sur trois groupes: conseils individuels d'arrêt progressif + consultations de suivi toutes les deux semaines, conseils individuels d'arrêt progressif + instructions par écrit, et soins habituels. Les conseils individuels d'arrêt progressif étaient donnés au cours d'une consultation individuelle et comportaient des informations au sujet des benzodiazépines, un schéma d'arrêt progressif sur mesure (diminution de la dose de 10 à 25 % toutes les 2 à 3 semaines, possibilité de passer au diazépam) et une brochure proposant des conseils pour favoriser le sommeil chez les patients atteints d'insomnie. Tous les patients du premier groupe bénéficiaient de consultations de suivi toutes les deux semaines. Les patients du deuxième groupe qui, après la première consultation, recevaient seulement des instructions par écrit (dans lesquelles les conseils et le schéma d'arrêt progressif de la première consultation étaient répétés), pouvaient demander une consultation de suivi s'ils le souhaitaient.

Dans les deux groupes, la première consultation durait en moyenne environ 20 minutes ; la consultation de suivi environ 12 minutes. En moyenne, 4,6 consultations ont eu lieu dans le groupe de patients chez lesquels des consultations de suivi étaient prévues, 1,2 consultations dans le groupe de patients chez lesquels seuls des conseils par écrit étaient prévus, et 0,7 dans le groupe témoin.

Après 12 mois, dans les deux groupes d'intervention, 45 % des patients avaient réussi l'arrêt (défini comme absence de consommation ou consommation de moins de 4 doses de benzodiazépines au cours du mois dernier), contre 15 % dans le groupe témoin (RR 3,01 avec IC à 95 % de 2,03 à 4,46 pour le premier groupe d'intervention et RR 3,00 avec IC à 95 % de 2,04 à 4,40 pour le deuxième groupe d'intervention). On n'a pas observé d'augmentation significative des symptômes d'anxiété ou de dépression, de l'insatisfaction concernant le sommeil, ou de la consommation d'alcool. Le pourcentage de réussite (45 % de patients ayant réussi l'arrêt après six mois) est exceptionnellement élevé en comparaison avec d'autres études (voir Fiche de transparence).

Une *Cochrane review* a étudié l'effet de diverses interventions non médicamenteuses liées à l'arrêt progressif de benzodiazépines. L'association d'une thérapie comportementale et cognitive augmente, à court terme, les chances de réussir l'arrêt des benzodiazépines, mais ne représente pas de bénéfice à long terme. On ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander l'utilisation de techniques d'entretien motivationnelle (techniques d'entretien spécifiques visant à améliorer la motivation à arrêter les benzodiazépines). Les données suggèrent qu'il est préférable, pour le médecin traitant souhaitant prendre en charge la consommation problématique de benzodiazépines chez ses patients, de leur envoyer une lettre personnalisée plutôt qu'une lettre standard^{a, 20, 21}.

- a. Les données selon lesquelles le rajout d'une thérapie comportementale et cognitive est associé à un meilleur effet, sont de qualité moyenne, le RR étant de 1,40 (IC à 95 % 1,05 à 1,86) à la fin du traitement. L'effet se maintenait pendant trois mois (RR = 1,51, IC à 95 % 1,15 à 1,98), mais n'était pas statistiquement significatif à plus long terme (6, 12, 15 et 24 mois).

Dans quatre études de petite taille (n = 80), les techniques d'entretien motivationnelle n'étaient pas associées à un effet statistiquement significatif après trois mois (RR = 3,46, IC à 95 % 0,53 à 22,45).

Dans 1 étude (n = 322), un courrier personnalisé du médecin traitant à l'attention du patient était associé à un meilleur résultat qu'un courrier standard après 1 an (RR = 1,70, IC à 95 % 1,07 à 2,70).

Dans 1 étude (n = 139), une entrevue standard était associée à un meilleur résultat que les soins habituels après 1 an (RR = 4,97, IC à 95 % 2,23 à 11,11).

Dans 1 étude (n = 60), la relaxation était associée à un meilleur résultat que les soins habituels après 3 mois (RR = 2,20, IC à 95 % 1,23 à 3,94).

Références

1. Morin CM. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: State of the Science Versus Current Clinical Practices. *Ann Intern Med* 2015, Jun 9. DOI: 10.7326/M15-1246.
2. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015, Jun 9. DOI: 10.7326/M14-2841.
3. Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Comorbid With Psychiatric and Medical Conditions: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1461-72, Sep 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.3006.
4. Grandner MA, Perlis ML. Treating Insomnia Disorder in the Context of Medical and Psychiatric Comorbidities. *JAMA Intern Med* 2015;175:1472-3, Sep 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.3015.
5. Spira AP. Being mindful of later-life sleep quality and its potential role in prevention. *JAMA Intern Med* 2015;175:502-3, Apr 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8093.
6. Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, et al. Mindfulness Meditation and Improvement in Sleep Quality and Daytime Impairment Among Older Adults With Sleep Disturbances: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015, Feb 16. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8081.
7. Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, et al. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD010459, Aug 13. DOI: 10.1002/14651858.CD010459.pub2.
8. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5205.
9. Yaffe K, Boustani M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer's disease. *BMJ* 2014;349:g5312, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5312.
10. Rosenberg PB. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. *Evid Based Med* 2015;20:75, Apr. Comment on: Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, DOI: 10.1136/ebmed-2014-110117.
11. Kmietowicz Z. Benzodiazepines may be linked to Alzheimer's disease, study finds. *BMJ* 2014;349:g5555. DOI: 10.1136/bmj.g5555.
12. CBIP. Zolpidem et autres hypnotiques: risque de diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:81.
13. Brett J. Concerns about quetiapine. *Australian Prescriber* 2015;38:95-7.
14. Ray W, Chung C, Murray T, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
15. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biological Psychiatry* 2014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.003.
16. Dubovsky S. An orexin antagonist for insomnia: a careful look. *NEJM Journal Watch* 2014, November 14. Comment on: Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-month Randomized

- Controlled Clinical Trials. Biological Psychiatry 2014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.003.
17. De Jonghe M, Fraipont B. Interventions pour réduire la consommation de benzodiazépines chez les personnes âgées. *Minerva* 2015;14:2-3. Comment on: Gould RL, Coulson MC, Patel N, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;204:98-107.
 18. Gould RL, Coulson MC, Patel N, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry* 2014;204:98-107. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.126003.
 19. Habraken H. Arrêt progressif de l'usage à long terme de benzodiazépines : un suivi individuel régulier est-il nécessaire? *Minerva Online* 2014, October 15.
 20. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD009652, May 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009652.pub2.
 21. Anonymous. Interventions for benzodiazepine misuse. *Drug Ther Bull* 2015;53:87-8.

Insomnie

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Le traitement non médicamenteux

Dans la révision du *NHG-standaard Slapeloosheid*, quelques RCT récentes sont mentionnées, confirmant qu'une intervention comportementale s'avère efficace en cas d'insomnie de longue durée par rapport à une gestion de liste d'attente, également à plus long terme¹.

Il n'existe que peu d'études chez des patients souffrant d'insomnie, dans lesquelles des informations sont données concernant l'effet d'un traitement comportemental cognitif sur le fonctionnement pendant la journée. Dans une RCT de petite taille, menée chez 45 patients souffrant d'insomnie chronique consécutive à un stress post-traumatique, un effet positif d'un traitement comportemental cognitif a été constaté, non seulement sur divers paramètres du sommeil objectifs et subjectifs, mais également sur le fonctionnement psychosocial. 41 % des patients du groupe qui recevait un traitement comportemental cognitif étaient en rémission selon l'*Insomnia Severity Index*, versus aucun patient de la liste d'attente^{2,3}. L'amélioration a persisté pendant au moins six mois.

Une prise en charge personnelle a également fait l'objet de quelques RCT récentes qui n'ont pas encore été discutées dans la Fiche de transparence¹. En comparaison avec la gestion de liste d'attente, la prise en charge personnelle a un effet faible à modérément important et un traitement via le réseau Internet semble aussi efficace qu'un traitement établi par écrit. Une prise en charge personnelle assistée est plus efficace qu'une prise en charge personnelle non assistée. Quant à savoir dans quelle mesure l'effet persiste à plus long terme, aucune réponse claire n'a été apportée.

Dans la révision du *NHG-standaard*, une revue systématique récente et une RCT supplémentaire sont discutées concernant l'effet de l'activité physique sur l'insomnie^{a,1}. En comparaison avec l'absence d'activité physique ou d'éducation sur un mode de vie sain, l'activité physique structurée a un effet modérément important sur les paramètres de sommeil chez des patients souffrant d'insomnie de longue durée mais pas chez les femmes qui présentent des plaintes liées à la ménopause. Dans le *NHG-standaard* il est recommandé de préconiser une activité physique modérément intensive (au moins trois fois par semaine pendant 40 à 60 minutes) à des patients motivés pour lesquels cet avis est praticable.

- a. La revue systématique a inclus 6 RCT (305 patients, âge entre 48 et 72 ans). Une RCT a été effectuée chez des femmes présentant des plaintes liées au sommeil en raison de plaintes ménopausales. Dans cinq RCT, l'intervention était définie comme un programme d'entraînement aérobique (exercices d'endurance, courir, tai chi) pendant 40 à 60 minutes, trois à cinq fois par semaine. La dernière RCT a examiné l'effet de la musculation intensive. Le groupe-témoin ne recevait aucun traitement ou seulement des informations sur un mode de vie sain et bouger. Une amélioration statistiquement significative a été constatée pour les paramètres suivants : qualité du

sommeil subjectif (*effect size* 0,47), temps d'endormissement (*effect size* 0,58) et usage de médicaments (*effect size* 0,44). Aucun effet n'a pu être démontré en ce qui concerne la durée totale de sommeil, l'efficacité du sommeil et le fonctionnement pendant la journée.

Dans la RCT supplémentaire, l'effet d'exercices d'entraînement aérobiques (50 minutes quatre fois par semaine) a été examiné chez 176 femmes (43 à 63 ans) présentant une insomnie consécutive aux plaintes liées à la ménopause. Le groupe-témoin recevait quelques informations sur un mode de vie sain. Un effet positif non cliniquement significatif sur le sommeil a été démontré.

Le traitement médicamenteux

Le suvorexant, un antagoniste des récepteurs de l'orexine, s'est avéré plus efficace qu'un placebo dans l'insomnie primaire (dose étudiée 30 à 40 mg) dans une étude randomisée d'une durée d'un an^{4, 5, a}. Cette étude, effectuée par le producteur du suvorexant, a examiné en premier lieu si le produit est sûr et s'il est bien toléré (critère d'évaluation primaire). Les critères d'évaluation secondaires étaient la durée d'endormissement subjective et la durée totale du sommeil pendant le premier mois du traitement, avec un bénéfice statistiquement significatif en ce qui concerne les deux critères d'évaluation (39 resp. 18 minutes de gain par rapport au placebo). L'efficacité à des temps ultérieurs (2-12 mois) a fait l'objet d'une analyse exploratoire mais vu le taux d'abandons important après un an (63 % de suivi), ces chiffres ne peuvent pas être interprétés de manière fiable.

Des effets indésirables n'étaient pas significativement plus fréquents avec le suvorexant par rapport au placebo. Au cours du premier mois, une somnolence matinale légère à modérée a été rapportée. Quatre cas d'idées suicidaires, un cas de somnambulisme, quatre cas d'hallucinations, deux cas de paralysie du sommeil et deux accidents de la route sont survenus (aucun avec le placebo). Tous ces phénomènes ont été rapportés séparément par les auteurs, de sorte que la limite de signification statistique n'a pas été atteinte. Une somnolence pendant la journée a également été plus souvent constatée avec le suvorexant. Davantage d'études sur l'efficacité et l'innocuité en cas d'emploi à long terme sont nécessaires avant de pouvoir recommander ce produit.

- a. 781 adultes présentant une insomnie primaire ont été randomisés avec ratio 2 :1 vers un traitement en double aveugle avec le suvorexant (30 mg pour les personnes de plus de 65 ans, 40 mg pour les patients plus jeunes) ou un placebo. Après un mois, le suvorexant a montré un bénéfice statistiquement significatif quant à la durée de sommeil subjective (39 minutes de gain versus 15 minutes avec un placebo, différence de 23 minutes, IC à 95 % 16 à 29) et la durée d'endormissement (18 minutes de gain versus 8 minutes de gain avec placebo, différence de 10 minutes, IC à 95 % 15 à 5). Le taux d'abandons était important : seulement 63 % des patients ont terminé l'étude. Des effets indésirables sont survenus chez 69 % des patients qui prenaient du suvorexant versus 64 % dans le groupe placebo (non statistiquement significatif). Pendant le premier mois, le suvorexant a provoqué plus souvent une somnolence légère à modérée statistiquement significative par rapport au placebo (13 % versus 3 %), ainsi qu'une fatigue (7 % versus 2 %) et une sécheresse de la bouche (5 % versus 2 %). Des événements indésirables cliniquement pertinents telles une parasomnie et des idées suicidaires ont également été enregistrés et survenaient seulement dans le groupe qui prenait du suvorexant.

Les troubles du sommeil chez les personnes soumises à un **régime de travail en équipes** constituent un problème bien connu. Une *Cochrane Review* (à partir d'études de faible qualité) a constaté un effet positif de la mélatonine sur la durée du sommeil, mais pas sur la durée d'endormissement. Le gain en termes de durée de sommeil était plutôt limité (17 minutes la nuit, 24 minutes pendant la journée). Avec la zopiclone, aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de durée de sommeil n'a pu être constaté dans une étude de petite taille. La seule étude portant sur les benzodiazépines n'a pas fourni l'information nécessaire et n'a pas pu être incluse dans la méta-analyse. On n'a pas trouvé d'études avec des antidépresseurs. L'armodafinil et le modafinil diminuent la somnolence et améliorent la vigilance. L'armodafinil a un risque plus élevé d'effets indésirables graves^{6,a}. Davantage d'études sont nécessaires, certainement avec d'autres médicaments, concernant la prise en charge médicamenteuse de ce problème important.

- a. La *Cochrane Review* a inclus des données de 14 RCT sur un total de 718 participants : 9 sur la mélatonine, 2 sur l'armodafinil, 1 sur le modafinil, 1 sur le zolpidem et 1 sur la caféine. Les critères d'évaluation primaires étaient d'une part la durée du sommeil et la qualité du sommeil et d'autre part la vigilance et somnolence/fatigue pendant le travail. En comparaison avec le placebo, la mélatonine a montré 24 minutes de gain sur la durée de sommeil pendant la journée (IC à 95 % 9,8 à 38,9, 7 études, n=263, *low quality evidence*) et 17 minutes de gain sur la durée de sommeil nocturne (IC à 95 % 3,7 à 30,2, 3 études, n=234, *low quality evidence*). En ce qui concerne le critère d'évaluation 'durée d'endormissement', aucun bénéfice n'a été constaté (différence avec le placebo 0,37 minutes, 5 études, n=74, *low quality evidence*). La zopiclone a montré un bénéfice statistiquement significatif sur la durée de sommeil (différence avec le placebo 44 minutes, IC à 95 % -22,7 à 110,7) selon une étude de petite taille (n=28) de faible qualité. L'étude avec le lormétazépam n'a fourni aucune information sur les critères d'évaluation primaires de la méta-analyse. L'armodafinil (2 études, n=572, *moderate quality evidence*) et le modafinil (1 étude, n=183, *moderate quality evidence*) ont diminué la somnolence et amélioré la vigilance. Le risque d'effets indésirables graves était également plus élevé avec l'armodafinil (RR=3,97; IC à 95 %, 1,15 à 13,71, 1 étude, n=245). Le risque d'effets indésirables graves n'était pas plus élevé avec le modafinil (RR=1,13, IC à 95% 0,38 à 3,37, 1 étude, n=204).

L'arrêt progressif de benzodiazépines

Dans la Fiche de transparence, il était déjà mentionné qu'une **intervention minimale** du médecin, sous forme d'un courrier invitant à l'arrêt, augmentait les chances de réussite d'un arrêt progressif de la consommation de benzodiazépines. Une étude randomisée portant sur 303 personnes âgées vivant à domicile et qui prenaient des benzodiazépines depuis longtemps a également montré le succès d'une intervention minimale chez le pharmacien.^{7,8,a} En remettant une brochure informative sur les inconvénients liés aux benzodiazépines et en proposant des suggestions pour les arrêter de manière progressive, on a pu inciter 27 % des personnes âgées à arrêter complètement les benzodiazépines, par rapport à seulement 5 % dans le groupe-témoin. Des symptômes de sevrage sévères n'ont pas été mentionnés. Les personnes atteintes de démence ou d'un trouble psychique sévère étaient toutefois exclues de cette étude. Dans le groupe d'intervention, une personne âgée sur trois donnait la réaction dissuasive de leur médecin traitant ou pharmacien comme raison pour ne pas arrêter le traitement. Chez 13 % des

personnes âgées qui avaient arrêté les benzodiazépines, la prescription de benzodiazépines avait été remplacée par une prescription d'antidépresseurs.

- a. La RCT a inclu 303 personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile (âge moyen 75 ans, 70 % de femmes), issues de 30 pharmacies, qui recevaient au moins cinq prescriptions pour des médicaments, dont l'une au moins pour des benzodiazépines. La durée moyenne de l'emploi de la benzodiazépine était de 10 ans et la dose journalière moyenne était de 1,3 mg d'équivalents au lorazépam. Les critères d'exclusion étaient une maladie mentale sévère ou une démence, une prescription d'antipsychotiques, d'inhibiteurs de la cholinestérase ou de mémantine pendant les trois derniers mois, et un séjour dans un établissement de soins. Les pharmaciens et personnes âgées étaient pris en aveugle concernant le but réel de l'étude, qui était présentée comme une étude sur l'innocuité de médicaments chez les personnes âgées. Le groupe d'intervention (n=148) recevait une brochure d'informations sur les inconvénients des benzodiazépines et des propositions concrètes pour l'arrêt progressif, accompagnées d'instructions pour en discuter avec leur médecin traitant ou leur pharmacien ; le groupe-témoin (n=155) recevait les soins courants. Après six mois, 27 % des personnes âgées du groupe d'intervention avaient arrêté complètement le traitement par rapport à 5 % dans le groupe-témoin (différence moyenne 23 %, IC à 95 % 14 à 32, NNT= 4). Après six mois, un questionnaire téléphonique a révélé que 13 % des personnes âgées qui avaient arrêté leur traitement, avaient reçu une prescription d'antidépresseurs (trazodone, paroxétine ou amitriptyline) en remplacement de la benzodiazépine.

Les effets indésirables

Une analyse de 89.000 visites aux services d'urgence américaines en raison d'effets indésirables a révélé que presque une visite sur trois (9,6 % ; IC à 95 % 8,3 à 11) était la conséquence de l'emploi de psychotropes et 20 % de ces visites ont abouti à une hospitalisation^{9, 10}. La plupart des visites concernaient des antipsychotiques (principalement des effets indésirables extrapyramidaux) et le lithium. Parmi les produits individuels, le zolpidem a le plus souvent donné lieu à une visite au service d'urgence en raison d'effets indésirables : 11,5 % de toutes les visites d'adultes respectivement 21 % de toutes les visites de personnes âgées.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a formulé des recommandations à propos de l'adaptation du RCP et de la notice du zolpidem concernant les risques connus d'une diminution de l'aptitude à conduire des véhicules et de la vigilance mentale (entre autres somnambulisme) le jour après la prise¹¹. La dose conseillée de 10 mg/j ne peut pas être dépassée; pour les personnes âgées et les patients dont la fonction hépatique est diminuée, la dose recommandée reste 5 mg/j. Par ailleurs, il est conseillé de ne pas conduire de véhicules ou exercer des activités qui exigent une vigilance mentale, et ce jusqu'à 8 heures après la prise. Le zolpidem ne peut pas être administré simultanément avec d'autres substances qui exercent un effet sur le système nerveux central.

Une étude de cohorte, réalisée au Royaume-Uni, d'une durée de suivi de huit ans, a révélé une mortalité accrue chez des consommateurs de benzodiazépines, Z-drugs ou autres hypnotiques et sédatifs (pas de barbiturates). Après correction de variables confondants, les patients auxquels des hypnotiques ou des sédatifs avaient

été prescrits avaient deux fois plus de chance de décéder au cours de la période de suivi^{a, 12}. Comme dans toute étude non randomisée, des biais dus à des variables confondants ne peuvent jamais être complètement exclus.

- a. 34.727 patients de plus de 16 ans, issus de 273 pratiques de première ligne au Royaume Uni, qui recevaient pour la première fois une prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, ont été comparés à 69.418 patients qui ne recevaient pas de prescription de ces médicaments et qui étaient regroupés selon l'âge, le sexe et la pratique. Trois groupes de médicaments ont été examinés : les benzodiazépines (64 %), les Z-drugs (23 %) et 'autres' (mélatonine, hydroxyzine, ... à l'exception des barbituriques, 13 %). La durée du suivi était de 7,6 ans en moyenne (*range* 0,1 à 13,4 ans). Seulement les décès à partir de la deuxième année après recrutement ont été pris en compte dans l'analyse pour exclure des décès en raison d'affections terminales. Une comorbidité physique et psychiatrique ainsi que l'emploi d'autres médicaments étaient plus fréquents dans le groupe de patients auxquels des hypnotiques ou des anxiolytiques avaient été prescrits. Le *hazard ratio* de mortalité sur la période de suivi totale était de 3,32 (IC à 95 % 3,19 à 3,45) après correction de facteurs confondants (âge, sexe, trouble du sommeil, trouble anxieux, autres maladies psychiatriques, affections médicales, prescriptions pour d'autres médicaments, tabagisme et consommation d'alcool. Pour les trois classes de médicaments, l'analyse a démontré un lien positif et une relation effet-dose.

Dans la Fiche de transparence il a déjà été signalé que les benzodiazépines ont déjà été plusieurs fois corrélés à des chutes, et que les benzodiazépines à courte durée d'action sont probablement plus sûrs que celles à longue durée d'action lorsqu'ils sont administrés à des personnes âgées. Dans une étude rétrospective, un risque accru a également été trouvé avec les *Z-drugs*. Une étude de cohorte néerlandaise récente, menée chez 404 patients qui avaient consulté un gériatre, a également révélé, après correction pour facteurs confondants (âge, sexe, trouble cognitif, dépression, polypharmacie, situation de logement et parcours à pied), un plus grand risque de chutes répétées en cas d'usage de benzodiazépines à longue durée d'action, de benzodiazépines à courte durée d'action et de *Z-drugs*, d'antipsychotiques et d'antidépresseurs, ^{1, 13}.

Dans la Fiche de transparence il a déjà été signalé que les benzodiazépines sont associés à un risque accru d'accidents de la route. Ceci a été confirmé dans une méta-analyse d'études épidémiologiques : lors de l'emploi de benzodiazépines, le risque d'accidents de la route augmente de 60 % (études cas-témoins) à 80 % (études de cohorte) en moyenne^{1, 14}. Le risque le plus important concerne les jeunes et aussi bien les benzodiazépines à longue durée d'action que les benzodiazépines à courte durée d'action augmentent le risque, même si les preuves avec les médicaments à plus longue durée d'action sont plus convaincants. La durée de l'emploi ne semble pas avoir d'impact sur l'importance du risque. Il y a toutefois une augmentation du risque en cas de doses plus élevées. Lors de l'utilisation concomitante d'alcool, le risque d'accident de la route est presque huit fois plus élevé. L'emploi concomitant d'antidépresseurs sédatifs semble avoir une influence néfaste sur l'aptitude à conduire un véhicule et semble augmenter le risque d'accidents. Chez les personnes âgées, les ATC mènent à un plus grand risque d'accidents de la route et une altération de l'aptitude à conduire peu de temps après la prise¹⁴.

Comme déjà mentionné dans la Fiche de transparence, de nombreuses plantes sont réputées favoriser l'endormissement, mais pour la plupart d'entre elles, on ne dispose pas de preuves de leur efficacité. Dans un article de synthèse de La Revue Prescrire il est par ailleurs signalé que des plantes telles que cimicifuga, anemone pulsatilla et ballote ont un rapport bénéfice/risque négatif et sont donc à déconseiller en cas d'insomnie¹⁵.

Références

1. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG 2014.
2. Cowley D. CBT for insomnia in patients with PTSD. NEJM Journal Watch 2014, March 10. Comment on: Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep* 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408, DOI: 10.5665/sleep.3408.
3. Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep* 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408.
4. Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
5. Toro J. A new drug for insomnia? NEJM Journal Watch 2014, May 27. Comment on: Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009776. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD009776.pub2.
7. Schwenk TL. Direct-to-patient education limits benzodiazepine use in older adults. . NEJM Journal Watch 2014, April 24. Comment on: Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
8. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
9. Dubovsky S. How risky are psychiatric medications? NEJM Journal Watch 2014, July 9. Comment on: Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
10. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
11. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next morning impaired driving ability and mental alertness. EMA 2014.

12. Elia J. Anxiolytics and Hypnotics Associated with Long-Term Mortality Hazard Jwatch 2014. Comment on: Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
13. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, et al. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74:357-62, Apr. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.01.004.
14. Dassanayake T, Michie P, Carter G, et al. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011;34:125-56, Feb 1. DOI: 10.2165/11539050-000000000-00000.
15. Prescrire Rédaction. Mauvais sommeil: l'essentiel sur les soins de premier choix. *La Revue Prescrire* 2014;34:206.

Insomnie

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2013

Nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux

Une nouvelle méta-analyse parvient aux mêmes conclusions que des méta-analyses antérieures, à savoir que la thérapie comportementale et cognitive est efficace chez les patients atteints d'insomnie primaire^{a,1,2}. Les auteurs de cette méta-analyse signalent que l'effet pourrait être surestimé en raison de biais de publications possibles.

Une synthèse méthodique d'études randomisées ayant comparé la thérapie comportementale et cognitive avec des somnifères en cas d'insomnie, a constaté que la thérapie comportementale et cognitive à court terme (6 à 10 semaines) est au moins aussi efficace que les somnifères et que l'effet se maintient jusqu'à 3 ans^{b,1,3}.

Une méta-analyse d'études randomisées a constaté que la thérapie comportementale et cognitive assistée par ordinateur est efficace chez les patients atteints d'insomnie^{c,1,4}. La thérapie assistée par ordinateur peut constituer une option dans la prise en charge progressive de l'insomnie.

Dans une RCT menée chez des personnes âgées présentant une insomnie chronique, on a constaté un meilleur effet sur le sommeil avec un programme d'auto-assistance qu'avec une brochure sur l'hygiène du sommeil^{d,5,6}. Le programme d'auto-assistance consistait à envoyer chaque semaine, pendant six semaines, une nouvelle brochure proposant des stratégies cognitives, et à offrir une assistance téléphonique (facultative). Une semaine après l'envoi de la dernière brochure, l'efficacité et la qualité subjective du sommeil étaient meilleures dans le groupe ayant bénéficié du programme d'auto-assistance que dans le groupe témoin. De plus, le groupe d'intervention avait moins souvent recours à des somnifères (33,3 % y avaient recours, contre 51,3 % dans le groupe témoin). L'effet sur le sommeil était maintenu à long terme (3 et 6 mois), mais la différence en termes de consommation de somnifères n'était pas statistiquement significative (39,3 % contre 46,3 % après 6 mois). Très peu de personnes âgées ont eu recours à l'assistance téléphonique.

Dans une RCT de petite taille portant sur 30 adultes atteints d'insomnie chronique, la thérapie comportementale et cognitive par téléphone aboutissait plus souvent à une rémission (80 %) par rapport au groupe témoin (42 %) qui avait reçu une brochure informative et un seul entretien téléphonique pour expliquer la brochure^{e,7,8}. La thérapie par téléphone peut constituer une option dans la prise en charge progressive de l'insomnie chronique.

- a. La méta-analyse incluait 14 RCT (n = 958) ayant comparé la thérapie comportementale et cognitive avec un groupe témoin. L'analyse ne faisait pas de distinction entre les études chez les adultes et celles menées chez des personnes âgées. On a constaté un effet d'ampleur moyenne à élevée sur tous les critères d'évaluation subjectifs liés au sommeil, à la fin du traitement (ampleur de l'effet variant de 0,44 pour la durée d'endormissement à 1,09 pour le réveil matinal précoce), sauf sur la durée totale du sommeil. En ce qui concerne les critères d'évaluation objectifs liés au sommeil, on a constaté un effet statistiquement significatif sur la durée totale des réveils (ES = 0,73), la durée des réveils après endormissement (ES = 0,42), et l'efficacité du sommeil (ES = 0,53), mais pas sur la durée d'endormissement ou la durée totale du sommeil. Après 12 mois, le groupe d'intervention obtenait de meilleurs résultats que le groupe témoin sur les critères d'évaluation subjectifs suivants, liés au sommeil: durée d'endormissement (ES = 0,45), la durée des réveils après endormissement (ES = 0,47), l'efficacité du sommeil (ES = 0,0,54), et la durée totale du sommeil (ES = 0,42). On a regroupé les données concernant les critères d'évaluation objectifs liés au sommeil sur les différentes périodes de suivi (1 à 24 mois), il en ressort un bénéfice statistiquement significatif sur la durée d'endormissement (ES = 0,59), la durée totale du sommeil (ES = 0,71) et l'efficacité du sommeil (ES = 0,78).
- b. La synthèse méthodique incluait 5 RCT chez 294 patients atteints d'insomnie primaire, ayant comparé l'effet de la thérapie comportementale et cognitive avec un somnifère. Toutes les RCT ont déjà été abordées dans la Fiche de transparence. Le niveau de qualité des preuves a été évalué selon l'approche de GRADE. En ce qui concerne l'amélioration des critères d'évaluation liés au sommeil à long terme, la thérapie comportementale et cognitive s'est révélée plus efficace que les benzodiazépines (niveau de qualité de preuve modéré) et que les "Z-drugs" (niveau de qualité de preuve bas). Les benzodiazépines s'avéraient plus efficaces en ce qui concerne l'amélioration des critères d'évaluation liés au sommeil à court terme (niveau de qualité de preuve très bas).
- c. La méta-analyse incluait 6 RCT portant sur 433 patients atteints d'insomnie primaire ou secondaire, et ayant comparé la thérapie comportementale et cognitive assistée par ordinateur (durée de 2 à 9 semaines; 5 études sur internet; 1 étude ayant utilisé un mini-ordinateur qui était fixé au poignet ou au lit, pour appliquer en temps réel la restriction du sommeil et le contrôle du stimulus) avec un groupe témoin sur liste d'attente (dans 1 étude, le groupe témoin bénéficiait d'une auto-assistance consistant, entre autres, en des enregistrements de relaxation et une bibliothérapie). Dans 4 études, aucun contact avec le thérapeute n'était prévu; dans 2 études, une assistance minimale était proposée sous forme de 1 ou 2 courriels. A la fin de la thérapie assistée par ordinateur, on a observé un meilleur résultat au niveau de la qualité du sommeil, de l'efficacité du sommeil, du nombre de réveils, de la durée d'endormissement et de l'*Insomnia Severity Index*, mais pas en ce qui concerne la durée des réveils après endormissement ou la durée totale du sommeil. Le NST était de 4 en moyenne (allant de 1,4 à 5,4) et le taux d'observance thérapeutique était élevé (78 % ont terminé le programme).
- d. L'étude incluait 193 patients entre 55 et 87 ans (âge moyen de 67 ans) qui s'étaient présentés comme participants suite à un appel lancé par différents canaux. Tous les patients souffraient d'une insomnie chronique et présentaient au moins une autre maladie. Les brochures contenaient des avis concernant les stratégies comportementales et cognitives telles que l'auto-surveillance, la restriction du

sommeil, le contrôle du stimulus et les techniques cognitives. Les participants pouvaient également faire appel à un helpdesk par voie téléphonique. Le critère d'évaluation primaire était la qualité de sommeil subjective d'après le *Pittsburg Sleep Quality Index*, et celle-ci était significativement meilleure, à la fin de la période d'intervention, dans le groupe ayant bénéficié de l'auto-assistance, par rapport au groupe témoin (ampleur de l'effet 0,69; IC à 95 % 0,35 à 1,03, $p < 0,001$). Même sur les critères d'évaluation secondaires suivants, on a constaté une différence: l'*Insomnia Severity Index* (ampleur de l'effet 0,74; IC à 95 % 0,40 à 1,09, $p < 0,001$), l'efficacité subjective du sommeil (ampleur de l'effet 0,75; IC à 95 % 0,41 à 1,09, $p < 0,001$), et l'usage de somnifères (RC pour non usage = 2,1; IC à 95 % 1,1 à 4,2). On n'a pas observé de bénéfice sur le *Fatigue Severity Scale* (ampleur de l'effet -0,14; IC à 95 % -0,48 à 0,19, $p = 0,41$). Après 6 mois, on continuait à observer un bénéfice au niveau des paramètres subjectifs du sommeil (ampleur de l'effet variant entre 0,51 et 0,62), mais pas en ce qui concerne l'usage de somnifères (RC pour non usage = 1,34; IC à 95 % 0,65 à 2,77, $p = 0,43$).

- e. RCT ayant randomisé 33 adultes (âge moyen de 39 ans) atteints d'insomnie chronique. Les participants ont été recrutés à partir des pratiques de généralistes et d'annonces dans les journaux. Le groupe d'intervention a reçu pendant 4 à 8 semaines une thérapie comportementale et cognitive par téléphone, sous forme de séances hebdomadaires (durant entre 15 et 60 minutes). Les patients du groupe témoin ont reçu une brochure informative sur l'insomnie, par la poste, puis ils ont été contactés au téléphone par le thérapeute qui leur a donné quelques explications générales au sujet de la brochure. Aucun participant ne prenait des somnifères sur prescription. A la fin du traitement et lors du suivi après 12 semaines, on a observé, dans les deux groupes, une amélioration des critères d'évaluation subjectifs liés au sommeil et du fonctionnement en journée (aucune différence entre le groupe d'intervention et le groupe témoin). Les cas de rémission étaient plus fréquents dans le groupe d'intervention et il y avait moins de conceptions erronées sur le sommeil dans ce groupe que dans le groupe témoin.

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux

Une méta-analyse concernant l'efficacité des "Z-drugs" confirme que le bénéfice est limité. La méta-analyse incluait toutes les études contrôlées par placebo qui avaient été introduites auprès de la *Food and Drug Administration*, concernant des adultes souffrant d'insomnie⁹. Les études incluses dans l'analyse duraient de 14 à 45 jours. Les ampleurs de l'effet révélaient un effet statistiquement significatif mais limité sur la durée d'endormissement. La différence absolue sur la durée d'endormissement objective était de 22 minutes (IC à 95 % 11 à 33 minutes); la différence sur la durée d'endormissement subjective était de 7 minutes (statistiquement non significative). Dans les quelques études ayant rapporté l'effet des "Z-drugs" sur d'autres paramètres du sommeil, tels que la durée totale du sommeil ou le nombre de réveils nocturnes, les somnifères ne s'avéraient pas supérieurs au placebo^a.

- a. La méta-analyse incluait 13 études contrôlées par placebo concernant les "Z-drugs" (8 études avec le zolpidem, 3 avec l'eszopiclone et 3 avec la zaléplone) chez des patients atteints d'insomnie primaire ($n = 4.378$), avec au total 65 comparaisons. A

l'exception d'une seule, toutes les études étaient de courte durée (14 à 45 nuits). L'étude de longue durée a évalué l'effet de l'eszopiclone sur 6 mois et n'a pas été incluse dans la méta-analyse (on n'en donne pas la raison).

Les "Z-drugs" diminuaient de manière statistiquement significative la durée d'endormissement objective, mais l'effet était limité (ampleur de l'effet durée d'endormissement objective: 0,36 (IC à 95 % 0,16 à 0,57) ; ampleur de l'effet durée d'endormissement subjective: 0,33 (IC à 95 % 0,04 à 0,62). En nombre de minutes, ceci signifiait un bénéfice de respectivement 22 (IC à 95 % 11 à 33) et 7 (IC à 95 % 12 à 26) minutes. On n'a constaté aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo sur les divers critères d'évaluation secondaires.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

La FDA américaine recommande de plus faibles doses de zolpidem, parce qu'il ressort de nouvelles données de recherche qu'une dose de 10 mg est susceptible de provoquer des problèmes de conduite et représente un risque accru d'accidents¹⁰.

Dans une étude rétrospective menée en Amérique chez des personnes âgées hospitalisées ou institutionnalisées, la consommation de "Z-drugs" était associée à un risque de chutes ou de fractures de la hanche^{a,11-14}. Même si ce type d'études ne permet pas de prouver un lien causal, ce signal est tout de même préoccupant. Dans une des études, les données ont aussi été corrigées de l'usage d'autres sédatifs et de la présence d'insomnie¹². Même après correction pour ces facteurs, le risque lié à l'usage de zolpidem restait nettement plus élevé. L'insomnie aussi bien que l'usage de "Z-drugs" étaient des prédicteurs indépendants de chutes. Pour diminuer le risque de chutes chez les personnes âgées institutionnalisées, il convient donc de prendre en charge aussi bien le problème de l'insomnie que le problème des somnifères¹⁵. Un risque accru de chutes et de fractures de la hanche a également déjà été associé aux benzodiazépines.

Une étude de cohorte prospective chez des personnes âgées dans deux régions françaises a constaté une incidence accrue de démence chez les nouveaux consommateurs de benzodiazépines^{b,16,17}. Les données ont été corrigées des facteurs de risque connus de démence, tels que les caractéristiques socio-démographiques et la prise d'autres médicaments (mais pas de la prise d'autres médicaments psychotropes). Le lien que l'on a observé entre la consommation de benzodiazépines et la démence n'est pas nécessairement un lien de cause à effet. En effet, les benzodiazépines sont particulièrement prescrites en cas d'insomnie et d'anxiété, troubles qui surviennent souvent dans la phase précoce de la démence¹⁶.

- a. Une première étude de cohorte rétrospective a regroupé les données concernant 15.528 habitants d'une maison de repos ayant une fracture de la hanche, dont 11 % prenaient une "Z-drug" (zolpidem, eszopiclone ou zaléplone)¹³. L'usage de "Z-drugs" dans le mois précédant la fracture de la hanche a été comparé à un usage plus ancien (respectivement 60 à 89 jours et 120 à 149 jours avant la fracture). La prise récente de "Z-drugs" était associée à un risque accru de fractures de la hanche (RC = 1,66; IC à 95 % 1,45 à 1,90). Le risque était le plus prononcé dans les 15 premiers

jours suivant l'instauration du traitement médicamenteux (RC = 2.20; IC à 95 % 1,76 à 2,74).

La deuxième étude de cohorte rétrospective a été menée dans un hôpital de grande taille¹². Le risque de chutes a été comparé entre les patients qui ne prenaient pas le zolpidem qui leur avait été prescrit (n = 11.358) et les patients qui le prenaient (n = 4.962). La prise de zolpidem dans les 24 heures précédant la chute était associée à un risque accru de chutes, même après correction pour tous les autres facteurs de risque. Le rapport de cotes ajusté était de 6,39 (IC à 95 % 3,07 à 14,49, p < 0,001). L'insomnie s'avérait par ailleurs un facteur de risque indépendant de chutes, mais le lien était moins prononcé (RC ajusté = 1,60; IC à 95 % 1,17 à 2,17; p = 0,003).

- b. Les données provenaient de l'étude PAQUID, qui avait comme objectif d'étudier le vieillissement neurologique au sein de la population française. Les personnes (n = 1.063) entraient en ligne de compte pour l'analyse si elles n'avaient pas reçu de diagnostic de démence dans les 5 années précédentes. Les nouveaux consommateurs de benzodiazépines (n = 95) ont été comparés aux non-consommateurs (n = 968) sur une période de suivi d'une durée médiane de 6 ans. L'incidence de démence durant la période de suivi était de 4,8 sur 100 années-patients dans le groupe "benzodiazépine", contre 3,2 sur 100 années-patients dans le groupe des non-consommateurs. Le rapport de hasards après correction pour les facteurs confondants était de 1,60 (IC à 95 % 1,08 à 2,38).

Références

1. Buysse DJ. Insomnia. JAMA 2013;309:706-16
2. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. Sleep and Biological Rhythms 2011;9:24-34
3. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. BMC Family Practice 2012;13:40 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/13/40>)
4. Cheng SK, Dizon J. Computerised cognitive behavioural therapy for insomnia: a systematic review and meta-analysis. Psychother Psychosom 2012;81:206-16. DOI: 10.1159/000335379
5. Zuger A. Self-help course combats insomnia. Journal Watch General Medicine 2012; October 25. Comment on: Morgan K et al. Self-help treatment for insomnia symptoms associated with chronic conditions in older adults: A randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 2012;60:1803
6. Morgan K, Gregory P, Tomeny M, et al. Self-help treatment for insomnia symptoms associated with chronic conditions in older adults: A randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 2012;60:1803
7. Cowley D. Disseminating cognitive-behavioral therapy for insomnia. Journal Watch Psychiatry April 1, 2013. Comment on: Arnedt JT et al. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. Sleep 2013 Mar 1;36:353. (<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2448>)

8. Arnedt JT, Cuddihy L, Swanson LM, et al. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep* 2013 Mar 1;36:353. (<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2448>)
9. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012;345:e8343 doi:10.1136/bmj.e8343 (Published 17 December 2012)
10. Anonymous. FDA reduces dosage for zolpidem. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2013;51:28
11. Schwenk TL. Excess risk for hip fracture among nursing home residents who take nonbenzodiazepine hypnotics. *Journal Watch General Medicine* March 28, 2013. Comment on: Berry SD, et al. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. Published online March 4, 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3795
12. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morentaler TI. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *Journal of Hospital Medicine* 2013;8:1-6
13. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. Published online March 4, 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3795
14. Voelker R. Zolpidem increases patients' fall risk, study shows. *JAMA* 2012;308:2247.
15. Widera E. What's to blame for falls and fractures? Poor sleep or the sleeping medication? *JAMA Intern Med*. Published online March 4, 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3801
16. Mueller PS. New benzodiazepine use is associated with risk for dementia. *Journal Watch General Medicine* November 6, 2012. Comment on: Billioti de Gage SB et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231 doi:10.1136/bmj.e6231 (Published 27 September 2012)
17. Billioti de Gage SB, Bégaud B, Bazin Fabienne, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231 doi:10.1136/bmj.e6231 (Published 27 September 2012)

Prise en charge de l'insomnie

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2012

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie?

Techniques cognitives et comportementales en ligne

Dans une RCT menée auprès d'adultes souffrant d'insomnie chronique, une thérapie cognitive et comportementale en ligne s'avérait plus efficace qu'un traitement placebo ou que les soins habituels, du moins à court terme. L'intervention en ligne proposant une option supplémentaire, à savoir la possibilité d'un "soutien par les pairs" (*peer-support*), il est donc difficile de savoir à quelle composante de l'intervention attribuer les résultats positifs. Des études avec une période de suivi plus longue sont nécessaires pour vérifier si l'effet se maintient^a.

- a. Cette RCT incluait 164 adultes souffrant d'insomnie chronique. Le traitement consistait en une thérapie cognitive et comportementale (TCC) ou une thérapie placebo par imagerie (*imagery relief therapy* ou IRT), toutes deux sous forme de 6 séances en ligne proposant un support web et e-mail automatisé. Les patients du groupe TCC avaient également accès à une communauté en ligne. Le critère d'évaluation primaire était l'efficacité subjective du sommeil. La TCC en ligne était associée à une plus grande amélioration au niveau de ce critère d'évaluation (bénéfice de 20 % sur l'efficacité du sommeil) que le placebo IRT (bénéfice de 6 %) et le groupe ayant reçu les soins habituels (bénéfice de 6 %). Ce bénéfice semblait en grande partie maintenu durant la période de suivi de 8 semaines après le traitement¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prise en charge médicamenteuse de l'insomnie?

Selon les résultats d'une RCT avec permutation menée chez 153 patients souffrant d'insomnie chronique, l'almorexant, un antagoniste des récepteurs de l'hypocrétine, est associé à une amélioration sur divers critères d'évaluation du sommeil après une administration unique, et ceci sans impact sur le fonctionnement en journée². Plus d'études sont nécessaires concernant l'efficacité et le profil d'innocuité de ce nouveau produit.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

Une étude de cohorte menée à grande échelle aux Etats-Unis a constaté un lien positif entre l'usage d'hypnotiques et la mortalité. Comme dans le cas de toute étude non randomisée, il se pourrait qu'il y ait des facteurs de confusion: les patients des deux groupes étaient-ils réellement comparables? Le plus grand défaut de cette étude réside en effet dans l'absence d'information sur les diagnostics psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété, et sur l'usage d'autres médicaments. Ceci

n'empêche pas que les hypnotiques doivent être réservés aux patients souffrant d'insomnie aiguë et qu'ils ne doivent pas être administrés plus de quelques semaines³⁻⁶.

La TGA (*Therapeutic Goods Administration*) australienne continuait à recevoir ces dernières années des notifications rapportant l'apparition de parasomnies, d'amnésie et d'hallucinations suite à l'usage de zolpidem. Les médecins qui envisagent de prescrire du zolpidem doivent informer leurs patients du risque de ces effets indésirables potentiellement graves qui sont assez spécifiques au zolpidem⁷.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant l'arrêt progressif des benzodiazépines?

Une nouvelle méta-analyse confirme ce qui était déjà mentionné dans la Fiche de transparence, à savoir qu'une intervention minimale sous la forme d'une lettre invitant à l'arrêt augmente les chances de réussite d'arrêter progressivement la consommation de benzodiazépines^a.

- a. La méta-analyse incluait 3 études portant au total sur 615 patients (âgés en moyenne de 60 ans). L'intervention minimale par le généraliste doublait les chances de réussite d'un arrêt des benzodiazépines (14 % des patients avaient arrêté d'en consommer après l'intervention, contre 6 % dans le groupe-témoin, RR=2,31; IC à 95 % BI 1,29 à 4,17), le NST étant de 13 après six mois^{8,9}.

Références

1. Moore M. Looking for a good night's sleep. *Lancet* 2012;380:322.
2. Dubovsky S. A new approach to insomnia. *J Watch Psychiatry* June 11, 2012. Comment on: Hoever P et al. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:975.
3. Levine M. Hypnotic drugs were associated with increased risk for mortality. *ACP Journal Club* 2012;156:13. Comment on: Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850.
4. Mueller PS. Insomnia drugs linked to increased mortality. *J Watch General Medicine*, March 13, 2012. Comment on: Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850.
5. Anonymous. Hypnotics linked to increased mortality? *Drug Ther Bull* 2012;50:38.
6. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Emploi d'hypnotiques, et mortalité et cancer: un signal mais pas de preuves. *Folia Farmacotherapeutica* 2012;39:32-3.

7. Anonymous. Zolpidem: continued reporting of abnormal sleep-related events and amnesia. *Australian Prescriber* 2012;35:99.

8. Anthierens S. Interventions minimales efficaces pour diminuer l'usage chronique de benzodiazépines? *Minerva en ligne* 2012-06-28. Bespreking van: Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e573-8.

9. Primack BA. Review: minimal interventions (e.g. a letter) reduce long-term benzodiazepine use in primary care. *ACP Journal Club* 2012;156:8. Comment on: Mugunthan et al. Minimal intervention to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:573-8.

Prise en charge de l'insomnie

(date de recherche jusqu'au 1^{er} septembre 2011)

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux de l'insomnie?

Des études récentes révèlent qu'une thérapie comportementale et cognitive de courte durée (4 séances) est susceptible d'améliorer considérablement le sommeil, même chez les personnes âgées^a.

- a. Une RCT chez 81 patients (âgés en moyenne de 54 ans) atteints d'insomnie primaire ou d'insomnie associée à une comorbidité (principalement une dépression ou un trouble de stress post-traumatique) a étudié l'effet d'une thérapie comportementale et cognitive (TCC) de courte durée (4 séances de 30 à 60 minutes, toutes les 2 semaines)^{1,2}. Le groupe-témoin ne recevait que des informations sur l'hygiène du sommeil (également 4 séances toutes les 2 semaines). Le traitement était donné par un psychologue clinicien expert en thérapie comportementale dans l'insomnie. Le sommeil était évalué à partir de questionnaires, un journal de sommeil et un actimètre (pas de polysomnographie). La TCC aboutissait à une plus grande amélioration sur certains critères d'évaluation que l'hygiène du sommeil: la durée d'endormissement subjective (ES=-0,48, p=0,05) et l'efficacité du sommeil (ES=0,46, p=0,005) s'étaient améliorées à la fin du traitement; la durée d'éveil après endormissement (WASO, *wake after sleep onset*, ES=-0,43, p=0,02) avait davantage diminué après 6 mois. Il n'y avait pas de différence d'effet entre les patients atteints d'insomnie primaire et d'insomnie avec comorbidité sur la plupart des critères d'évaluation. On obtenait plus souvent une rémission (score < 5 sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index*) après une TCC chez des patients atteints d'insomnie primaire (76%) que dans les autres groupes (19% après une TCC chez les patients avec comorbidité, 27% après l'hygiène du sommeil chez les patients atteints d'insomnie primaire et 22% après l'hygiène du sommeil chez les patients avec comorbidité, p=0,004)^{1,2}.

Une RCT chez 82 personnes âgées (âgées en moyenne de 72 ans) présentant une insomnie chronique et une comorbidité médicale a étudié l'effet d'une thérapie comportementale et cognitive de courte durée, par rapport à des informations écrites sur le sommeil (groupe-témoin)³. Les participants ont été recrutés à partir d'annonces ou par l'intermédiaire d'une clinique de première ligne. L'intervention consistait à diminuer le temps passé au lit, à régulariser l'heure du lever quotidien, à limiter le coucher aux moments de somnolence et la présence dans le lit aux moments de sommeil. Le groupe d'intervention bénéficiait de 2 séances individuelles et de 2 consultations par téléphone (durée totale de 2 heures) sur une période de 3 semaines, proposées par un(e) infirmier(ère) n'ayant pas été formé(e) à la « *sleep medicine* ». Après 4 semaines (n=79), le groupe d'intervention obtenait de meilleurs résultats que le groupe-témoin sur la plupart des paramètres de sommeil subjectifs (qualité du sommeil, durée d'endormissement, WASO, efficacité de sommeil) et sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index*, mais pas d'après la polysomnographie. La durée totale du sommeil ne s'était pas améliorée d'après le journal du sommeil et la polysomnographie, contrairement aux résultats de l'actimétrie. Le pourcentage de personnes ne répondant plus aux critères d'insomnie était de 55% dans le groupe d'intervention contre 13% dans le groupe-témoin. Dans le groupe d'intervention, on observait une plus grande diminution des symptômes de dépression d'après l'échelle de dépression de Hamilton (ES=0,64) et une plus nette amélioration du fonctionnement quotidien d'après le questionnaire SF36 (ES=0,57). La différence au niveau des symptômes d'anxiété n'était pas statistiquement significative. On n'a pas observé de différence d'effet entre les consommateurs d'hypnotiques ou d'antidépresseurs et ceux qui n'en prenaient pas. Les résultats se maintenaient après 6 mois dans le petit groupe qui a pu être suivi (n=25)³.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux de l'insomnie?

D'après les études limitées dont on dispose, la quétiapine, un antipsychotique, n'est pas efficace dans l'insomnie primaire^a. Les effets indésirables liés à une faible dose ne sont pas suffisamment connus.

Il ressort d'une étude randomisée de petite taille (durée 8 semaines) que l'administration quotidienne d'une préparation combinée de mélatonine (5 mg/j), zinc (11,25 mg/j) et magnésium (225 mg/j) pendant 60 jours, a un effet positif sur la qualité du sommeil et la qualité de vie des résidents d'une maison de repos présentant une insomnie primaire, sans être associée à des effets indésirables^b. Des études supplémentaires dans d'autres populations sont nécessaires pour confirmer les résultats et vérifier l'efficacité et l'innocuité à long terme⁵.

- a. Une synthèse méthodique sur la quétiapine en cas d'insomnie a trouvé 1 RCT de petite taille (n=50) qui n'a pas pu démontrer de différence entre une dose de 25 mg et un placebo sur les critères d'évaluation primaires du sommeil appréciés d'après un journal de sommeil (durée totale du sommeil, durée d'endormissement, vigilance en journée et satisfaction par rapport au sommeil). D'après la même synthèse, des rapports de cas suggèrent que l'usage d'une faible dose peut être associé à de l'akathisie et à d'autres symptômes extrapyramidaux⁴.
- b. Parmi les 250 résidents de maison de repos présélectionnés, 44 répondaient aux critères d'inclusion (entre autres insomnie primaire et non-usage de médicaments susceptibles d'influencer le système nerveux central), et 43 ont été randomisés entre un groupe d'intervention et un placebo. Après 60 jours, le groupe d'intervention obtenait de meilleurs résultats que le groupe placebo sur le critère d'évaluation primaire (différence de 6,8 points (IC à 95% 5,4 à 8,3) d'après le *Pittsburgh Sleep Quality Inventory* (score global allant de 0 à 21 points). Les scores sur les autres questionnaires évaluant le sommeil, les symptômes dépressifs et la qualité de vie physique avaient également connu une évolution significativement meilleure dans le groupe d'intervention que dans le groupe placebo. D'après les résultats de l'actimétrie, la durée de sommeil était meilleure après l'intervention (on ne mentionne pas de chiffres); d'autres critères d'évaluation objectifs du sommeil n'étaient pas disponibles^{5,6}.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

Dans une étude randomisée de petite taille, on a observé une perturbation au niveau de l'équilibre et du fonctionnement cognitif 2 heures après la prise de 5 mg de zolpidem chez des adultes et des personnes âgées en bonne santé dont on avait interrompu le sommeil. Les effets indésirables étaient les plus prononcés chez les personnes âgées^a.

Les informations concernant les effets des « z-drugs » sur l'aptitude à conduire des personnes âgées sont rares. Il ressort d'une étude croisée de petite taille menée chez des personnes d'âge moyen en bonne santé que la prise unique d'une dose thérapeutique de zolpidem ou de zopiclone avant le coucher entrave l'aptitude à conduire le lendemain matin^b. Il est préférable de mettre en garde les patients contre le risque de sédation au moment d'instaurer un traitement avec ces produits ou en cas d'usage sporadique^{8,9}.

- a. Dans une étude croisée, 11 jeunes adultes (âgés en moyenne de 22 ans) et 12 personnes âgées (âgées en moyenne de 67 ans) ont reçu 5 mg de zolpidem ou un placebo avant l'heure du coucher. On a interrompu le sommeil des participants 2 heures plus tard et on

leur a demandé d'effectuer immédiatement quelques tâches. Parmi les 12 personnes âgées, 7 ont échoué au test d'équilibre après l'administration de zolpidem alors qu'il n'y avait aucun échec dans le groupe placebo (NNH=1,7; IC à 95% 1,4 à 2,0). Parmi les jeunes adultes, 3 ont échoué après l'administration de zolpidem et 1 a échoué après l'administration d'un placebo (NNH= 5,5; IC à 95% 5,2 à 5,8). Dans les deux groupes d'âge, la performance sur l'ensemble des tests cognitifs était moins bonne après le zolpidem qu'après le placebo⁷.

- b. Une étude croisée en double aveugle menée auprès de 16 adultes en bonne santé entre 55 et 65 ans a vérifié l'effet d'une prise unique de zolpidem 10 mg, de zopiclone 7.5 mg, de flunitrazépam 1 mg ou d'un placebo sur le comportement au volant. Tous les participants avaient au moins 30 ans d'expérience de conduite automobile et une vue normale. Les médicaments étaient administrés à 11 heures du soir et le test d'aptitude à conduire avait lieu le lendemain matin à 9 heures. Comparés au placebo, le zolpidem et la zopiclone étaient associés à une plus grande difficulté pour maintenir la même position sur la route, maintenir la même vitesse et quitter la route. La prise de zolpidem était également associée à la sensation subjective d'une vigilance matinale amoindrie. Avec la faible dose de flunitrazépam, on a seulement constaté une tendance concernant le maintien de la même position sur la route⁹.

Références

1. Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, et al. Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial. *Sleep* 2009;32:499-510.
2. Falloon K, Arroll B, Elley CR, Fernando A. The assessment and management of insomnia in primary care. *BMJ* 2011;342:1251-5.
3. Buysse DJ, Germain A, Moul D, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95.
4. Anonymous. Is use of quetiapine for sleep evidence-based? *Therapeutics Letter Issue* 79: sep-dec 2010.
5. Brett AS. A new treatment for insomnia? *J Watch* February 3, 2011. Comment on: Rondanelli M, et al. The effect of melatonin, magnesium and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:82-90.
6. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, et al. The effect of melatonin, magnesium and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:82-90.
7. Brett AS. Impaired balance after taking zolpidem. *J Watch* Februari 8, 2011. Comment on: Frey DL, Ortega JD, Wiseman C, et al. Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:73-81.
8. Cowley D. Zolpidem and driving. *Journal Watch* April 11, 2011. Commentary on: Bocca ML, et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology* 2011;214:699-706.
9. Bocca ML, Sullivan M, Lelong-Boulouard V, et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology* 2011;214:699-706.

Prise en charge de l'insomnie

Octobre 2010

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de février 2010, ainsi que toutes les informations provenant de la mise à jour d'octobre 2010.

Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie	4
2. Evolution naturelle - objectifs du traitement	5
3. Critères d'évaluation pertinents	5
4. Prise en charge de l'insomnie.....	6
4.1. Prise en charge non médicamenteuse	6
4.2. Prise en charge médicamenteuse	8
4.2.1. Médicaments versus placebo.....	8
4.2.2. Médicaments entre eux.....	15
4.3. Prise en charge non médicamenteuse versus prise en charge médicamenteuse	18
4.4. Médicaments en association à une thérapie comportementale et cognitive	19
5. Prise en charge du jet lag.....	21
5.1. Prise en charge non médicamenteuse	21
5.2. Prise en charge médicamenteuse	21
6. Diminution progressive des benzodiazépines et des "z-drugs"	22
7. Glossaire.....	25
8. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes	26
9. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans l'insomnie	28
Références	32

Messages essentiels

- Chez les patients insomniaques sans problèmes sous-jacents, l'efficacité de la thérapie comportementale et cognitive dans l'amélioration du sommeil est au moins aussi importante que l'administration d'hypnotiques.
- Pendant les premières semaines, les benzodiazépines sont susceptibles de prolonger la durée du sommeil d'une heure en moyenne. Ce bénéfice doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables et de dépendance, en particulier chez les personnes âgées.
- Il n'y a pas de preuves convaincantes en faveur de la supériorité des "z-drugs" par rapport aux benzodiazépines, en termes d'efficacité, d'effets indésirables, de dépendance ou de rebond.
- L'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil n'a pas été suffisamment démontrée, et on ignore tout de son profil d'innocuité en cas d'usage à long terme. La mélatonine pourrait cependant améliorer les symptômes diurnes liés au décalage horaire.
- L'usage de la valériane semble inoffensif mais les preuves de son efficacité dans l'insomnie ne sont pas convaincantes.
- Il convient de réserver les antidépresseurs et les neuroleptiques sédatifs aux patients présentant des symptômes psychiatriques.
- Un effet sur le fonctionnement du patient en journée n'a été démontré pour aucun traitement.

Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Résumé et conclusions

Il importe de repérer les problèmes sous-jacents chez les patients souffrant d'insomnie: des affections de nature psychique ou physique, l'usage de substances (que ce soient des drogues, de l'alcool ou des médicaments) ou des troubles spécifiques du sommeil. L'insomnie peut également être provoquée par un décalage entre le rythme du sommeil et le cycle veille-sommeil, comme c'est le cas dans le syndrome du décalage horaire ou le travail posté. Le sommeil perturbé a un impact négatif sur le fonctionnement en journée chez seulement une minorité de patients insomniaques (environ 10% dans les études). Néanmoins, nombre de patients trouvent les plaintes de mauvais sommeil inconfortables.

La prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants et des troubles spécifiques du sommeil tels que l'apnée du sommeil, la narcolepsie, le syndrome des jambes sans repos n'est pas abordée dans cette Fiche de transparence.

Prise en charge non médicamenteuse

La prise en charge par une thérapie comportementale et cognitive a un effet positif avéré sur le sommeil chez les patients insomniaques, même chez les personnes âgées. Aucune étude n'a cherché à savoir si cette prise en charge aboutissait également à un meilleur fonctionnement en journée.

La prise en charge par thérapie comportementale et cognitive compte toute une série de techniques non médicamenteuses. Selon les études, différentes techniques sont combinées entre elles; en principe, ces approches reprennent toujours un volet motivationnel et un volet éducatif. Rien n'indique de manière convaincante que certaines techniques sont plus efficaces que d'autres.

L'exercice physique s'avère favorable au sommeil; des efforts physiques importants en soirée peuvent cependant avoir un impact négatif sur l'endormissement. En ce qui concerne la luminothérapie, l'acupuncture ou l'auto-assistance, leur efficacité n'a pas été suffisamment démontrée dans des études de bonne qualité méthodologique.

Prise en charge médicamenteuse

On sait que les benzodiazépines et les "z-drugs" augmentent la quantité de sommeil durant quelques semaines: en moyenne, on gagne une demi-heure à une heure de sommeil par nuit. Les études ne répondent cependant pas à la question de savoir si ceci se traduit aussi par un meilleur fonctionnement en journée. Bien qu'en pratique, ces médicaments soient souvent utilisés sur de plus longues périodes, on n'a pas trouvé d'études bien menées qui aient relevé un effet durant plus de quelques semaines. Il est bien connu que les benzodiazépines peuvent entraîner des effets résiduels tels que de la somnolence, de la fatigue, des vertiges et des problèmes de concentration et de mémoire, avec un risque accru de chutes et d'accidents de la route. Les personnes âgées y sont particulièrement sensibles car elles éliminent plus lentement ces médicaments, sont plus sensibles aux effets sédatifs sur le système nerveux central et utilisent souvent d'autres médicaments en concomitance. Par ailleurs, l'effet – à savoir une demi-heure de gagnée sur la durée totale du sommeil – est plutôt modeste dans cette catégorie d'âge. Les "z-drugs" ne sont pas supérieures aux benzodiazépines en termes d'efficacité; par ailleurs, rien ne prouve de manière convaincante qu'elles sont associées à moins d'effets indésirables. Tant les benzodiazépines que les "z-drugs" sont associées à une dépendance physique ou psychique chez au moins une partie des patients et peuvent provoquer, en cas d'arrêt du traitement, une insomnie de rebond et d'autres symptômes de sevrage.

La place de la mélatonine dans l'insomnie est limitée. La mélatonine à courte durée d'action n'a pas d'effet avéré sur la quantité et la qualité du sommeil. Des études comparatives avec les somnifères classiques font défaut. A court terme, l'usage de mélatonine s'est avéré inoffensif; on ignore tout de son profil d'innocuité à long terme.

Bien que les antidépresseurs sédatifs (trazodone, doxépine, amitriptyline, mirtazapine) soient souvent prescrits chez des patients insomniaques non dépressifs, il n'existe presque pas de preuves à ce sujet. En raison de leurs effets indésirables potentiellement graves, leur usage doit être réservé aux patients présentant des symptômes psychiatriques. Il en va de même, a fortiori, pour les antipsychotiques.

On utilise parfois des antihistaminiques sédatifs comme somnifères. Il existe des preuves limitées en faveur de l'efficacité de la diphenhydramine et de la doxylamine utilisées à court terme. L'inconvénient des antihistaminiques sédatifs est qu'ils ont des effets anticholinergiques et sont associés à de la somnolence et une sensation d'hébétéude en journée.

De nombreuses plantes sont réputées favoriser l'endormissement, mais pour la plupart d'entre elles, on ne dispose pas de preuves d'efficacité. La valériane est la plante la plus étudiée, elle exercerait éventuellement un effet modeste, mais les résultats des études ne sont pas univoques.

Il ressort d'études comparatives que la prise en charge par une thérapie comportementale et cognitive a au moins autant d'effet sur le sommeil que la prise d'hypnotiques, même chez les personnes âgées. Par ailleurs, l'effet se maintient mieux à long terme. Le bénéfice éventuel d'une prise en charge combinée n'est pas maintenu après l'arrêt du traitement; à long terme, l'administration temporaire de médicaments réduit l'effet de la prise en charge par thérapie comportementale et cognitive.

Prise en charge du jet lag

Aucune mesure non médicamenteuse a un effet positif avéré sur les symptômes de jet lag. Les études sur l'effet des benzodiazépines et des "z-drugs" dans le syndrome du décalage horaire constatent une amélioration du sommeil et parfois aussi une amélioration des performances en journée. La mélatonine est susceptible d'améliorer les symptômes liés au décalage horaire, tels que la fatigue et l'agitation, mais n'aboutit pas à un meilleur sommeil.

Diminution progressive des benzodiazépines et des "z-drugs"

Les benzodiazépines ou les "z-drugs" doivent toujours être diminuées progressivement afin de limiter le risque de symptômes de sevrage. Il est recommandé de passer à un produit à longue demi-vie. Rien ne prouve de manière convaincante dans les études, que les médicaments d'appoint (que ce soient les β -bloquants, les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques, les anti-épileptiques ou la mélatonine) sont susceptibles d'augmenter les chances de réussite. Les techniques de thérapie comportementale et cognitive peuvent quant à elles augmenter les chances de réussite.

Conclusion

En guise de conclusion, on peut dire que très peu d'études cliniquement pertinentes ont été menées sur un problème aussi fréquent que l'insomnie, très souvent pris en charge par des médicaments. Une prise en charge structurée non médicamenteuse est certainement utile. L'administration à court terme d'une benzodiazépine ou d'une "z-drug", dont la prise a été clairement expliquée au patient auparavant, est étayée. On ignore tout ou presque de leur efficacité à long terme, mais on sait qu'elles entraînent des symptômes de sevrage tels qu'un sommeil perturbé à l'arrêt. L'avantage de la mélatonine ou de la valériane est qu'elles sont relativement sûres mais on dispose de trop peu de données sur leur bénéfice et leur innocuité à long terme. Les antidépresseurs et les antipsychotiques n'ont une place que chez les patients avec comorbidité.

1. Définition et épidémiologie

On parle d'insomnie pour définir les troubles subjectifs de l'endormissement, du maintien du sommeil ou de réveils trop matinaux, ou en cas de sommeil peu réparateur malgré de bonnes conditions de sommeil, d'où résulte un fonctionnement diurne perturbé¹⁻⁵. Selon cette définition, l'insomnie est toujours un problème de 24 heures⁵. Les troubles du sommeil sont associés à une fatigue diurne et un manque d'énergie, des troubles de concentration et de la mémoire⁶. Lorsque les troubles du sommeil ne provoquent pas de problèmes en journée (même si les patients trouvent leur insomnie incommode), on parle de pseudo-insomnie¹.

Dans les études, l'insomnie est généralement définie à partir de critères arbitraires, tels que par exemple un temps d'endormissement de plus de 30 minutes ou une efficacité du sommeil (rapport entre le temps de sommeil et le temps passé au lit, voir glossaire) inférieure à 85%^{1,7}.

On distingue l'insomnie de courte durée (moins de 3 ou 4 semaines) et l'insomnie prolongée ou chronique^{2,4,5}.

Le terme d'insomnie secondaire (encore appelée « insomnie avec co-morbidité ») est réservé aux cas d'insomnie associés à un problème sous-jacent. Les troubles sous-jacents peuvent être de nature psychique (crise émotionnelle, problématique de l'anxiété, dépression, ...), de nature physique (douleurs, troubles respiratoires, troubles endocriniens, démence...), des troubles spécifiques du sommeil (apnée du sommeil, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos et myoclonie nocturne) ou la consommation de substances ou de médicaments (alcool, drogues, anorexigènes, certains antidépresseurs, diurétiques, corticostéroïdes, hormones, sympathicomimétiques, bêta-bloquants, ...)^{2,5,8}. Une insomnie chronique peut également se présenter sans que l'on puisse déterminer une origine médicale ou psychiatrique sous-jacente^{2,5,9}. Lorsque les troubles du sommeil sont dus à un processus de conditionnement négatif, le lit étant associé après un certain temps au mauvais sommeil, on parle d'insomnie psychophysiologique¹.

L'insomnie peut aussi être occasionnée par un décalage entre le rythme du sommeil exigé et le propre rythme circadien. Le décalage horaire et le travail posté sont les causes les plus fréquentes². Les troubles spécifiques du sommeil telles que l'apnée du sommeil, la narcolepsie, le syndrome des jambes sans repos peuvent également engendrer des troubles du sommeil mais ils ne sont pas abordés dans cette Fiche de transparence.

La prévalence de l'insomnie varie selon la méthode de recherche observée et les définitions utilisées⁷. Selon des études menées à l'étranger, 9 à 30% de la population ont mentionné des troubles du sommeil durant l'année précédente². Seuls 10% des patients présentant des troubles du sommeil voient leur fonctionnement perturbé en journée³.

Dans l'enquête de santé belge, 1 personne sur 5 (âgées de 15 ans ou plus) mentionne des troubles du sommeil durant les deux semaines précédentes¹⁰. Les troubles du sommeil sont plus fréquemment rapportés par des femmes (23%) que par des hommes (17%) et avec l'âge (de 15% chez les plus jeunes à 25% chez les personnes âgées de 75 ans ou plus)¹⁰. D'autres facteurs qui y sont associés sont la privation socio-économique (niveau inférieur de formation, chômage), des troubles somatiques ou psychiatriques, le statut civil, la fréquence étant plus élevée chez les personnes divorcées, les célibataires, les veufs et veuves que chez les personnes mariées. Les troubles du sommeil apparaissent également plus fréquemment en période de stress.

Il n'est pas clair dans quelle mesure l'âge avancé en soi provoque des troubles du sommeil, ou si les troubles sont plutôt dus à une co-morbidité plus élevée liée à l'âge. Les rythmes de sommeil changent cependant avec l'âge: les personnes âgées se réveillent plus fréquemment durant la nuit, ont un sommeil plus léger et une efficacité du sommeil plus faible que les jeunes adultes³. Les personnes âgées vont en général aussi se coucher plus tôt que les jeunes et se réveillent plus tôt⁶.

Selon des données provenant des Pays-Bas, seuls 10 à 15% des patients présentant des troubles du sommeil consultent un médecin⁴. En Belgique, l'incidence de troubles du sommeil en général (insomnie ou autre trouble du sommeil) dans la pratique généraliste était de 3,2 sur mille hommes et de 4,05 sur mille femmes entre 2004 et 2006¹¹.

2. Evolution naturelle – objectifs du traitement

Les données concernant l'évolution naturelle et la durée de l'insomnie sont très réduites³. Des données limitées suggèrent que l'insomnie est une affection chronique et persistante avec peu de chances de rémission spontanée et avec des récives possibles après une période de rémission^{3,9}. Dans une étude longitudinale menée auprès de 4.885 patients sélectionnés de façon aléatoire dans la pratique généraliste, on observait une insomnie persistante après 1 an de suivi chez 69% des personnes ayant présenté des troubles d'insomnie lors de la première interrogation¹². Une autre étude a constaté une rémission spontanée après 4 mois chez seulement 13,1% des personnes présentant une insomnie chronique¹³.

Il ressort d'études épidémiologiques que l'insomnie prolongée est associée à des problèmes au niveau du fonctionnement à la maison et au travail (avec entre autres davantage d'absentéisme), à un risque accru d'accidents de la route, d'accidents du travail, de chutes, de problèmes psychiatriques (dépression, angoisse, démence), et de problèmes de dépendance^{2,3,5,7}. L'association entre l'insomnie et la dépression fait l'objet de discussions, mais il n'est pas possible de se prononcer sur les causes et les effets⁷. On ne dispose pas d'études démontrant qu'un traitement réussi de l'insomnie est susceptible de diminuer le risque de troubles psychiatriques tels que la dépression par exemple⁷. Il n'est pas clair non plus dans quelle mesure le traitement des troubles physiques associés à l'insomnie améliore l'insomnie elle-même³. Dans une étude longitudinale (suivi sur six ans), on n'a pas constaté de rapport entre l'insomnie et la mortalité³. Davantage d'études à grande échelle sont nécessaires³.

L'objectif du traitement de l'insomnie consiste à augmenter la quantité et la qualité du sommeil, à éviter la somnolence diurne et à améliorer le fonctionnement en journée⁹.

3. Critères d'évaluation pertinents

Dans les études disponibles, l'évaluation se limite généralement à quelques paramètres du sommeil; l'impact du traitement sur la qualité de vie et le fonctionnement en journée a été peu étudié. Les critères d'évaluation rapportés sont: le temps d'endormissement, le nombre de réveils après l'endormissement, la durée des réveils survenant après l'endormissement (« wake after sleep onset » ou WASO), les réveils précoces, l'efficacité du sommeil, la qualité du sommeil. Les effets indésirables du traitement font également l'objet d'un suivi⁹. La méthode d'évaluation la plus utilisée est celle des auto-rapports à partir d'échelles d'évaluation. La polysomnographie n'est pas indiquée dans la pratique clinique, sauf en cas de suspicion d'un trouble du sommeil, mais elle est par contre régulièrement utilisée pour mesurer l'effet d'une intervention dans les études. L'interprétation des études portant sur des patients présentant une insomnie est entravée par le fait qu'il existe des différences entre l'enregistrement objectif de la durée de sommeil et l'estimation subjective de celle-ci par le patient lui-même. Après avoir utilisé des somnifères, le patient surestime la durée de son sommeil tandis qu'il la sous-estime après avoir passé une nuit sans médicaments⁴.

Echelles d'évaluation dans les études

Le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) mesure la qualité du sommeil durant le mois précédent à partir d'autorapports. L'échelle va de 0 à 21; un score supérieur à 5 indique une insomnie⁹.

Le *Insomnia Severity Index* relève le jugement du patient sur la gravité de l'insomnie à partir de 7 questions (échelle allant de 0 à 28), la répartition des scores étant la suivante: absence d'insomnie (scores de 0 à 7), insomnie subclinique (scores de 8 à 14), insomnie modérée (scores de 15 à 21), insomnie sévère (scores de 22 à 28)¹⁴.

Dans quelques études, la qualité de vie est étudiée à partir du *questionnaire SF-36*. Ce questionnaire comporte 8 sous-échelles concernant divers domaines du fonctionnement quotidien, avec des scores allant de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus le fonctionnement est bon.

4. Prise en charge de l'insomnie

Glossaire voir 7.

4.1. Prise en charge non médicamenteuse

4.1.1. Hygiène du sommeil

Bien que l'on présume que l'application des conseils classiques en matière d'hygiène du sommeil (p. ex. éviter le tabac, l'alcool, la caféine le soir, se lever à une heure régulière, ...) améliore l'insomnie, il n'y a pas d'études qui l'aient démontré³. Ces conseils se sont cependant avérés utiles dans le cadre d'une prise en charge comportementale et cognitive plus large (voir plus loin).

4.1.2. Exercices physiques

Une revue Cochrane (date de recherche jusqu'à janvier 2002) a trouvé 1 étude randomisée ayant étudié l'effet d'un programme d'exercices physiques pendant 4 mois chez des personnes âgées ayant des troubles du sommeil. Le temps d'endormissement, la durée totale du sommeil et le score sur le Pittsburgh Sleep Quality Index s'étaient significativement améliorés par rapport aux patients sur la liste d'attente. Il n'y avait pas de données de suivi¹⁵. Une étude randomisée parue après 2002 et ayant inclus 173 femmes ménopausées, a constaté également un meilleur effet sur le temps d'endormissement et la durée totale du sommeil chez les personnes ayant suivi un programme d'exercices pendant un an, que chez les personnes ayant fait des exercices d'étirement⁶. Le moment et la durée des exercices avaient une répercussion: les femmes qui s'entraînaient beaucoup le soir avaient plus de difficultés à s'endormir¹⁶. Le programme d'exercices dans ces études était d'une intensité modérée et devait être suivi 4 ou 5 fois par semaine pendant 30 à 45 minutes.

4.1.3. Luminothérapie

La luminothérapie consiste à placer le patient devant une lampe diffusant une lumière blanche intense (généralement 10.000 lux) pendant environ deux heures par jour. Il importe que la luminothérapie ait lieu au bon moment, par exemple tôt dans la journée lorsque le moment d'endormissement doit être avancé. Il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité de la luminothérapie dans l'insomnie. Une revue Cochrane (date de recherche jusqu'au mois de février 2002) n'a pas trouvé de RCT sur l'effet de la luminothérapie en cas de troubles du sommeil chez les personnes âgées¹⁷.

4.1.4. Acupuncture

Les études disponibles ne permettent pas de se prononcer définitivement sur l'utilité de l'acupuncture en cas d'insomnie. Les quelques études disponibles sont de faible qualité méthodologique et on ignore les effets à long terme⁹.

- a. La revue Cochrane a trouvé 7 RCT menées auprès de 590 personnes (âgées entre 15 et 98 ans) présentant une insomnie chronique. En réunissant l'effet des trois études (n=194) concernant le critère d'évaluation "amélioration du sommeil", on n'a pas relevé de différence significative par rapport au groupe témoin. Les études étaient de faible qualité et hétérogènes¹⁸.

4.1.5. Auto-traitement

Les interventions d'auto-traitement à l'aide de livres, de bandes audio ou d'internet seraient plus efficaces que l'absence de traitement, mais auraient moins d'effet qu'un traitement où le patient a un contact direct avec le thérapeute⁹. Ces constatations doivent être interprétées avec prudence en raison de la faible qualité méthodologique des études disponibles et des indications de biais de publication.

- a. Des RCT ayant comparé une intervention d'auto-assistance (sous forme de livres, par internet ou bandes audio) à un groupe témoin sur liste d'attente, ont relevé une amélioration significative du sommeil. La taille de l'effet pour la combinaison des différents paramètres du sommeil était de 0,36; autrement dit un effet moyen (12 comparaisons d'études, IC à 95% 0,16 à 0,57). Le temps d'endormissement, la valeur WASO, l'efficacité et la qualité du sommeil s'étaient significativement améliorés; on n'a pas constaté d'effet en ce qui concerne la durée totale du sommeil. Comparé à la thérapie avec contact direct; l'auto-assistance donnait de moins bons résultats en raison d'un temps d'endormissement plus long (taille de l'effet: 0,37, IC à 95% 0,02 à 0,73)^{2,19}.

4.1.6. Techniques de thérapie comportementale et cognitive

Les techniques de thérapie comportementale et cognitive suivantes ont été étudiées chez des patients sujets à l'insomnie: l'information des patients, l'hygiène de sommeil, le contrôle de stimulus, la restriction du sommeil, la relaxation, le traitement paradoxal, la thérapie cognitive, la thérapie comportementale, la thérapie comportementale et cognitive: les techniques peuvent être utilisées aussi bien séparément qu'ensemble, dans ce dernier cas, on parle généralement de "thérapies comportementales et cognitives"⁷. Les techniques faisant partie de la thérapie comportementale et cognitive peuvent varier selon les études; en principe, on reprend toujours un volet motivationnel et un volet éducatif.

Un certain nombre des revues systématiques sur l'effet de la prise en charge par la thérapie comportementale et cognitive incluent aussi, outre des RCT, des études non randomisées et des études non contrôlées, ce qui entrave l'interprétation des résultats. Nous n'aborderons ici que les revues systématiques qui se sont limitées aux RCT.

Dans une méta-analyse chez des adultes dès l'âge moyen présentant une insomnie primaire, on constate un bénéfice après application des techniques de thérapie comportementale et cognitive, par rapport à un groupe témoin ne recevant pas de traitement^a. On observe une amélioration modérée voire importante de la qualité du sommeil, du temps d'endormissement, de la fréquence des réveils après l'endormissement, et de l'efficacité du sommeil. Dans cette méta-analyse, on ne mentionne pas l'effet sur le fonctionnement en journée. Les comparaisons indirectes entre les études ne révèlent pas de différences entre les différentes formes thérapeutiques (thérapie comportementale et cognitive, stratégies de relaxation, thérapie comportementale) quant à leur efficacité au niveau de la plupart des critères d'évaluation. En ce qui concerne le critère d'évaluation "efficacité du sommeil", seules la thérapie comportementale et la thérapie comportementale et cognitive sont associées à un bénéfice significatif.

Chez les personnes âgées, la restriction du sommeil, la thérapie comportementale et cognitive combinant plusieurs techniques, et éventuellement le contrôle de stimulus répondent aux critères d'un traitement basé sur les preuves (evidence based treatment)^a.

Même lorsqu'elle est proposée par des infirmiers entraînés, la thérapie comportementale et cognitive peut avoir un effet positif chez les adultes atteints d'insomnie chronique en première ligne. Cet effet n'est pas seulement perceptible au niveau du sommeil, on constate également une amélioration au niveau du fonctionnement mental et une augmentation de la vitalité. L'effet est cependant plus limité que chez les patients dans des cliniques du sommeil, et après six mois, seule une minorité des personnes est encore en rémission^b.

Rien n'indique que la thérapie comportementale et cognitive provoque des effets indésirables, mais ceci a été peu étudié³.

L'accessibilité limitée et le coût de ces thérapies peuvent constituer une barrière²¹.

- a. Une méta-analyse incluait 23 RCT menées auprès d'adultes présentant une insomnie primaire (qui n'était pas détaillée, le nombre de patients et la durée de l'étude n'étaient pas mentionnés). Le relevé des critères d'évaluation était basé sur des auto-rapports. On a constaté un effet clair au niveau des critères d'évaluation "qualité du sommeil" (taille de l'effet: 0,79; IC à 95% 0,46 à 1,1), "efficacité du sommeil" (taille de l'effet: 0,74; IC à 95% 0,11 à 1,38), "fréquence des réveils après l'endormissement" (WASO, taille de l'effet: -0,69; IC à 95% -0,91 à -0,45), et "temps d'endormissement" (taille de l'effet: -0,50; IC à 95% -0,82 à -0,19). Pour ce qui est de la durée totale du sommeil, l'effet n'était pas significatif (taille de l'effet: 0,17, IC à 95% -0,13 à 0,48). Des analyses séparées des différentes formes thérapeutiques ont observé des effets similaires sur la plupart des critères d'évaluation, à l'exception du critère "efficacité du sommeil" pour lequel les thérapies comportementales et cognitives et les thérapies comportementales étaient associées à un bénéfice significatif, ce qui n'était pas le cas avec la thérapie de relaxation. Une analyse en fonction des catégories d'âge a observé également dans le groupe des personnes âgées de plus de 55 ans, un bénéfice significatif au niveau des critères d'évaluation étudiés, à l'exception de la durée totale du sommeil. On observait cependant une amélioration significative de la durée totale du sommeil chez les patients d'âge moyen²⁰⁻²². Une revue Cochrane sur l'effet de la thérapie comportementale et cognitive chez des personnes âgées de plus de 60 ans présentant une insomnie primaire n'a pas fait de distinction au niveau des différentes formes thérapeutiques et a relevé un bénéfice sur certains mais pas sur tous les critères d'évaluation du sommeil. La méta-analyse incluait 6 RCT portant au total sur 282 patients (âgés en moyenne de 66 ans, durée des études: jusqu'à 1 an). On n'a pas observé d'amélioration significative du temps d'endormissement par rapport au groupe témoin. Par contre, le temps WASO s'était significativement amélioré à la fin du traitement, que ce soit selon les données des journaux de bord veille/sommeil (4 RCT, n=159, DMP= 21,9 minutes (IC à 95% 6,4 à 37,3) ou selon la polysomnographie (2 études, n=59, DMP= 24,4 minutes (IC à 95% 7,6 à 41,1)). Après trois mois, le bénéfice obtenu selon les journaux de bord veille/sommeil s'élevait même à 33 minutes (IC à 95% - 57,19 à -8,35, 1 étude). Les résultats des données polysomnographiques n'étaient pas disponibles pour cette période. Après un an, le bénéfice au niveau du temps WASO (1 étude, n=74) n'était plus significatif. Les constatations concernant la durée totale de sommeil et l'efficacité du sommeil sont contradictoires. Le score relevé sur le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (allant de 0 à 21) était significativement moins élevé, à la fin du traitement, dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (différence de score en moyenne: 2,8 points, IC à 95% = -5,44 à -0,16)^{23,24}.

Une autre méta-analyse qui avait quant à elle distingué les différentes formes thérapeutiques étudiées concluait que, chez les personnes âgées, seules la restriction du sommeil, la thérapie comportementale et cognitive (combinant différentes techniques) et éventuellement aussi le contrôle du stimulus répondent aux critères d'un traitement basé sur des preuves (evidence based). La méta-analyse incluait des études qui se focalisaient sur des personnes âgées (âge moyen de 60 ans ou plus). Trois études (n=254) ont étudié la restriction du sommeil et ont observé un effet sur les critères d'évaluation étudiés par rapport à un groupe témoin ou un traitement placebo non médicamenteux, la taille de l'effet étant en moyenne de 0,77 (on ne mentionne pas l'IC). Sept études (n=316) ont étudié la thérapie comportementale et cognitive (forme courte ou longue, individuellement ou en groupe). Toutes les études ont observé un effet plus important dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (liste d'attente ou traitement placebo – médicamenteux ou non) en ce qui concerne les critères d'évaluation étudiés, la taille de l'effet étant en moyenne de 0,97 (on ne mentionne pas d'IC)²⁵. Pour ce qui est des autres techniques, on n'a pas trouvé de RCT menées spécifiquement chez les personnes âgées. Des thérapies alternatives telles que la luminothérapie, les exercices physiques et le massage n'ont pas été reprises dans les revues.

Deux nouvelles études ont paru après la publication de ces revues systématiques, qui démontrent toutes un effet avec la thérapie comportementale et cognitive chez les personnes âgées présentant une insomnie chronique²². Dans une RCT menée auprès de 35 personnes âgées insomniaques (âge moyen de 70 ans), une thérapie comportementale de courte durée (1 session de 45 minutes suivie d'une session de répétition après deux semaines) s'avérait plus efficace, après quatre semaines, que la simple transmission d'informations. Dans le groupe traité, 53% des participants répondaient aux critères de rémission contre 17% dans le groupe témoin²⁶. Une autre RCT a étudié l'effet d'une thérapie comportementale et cognitive chez 47 personnes âgées (âge entre 50 et 85 ans) qui utilisaient de manière chronique des somnifères mais souffraient néanmoins d'insomnie. Les patients ne pouvaient pas changer de somnifères durant l'intervention. A la fin de la thérapie (la durée de l'étude n'est pas mentionnée), les patients dormaient mieux que ceux qui avaient reçu un biofeedback placebo (à savoir un feedback basé sur les constatations d'une quelconque autre personne ayant également subi un biofeedback). Le temps d'endormissement rapporté par les patients était de 19,4 minutes après la thérapie contre 30,9 minutes avec le placebo (taille de l'effet: 0,55); la durée des réveils après l'endormissement était de 26 contre 38,4 minutes (taille de l'effet: 0,53), et l'efficacité du sommeil de 86,7 contre 79,4% (taille de l'effet: 0,89). L'amélioration du sommeil n'était cependant pas associée à une amélioration du fonctionnement en journée²⁷.

- b. L'étude portait sur 201 patients dans la pratique généraliste (âgés en moyenne de 54 ans) présentant une insomnie chronique. Les patients souffrant de maladies physiques ou psychiques et les patients prenant des somnifères n'étaient pas exclus. Les patients du groupe d'intervention participaient à 5 sessions hebdomadaires de thérapie comportementale et cognitive, en petits groupes (4 à 6). Le groupe témoin recevait les soins habituels. Les résultats, basés sur les auto-rapports, révélaient un bénéfice significatif à la fin du traitement au niveau du temps d'endormissement, les réveils après l'endormissement, l'efficacité du sommeil et le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI). On a également constaté un bénéfice significatif au niveau des dimensions SF36 'fonctionnement mental' et 'énergie/vitalité'. Dans 30% des cas, le temps d'endormissement était de 30 minutes ou moins après la thérapie comportementale et cognitive contre 18% des cas dans le groupe témoin (p=0,022). La taille de l'effet était de 0,58 pour le temps d'endormissement et de 0,35 pour la fréquence des réveils après l'endormissement. Après 6 mois, seul l'effet au niveau du PSQI était encore significatif (diminution moyenne de 4,3 points contre 1,1 points dans le groupe témoin, p=0,002) et seule une minorité des patients répondait aux critères de rémission pour les différents paramètres du sommeil (20 à 30% contre 10 à 20% des patients dans le groupe témoin)²⁸.

4.2. Prise en charge médicamenteuse

4.2.1. Médicaments versus placebo

◆ BENZODIAZEPINES

Bien que les benzodiazépines soient souvent utilisées sur de plus longues périodes par les patients insomniaques, les études disponibles sont toutes de courte durée (tout au plus 8 semaines)⁷. Utilisées à court terme, les benzodiazépines peuvent raccourcir le temps d'endormissement et prolonger la durée totale de sommeil, mais le bénéfice est plutôt limité^{5,6,13,29}. Le temps d'endormissement rapporté par les patients eux-mêmes diminuait de plus ou moins 15 minutes et la durée totale du sommeil était prolongée de 39 à 49 minutes. Si les résultats obtenus par la polysomnographie ne révèlent pas de bénéfice au niveau du temps d'endormissement, ils en montrent un au niveau de la durée totale de sommeil, qui est en moyenne de 62 minutes plus longue avec les benzodiazépines qu'avec le placebo^a. Les études d'une durée supérieure à quatre semaines sont rares et ne sont pas en mesure de démontrer un effet statistiquement significatif avec les benzodiazépines sur le temps d'endormissement^b.

Aucune étude contrôlée par placebo n'a cherché à savoir si le bénéfice temporaire obtenu au niveau du temps d'endormissement et de la durée totale du sommeil se reflète aussi dans un meilleur fonctionnement en

journée³¹. Ceci est étonnant, car les directives considèrent un fonctionnement quotidien perturbé comme une condition pour parler d'insomnie.

On sait très bien aujourd'hui que les benzodiazépines sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Lorsque, dans les études, sept patients étaient traités, un patient supplémentaire souffrait d'effets indésirables, comparé au placebo (*number needed to harm* de 7; IC à 95% 5 à 10)^{13,29}. Les effets les plus souvent rapportés sont de la somnolence en journée (effet résiduel), des céphalées, des vertiges, des nausées et de la fatigue¹³. Les benzodiazépines ont également un effet négatif sur la mémoire et la concentration. Il ressort d'études non randomisées que ces effets indésirables cognitifs sont également présents en cas d'utilisation prolongée^c. D'autres effets indésirables possibles sont: amnésie antérograde, confusion, réactions paradoxales (avec aggravation de l'insomnie, de l'anxiété, de l'agitation, de l'agressivité) et symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement³³.

Chez les personnes âgées aussi, l'efficacité des benzodiazépines dans l'insomnie a été démontrée dans des études à court terme, mais ici aussi, le bénéfice est plutôt modeste. Après en moyenne trois semaines d'administration chez des patients âgés de plus de 60 ans, le bénéfice au niveau de la durée totale de sommeil par rapport au placebo est de 34 minutes (IC à 95% 16 à 53 minutes). Les données concernant l'effet sur le fonctionnement en journée font défaut. Chez les personnes âgées, la prise d'hypnotiques en général (benzodiazépines, "z-drugs", clométhiazole, antihistaminiques) est plus souvent associée à des effets indésirables cognitifs et un effet résiduel qu'avec un placebo^d. Les effets indésirables les plus fréquents sont de la somnolence ou de la fatigue en journée, des céphalées, des cauchemars, des nausées et des troubles gastro-intestinaux³⁵. Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables car elles éliminent les médicaments plus lentement, sont plus sensibles aux effets inhibiteurs sur le système nerveux central et il y a plus de chances qu'elles prennent aussi concomitamment d'autres médicaments avec risque d'interactions³⁶. Des réactions paradoxales surviennent également plus vite chez les personnes âgées. Même de faibles doses peuvent entraîner un état de confusion aiguë, du somnambulisme et une excitation paradoxale. Les conséquences du traitement peuvent aussi à tort être interprétées comme des signes de démence³⁶.

Les benzodiazépines ont été à plusieurs reprises mises en rapport avec un risque accru de chutes^e. Le risque a été constaté dans des études prospectives et rétrospectives dans divers pays, aussi bien chez des personnes âgées institutionnalisées que chez des personnes âgées vivant à domicile³⁸.

Il a été suggéré que les benzodiazépines à courte durée d'action sont plus inoffensives que celles à longue durée d'action au niveau du risque de chutes; ceci ne vaut peut-être pas pour les personnes âgées. En effet, dans une étude prospective chez des femmes âgées, les benzodiazépines à courte et à longue durée d'action ne différaient pas en ce qui concerne le risque de chutes³⁸. La relation entre l'usage de benzodiazépines et les fractures de la hanche est moins claire. Des études séparées donnent des résultats contradictoires³⁹, mais une méta-analyse constate une augmentation du risque de 34%, comparé à des non-usagers³⁷. Le risque semble le plus prononcé au début du traitement^f. Une diminution radicale du nombre de prescriptions, après la mise en vigueur d'un système de monitoring dans l'état américain de New York, n'a pas entraîné de diminution du nombre de fractures, comparé à un autre état n'ayant pas appliqué de système de monitoring³⁹.

D'après les résultats d'études principalement observationnelles, l'usage de benzodiazépines à longue demi-vie à doses élevées est associé à un risque accru d'accidents de la route, surtout durant les premières semaines d'usage^{40,41}.

En cas d'usage régulier de benzodiazépines, une tolérance aux effets hypnotiques se développe après quelques semaines. L'arrêt brutal peut être suivi d'une insomnie de rebond, en particulier avec les médicaments à courte durée d'action³⁶.

Tous les hypnotiques sont associés à certaines formes de dépendance physique et psychique, et à un risque d'abus et d'augmentation de la dose chez au moins une partie des patients. La dépendance peut se manifester sous la forme d'un usage chronique, d'essais infructueux de diminution ou d'arrêt de la consommation, et sous forme d'insomnie de rebond ou d'autres symptômes de sevrage en cas d'arrêt du traitement. Les symptômes de sevrage apparaissent chez environ 30 à 45% des patients ayant utilisé des benzodiazépines à dose thérapeutique de manière prolongée. Parmi ceux-ci, on note des symptômes d'anxiété aiguë, des troubles de la perception, des hallucinations, de la dépression et, bien que rarement, des convulsions et du délire³⁶.

Dans les directives, on conseille d'administrer les benzodiazépines dans l'insomnie plutôt de manière intermittente et non chronique, partant de l'hypothèse que l'effet se maintient mieux ainsi et que le risque d'effets indésirables s'en trouve diminué, mais ceci n'a pas été démontré dans des études randomisées^{1,2,7}.

- a. Une méta-analyse chez des patients présentant une insomnie primaire (n'était pas plus précisément définie) incluait 27 études contrôlées par placebo. Les benzodiazépines étudiées étaient le flurazépam, le témazépam, le midazolam, le nitrazépam, l'estazolam, le lorazépam, le diazépam, le brotizolam, le quazépam, le loprozalam et le flunitrazépam. Le temps d'endormissement (rapporté par les patients) a été étudié pour le flurazépam, le témazépam, le triazolam et le midazolam (8 études, n=539, durée des études de 1 à 5

semaines) et s'améliorait de 14,3 minutes (IC à 95% 10,6 à 18,0) par rapport au placebo. La durée totale du sommeil augmentait de 48,4 minutes (n=566, durée des études de 1 à 5 semaines, IC 95% 39,6 à 57,1). Les données issues de la polysomnographie révélaient une différence non significative de 4,2 minutes dans la durée d'endormissement entre les benzodiazépines et le placebo (4 études, n=159, durée de 1 à 5 semaines, IC à 95% -0,07 à 9,2). Deux études (n=35, durée resp. de 1 et de 5 semaines) ont rapporté la durée de sommeil sur base de polysomnographie, et ont relevé un bénéfice de 61,8 minutes (IC à 95% 37,4 à 86,2) par rapport au placebo. Le risque d'effets indésirables après 3 à 7 jours de traitement était significativement plus élevé avec les benzodiazépines étudiées (brotizolam, estazolam, flunitrazépam, flurazépam, temazépam, triazolam) qu'avec le placebo (OR= 1,8; IC à 95% 1,4 à 2,4). L'effet résiduel était significativement plus prononcé avec les benzodiazépines qu'avec le placebo (OR=2,4; IC à 95% 1,8 à 3,4)²⁹.

Une autre méta-analyse incluait 32 études contrôlées par placebo chez des patients souffrant d'insomnie chronique (présence d'un trouble du sommeil pendant au moins 4 semaines, patients présentant un trouble du sommeil chronique/prolongé/persistant, ou patients provenant d'un laboratoire de sommeil). En ce qui concerne le critère d'évaluation "temps d'endormissement", on a observé une différence statistiquement significative mais plutôt modeste de 16,5 minutes (IC à 95 % 12,5 à 20,5) en faveur des benzodiazépines. Les produits étudiés étaient le brotizolam, l'estazolam, le flunitrazépam, le flurazépam, le lormétazépam, le nitrazépam, le quazépam, le temazépam et le triazolam. Dans une analyse de sous-groupe, un plus grand bénéfice au niveau du temps d'endormissement subjectif a été constaté par rapport à la polysomnographie. Le bénéfice au niveau du temps d'endormissement était, selon la perception du patient, de 18,3 minutes en moyenne (25 études portant au total sur 2058 patients, IC à 95 % 12,4 à 22). Le bénéfice au niveau du temps d'endormissement n'était, selon la polysomnographie, que de 7,1 minutes (9 études auprès de 351 patients au total, IC à 95% 1,7 à 12,5 minutes). Huit études (n= 290) ont rapporté le temps WASO (subjectif ou objectif), avec une amélioration significative de 23,1 minutes par rapport au placebo (IC à 95% 10,5 à 35,7 minutes). La durée totale (subjective ou objective) du sommeil était rapportée dans 17 études (n=820) et augmentait significativement de 39,1 minutes en moyenne (IC à 95% 27,2 à 51 minutes) par rapport au placebo¹³.

- b. Une méta-analyse a trouvé deux études portant au total sur 133 patients et d'une durée de plus de 4 semaines (durée des études respectivement de 5 et de 8 semaines). Le temps d'endormissement diminuait de 18,5 minutes par rapport au placebo, mais la différence n'était pas significative (IC à 95% -51,3 à 14,4). On ne donnait pas d'informations concernant la durée totale du sommeil¹³. Dans l'étude d'une durée de 8 semaines, la dose a été augmentée progressivement, de sorte qu'un effet d'accoutumance a pu être évité.

Une étude de petite taille, parue après la méta-analyse, portant sur 71 patients présentant une insomnie primaire chronique, a comparé entre autres 8 semaines de traitement avec le témazépam (dose initiale de 7,5 mg, augmentée progressivement jusqu'à 30 mg après 6 semaines, puis 15 mg durant la dernière semaine) au placebo, à partir d'auto-rapports et de polysomnographie. L'étude a observé un bénéfice net avec le témazépam au niveau du temps d'endormissement (bénéfice selon le patient de 53 minutes contre 15 minutes avec le placebo; bénéfice selon les données polysomnographiques de 45 minutes contre 4 minutes avec le placebo), de l'efficacité du sommeil (augmentation de 15% contre une diminution de 2% avec le placebo selon le patient, augmentation de 14% contre 0,4% avec le placebo selon les données polysomnographiques et de la durée totale du sommeil (augmentation selon le patient de 74 minutes contre une diminution de 18 minutes avec le placebo, augmentation selon les données polysomnographiques de 67 minutes contre une diminution de 31 minutes avec le placebo), comparé au placebo après 8 semaines de traitement. Cette étude a toutefois contourné l'effet d'accoutumance en augmentant progressivement la dose. Les résultats ne sont donc pas représentatifs pour les patients prenant une même dose pendant plus de 4 semaines. Dans un suivi après 8 mois, le temps d'endormissement avait de nouveau augmenté (selon le patient: 52 minutes contre 63 minutes avec le placebo, objectif: 43 minutes contre 48 minutes avec le placebo) et la durée totale du sommeil avait de nouveau diminué (selon le patient: durée moyenne de 5h30min contre 5h12min avec le placebo, polysomnographie: durée moyenne de 5h47min contre 5h25 min avec le placebo)³⁰.

- c. Une méta-analyse de 13 études cas-témoins (n=384, 41% d'hommes, âge entre 21 et 75 ans) a comparé le fonctionnement cognitif de patients utilisant de manière prolongée des benzodiazépines (durée de prise d'au moins 1 an) avec celui d'un groupe témoin de non-usagers (formé dans la plupart des études sur base du sexe et de l'âge), à partir de tests neuropsychologiques. La dose quotidienne de benzodiazépines était en moyenne de 17,2 mg d'équivalents du diazépam et la durée de prise était en moyenne de 9,8 ans. La plupart des études excluaient les patients ayant des antécédents d'alcoolisme sévère. Tous les tests révélaient des résultats significativement plus mauvais chez les consommateurs, la taille de l'effet variant de -1,30 à -0,42. La moyenne de la taille de l'effet pour l'ensemble des tests cognitifs était de -0,74^{6,32}.
- d. Parmi les 24 études incluses, 21 ont étudié une benzodiazépine. Sept études portant au total sur 277 patients (durée des études entre 5 et 21 jours) ont été réunies au niveau du critère d'évaluation "qualité du sommeil", l'effet s'avérant modéré (ES= 0,37, IC à 95% 0,01 à 0,73). Le nombre de réveils diminuait de 0,6 (IC à 95% 0,4 à 0,8) avec les benzodiazépines par rapport au placebo. Concernant le temps d'endormissement, les données disponibles ne permettaient pas de méta-analyse. L'analyse des effets indésirables n'a pas fait de distinction au niveau du groupe pharmacothérapeutique, de la demi-vie ou de la posologie des hypnotiques étudiés. Les résultats ne concernent donc pas seulement les benzodiazépines, le groupe de sédatifs le plus fréquemment prescrit. Au niveau des effets indésirables cognitifs, l'odds ratio était de 4,78 (10 études, n=712, IC à 95% 1,47 à 15,47); l'odds ratio de l'effet résiduel était de 3,82 (7 études, n=829, IC à 95% 1,88 à 7,80)^{34,35}.

- e. Une méta-analyse portant au total sur 5.653 patients a observé une augmentation du risque de chutes de 48% chez les consommateurs de benzodiazépines, comparé aux non-consommateurs (OR=1,48, IC à 95% 1,23 à 1,77). Toutes les études de cohorte ont observé un risque accru et le risque était le plus marqué chez les personnes âgées (OR de 2,2 à 2,7 chez les personnes âgées de plus de 80 ans)³⁷.
- f. Dans une méta-analyse de 23 études, 16 études cas-témoins et 7 études de cohorte, on a constaté un risque significativement accru de fractures (OR= 1,34, IC à 95% 1,24 à 1,45). Trois études cas-témoins et une étude de cohorte ont observé un risque accru lorsque la benzodiazépine était prise depuis 1 semaine ou moins, comparé aux consommateurs réguliers ou à une prise depuis 30 jours ou plus³⁷.

◆ "Z-DRUGS"

La zopiclone, le zolpidem et la zaléplone, appelés "z-drugs", sont des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines et on les promeut comme alternatives pour éviter les effets indésirables tels que la sédation, la dépendance et les symptômes de sevrage². Elles ont une courte demi-vie: environ 1 heure pour la zaléplone, 2 à 3 heures pour le zolpidem et environ 5 heures pour la zopiclone⁴². Pour les études comparatives entre les "z-drugs" et les benzodiazépines, voir 4.2.2.

Il ressort d'études contrôlées par placebo que l'usage à court terme de "z-drugs" est susceptible de raccourcir le temps d'endormissement des patients souffrant d'insomnie chronique, le bénéfice par rapport au placebo variant de 13 à 31 minutes^a. La plupart des études sont cependant de courte durée (4 semaines maximum); quelques études à plus long terme donnent des résultats similaires¹³.

Les études à court terme révèlent une amélioration au niveau de la durée totale de sommeil, mais le bénéfice est modeste: une augmentation de 28 minutes par rapport au placebo, selon une méta-analyse¹³. Le zolpidem et la zopiclone ont également un bénéfice modeste sur la durée des réveils après l'endormissement (WASO) de 13 minutes; il n'y a pas de données sur la zaléplone à ce sujet^{13,43}. La question de savoir si les "z-drugs" influencent positivement le fonctionnement en journée n'a presque pas été étudiée. Une seule étude a rapporté la qualité de vie, il en ressortait que la zopiclone donnait des résultats modérément meilleurs que le placebo après deux semaines de prise quotidienne^a.

Les données sur les effets indésirables liés à un usage à court terme des "z-drugs" ne sont pas univoques. Selon une méta-analyse, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables n'est pas plus élevé qu'avec le placebo⁴³; selon une autre méta-analyse, l'usage de "z-drugs" est associé à un risque accru d'effets indésirables avec un number needed to harm de 20 (IC à 95% de 11 à 100)¹³. Avec le zolpidem, des cas d'hallucinations, d'amnésie et de parasomnies ont été rapportés⁴². Les parasomnies (entre autres somnambulisme, mais également des comportements plus complexes tels que le "sleep eating" ou le "sleep driving", fait de consommer des aliments ou de conduire un véhicule pendant la nuit, avec amnésie antérograde) sont rares mais peuvent générer des situations dangereuses pour l'utilisateur et son entourage⁴⁵. Il ressort de données post-marketing de la FDA concernant le "sleep driving" que chez la majorité des patients, les "z-drugs" étaient utilisées concomitamment à des benzodiazépines, de l'alcool ou des narcotiques^{46,47}. Il convient de mettre en garde l'utilisateur contre ce risque, et lorsque de tels effets indésirables surviennent, d'arrêter la prise ou de diminuer la dose^{45,46}.

On rapporte également des hallucinations et du somnambulisme après l'usage de zaléplone⁴³.

Selon une étude rétrospective en Norvège, l'usage de "z-drugs" est associé à un risque accru d'accidents de voiture (risque relatif de 2,3; IC à 95% 2,0 à 2,7)^{42,48}.

Les informations concernant le profil d'innocuité des "z-drugs" à long terme sont rares, ce qui est le cas aussi, en fait, des benzodiazépines utilisées en tant que somnifères. Dans une étude de suivi ouverte menée avec la zaléplone pendant 1 an, les effets indésirables les plus souvent rapportés étaient des céphalées (27%) et des infections (13%). Les effets indésirables qui entraînaient le plus fréquemment l'arrêt du traitement étaient: des douleurs (5%), de la somnolence ou des vertiges (4%) et des symptômes gastro-intestinaux (2%). Dans deux études ouvertes avec le zolpidem, environ 7% des patients arrêtaient de prendre les médicaments en raison d'effets indésirables durant la période de suivi de six mois. Il n'y a pas de données concernant le profil d'innocuité à long terme de la zopiclone⁴³.

On a rapporté de la dépendance et des abus, avec des symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement, avec la zopiclone et le zolpidem^{43,49}. Il ressort d'une revue d'études épidémiologiques et d'études de cas que la plupart des patients présentant une dépendance ou abusant du médicament souffraient d'une maladie psychiatrique ou avaient des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments (e.a. de benzodiazépines)⁴³. Les symptômes de sevrage les plus fréquemment observés à l'arrêt d'une dose élevée sont les suivants: angoisse, tachycardie, tremblements et sudation; une insomnie de rebond est également observée⁴⁹.

Lorsque l'on opte pour un traitement par des "z-drugs", les mesures destinées à réduire le risque de tolérance et de dépendance aux benzodiazépines sont également d'application. Ceci signifie que l'on doit maintenir la dose aussi basse que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Ceci est d'autant plus important chez les patients ayant des antécédents de dépendance à l'alcool ou à des médicaments⁵⁰.

- a. La méta-analyse de Carson et al.⁴³ excluait les études qui ne mentionnaient pas de critères d'évaluation du sommeil évalués par le patient, qui n'étudiaient que l'usage intermittent ou qui étaient menées chez des patients présentant une insomnie aiguë ou de la co-morbidité telles qu'une dépression ou l'apnée du sommeil. Les résultats des études étaient rapportés pour chaque "z-drug" séparément.
 - Temps d'endormissement: 2 études (n=232) avec la zolpidem à 5 mg n'ont pas observé de bénéfice au niveau du temps d'endormissement par rapport au placebo; par contre, 4 études (n=704) avec la zolpidem à 10 mg ont trouvé un bénéfice (DMP= -13,7 minutes; IC à 95% -19,7 à -7,8). Le bénéfice avec le zolpidem à 5 mg (1 étude, n=152) était de 17,4 minutes (IC à 95% 4,9 à 30) et avec le zolpidem à 10 mg, de 20,1 minutes (6 études, n=544, IC à 95% 8,5 à 31,7). Avec la zopiclone à 7,5 mg, le temps d'endormissement avait diminué en moyenne de 28,4 minutes (3 études, n=198, IC à 95% 5,6 à 51,3), comparé au placebo.
 - Durée totale du sommeil: en cas de prise de zopiclone, la durée totale de sommeil augmentait de 45,8 minutes (3 études, IC à 95% 1,8 à 89,8), mais les études étaient hétérogènes et l'intervalle de confiance très large. Pour les autres "z-drugs", le bénéfice par rapport au placebo n'était pas significatif⁴³.

Selon la méta-analyse de Buscemi et al.¹³, le temps d'endormissement diminuait selon le patient en moyenne de 20,1 minutes (IC à 95% 10,2 à 29,8) avec la zolpidem, de 12,8 minutes (IC à 95% 9,1 à 16,4) avec le zolpidem et de 30,9 minutes (12,4 à 49,4) avec la zopiclone. Une analyse séparée des études de plus longue durée (1 étude de 5 semaines avec le zolpidem, 1 étude de 6 mois avec l'eszopiclone) aboutissait à des résultats comparables (bénéfice au niveau du temps d'endormissement de 16,8 minutes, IC à 95% 8,6 à 25,1 minutes).

Les données concernant les autres critères d'évaluation ont été rapportées pour l'ensemble de toutes les "z-drugs", dont une étude avec l'escopiclone auprès de 788 patients (non disponible en Belgique). Le temps d'endormissement selon la polysomnographie diminuait de 16,7 minutes comparé au placebo (9 études, n=463, IC à 95% 9 à 24,3). La durée totale du sommeil augmentait significativement de 28 minutes (23 études, n=3752, IC à 95% 21,3 à 34,6). Le bénéfice au niveau du temps WASO n'était pas significatif au niveau de l'analyse des "z-drugs" séparément: différence par rapport au placebo de 8,46 minutes (7 études, n=690, IC à 95% allant d'une diminution de 20,2 minutes jusqu'à une augmentation de 3,3 minutes) avec le zolpidem; de 28,2 minutes (1 étude, n=24, IC 95% allant d'une diminution de 66 minutes jusqu'à une augmentation de 9,6 minutes) avec la zopiclone; pas de données pour la zolpidem. En considérant toutes les données réunies, la différence de 12,6 minutes est bien statistiquement significative (9 études, n=1502, IC à 95% 2,27 à 22,99)¹³. La qualité de vie était rapportée dans 1 étude: le résultat s'avérait significativement meilleur avec la zopiclone à 7,5 mg qu'avec le placebo après deux semaines d'administration quotidienne (n=458, SMD=0,45; IC à 95% 0,27 à 0,64). Le taux d'abandon était cependant élevé dans cette étude (37%), dont deux tiers dans les deux premières semaines de traitement. On rapportait plus fréquemment des effets indésirables avec le zolpidem (21%) qu'avec le placebo (12%)⁴⁴.

◆ MELATONINE

Il ressort des études disponibles que la place de la mélatonine dans l'insomnie est limitée. D'après une méta-analyse menée auprès d'adultes présentant une insomnie primaire et n'ayant pu inclure que des études de petite taille, l'usage à court terme de mélatonine à libération normale ou prolongée n'était pas associé à une amélioration significative au niveau du temps d'endormissement, des réveils nocturnes, de la durée totale de sommeil et de l'efficacité du sommeil. La même analyse n'a pas constaté de bénéfice au niveau du temps d'endormissement et de l'efficacité du sommeil chez les personnes âgées; l'effet sur d'autres critères d'évaluation n'était pas mentionné^a.

On n'a pas non plus trouvé de preuves en faveur d'une amélioration du sommeil chez les patients présentant des troubles du sommeil secondaires; l'effet de la mélatonine sur les symptômes de fatigue en journée n'a pas été étudié^b.

Après la parution de ces deux méta-analyses, deux nouvelles études concernant la mélatonine à libération prolongée ont paru, menées chez des personnes âgées présentant une insomnie primaire^{53,54}. Les résultats révèlent une amélioration de la qualité du sommeil selon l'évaluation du patient sur une échelle visuelle analogue après un traitement de trois semaines, avec un NNT entre 5 et 9^{54,55}. Des données polysomnographiques limitées ne révèlent qu'une diminution du temps d'endormissement de 9 minutes^c.

Dans une étude randomisée menée chez des personnes âgées démentes dans des maisons de repos, la mélatonine avait un effet modeste sur le temps d'endormissement de 8 minutes et la durée totale du sommeil était prolongée de 27 minutes. La mélatonine avait cependant aussi une répercussion négative sur le bien-être émotionnel, ce qui n'était pas le cas en association avec de la luminothérapie^d.

Utilisée à court terme, la mélatonine s'est avérée inoffensive; on ne dispose pas de données concernant l'efficacité et l'innocuité à long terme⁵³. Des études à long terme sont nécessaires avant que l'on puisse avancer avec certitude que la mélatonine n'est pas associée à un risque de dépendance⁵⁵.

En Belgique, la mélatonine peut être prescrite depuis 2006 sous forme de préparation magistrale. Une spécialité à base de mélatonine (à libération prolongée) est également disponible depuis janvier 2008, pour le traitement à court terme de l'insomnie chez des patients âgés de 55 ans ou plus⁵⁹. La dose recommandée est de 1 x 2 mg/j, à prendre 1 à 2 heures avant le coucher. Le jet lag n'est pas mentionné comme indication dans la notice. Concernant l'efficacité de la mélatonine dans le jet lag, voir 5.

- a. Une méta-analyse menée auprès d'enfants et d'adultes présentant une insomnie primaire, a étudié l'effet de la mélatonine sur le sommeil à partir de la polysomnographie. Chez les adultes, le temps d'endormissement diminuait de 11,2 minutes, comparé au placebo, mais la différence n'était pas significative (7 études, IC à 95% allant d'une diminution de 27,7 minutes jusqu'à une augmentation de 5,4 minutes). Dans le sous-groupe d'adultes présentant un syndrome de retard de phase du sommeil, le bénéfice au niveau du temps d'endormissement était de 38,8 minutes comparé au placebo (2 études, IC à 95% 27,3 à 50,3). Chez les personnes âgées (> 65 ans), la différence au niveau du temps d'endormissement de 7,8 minutes comparé au placebo n'était pas significative (4 études, IC à 95% allant d'une diminution de 17,4 minutes jusqu'à une augmentation de 1,7 minutes). On n'a pas constaté davantage d'effets indésirables avec la mélatonine qu'avec le placebo dans cette méta-analyse⁵¹.
- b. La méta-analyse incluait aussi bien des études menées auprès d'enfants que d'adultes. Seuls les résultats pour les adultes sont abordés ici. Chez les adultes présentant des troubles du sommeil secondaires, les maladies sous-jacentes étaient diverses: sclérose tubéreuse, démence, dépression, schizophrénie, maladie d'Alzheimer. La durée des études allait de 2 à 8 semaines. La dose étudiée était de 2 à 10 mg.
Trois RCT, portant au total sur 97 adultes présentant des troubles du sommeil secondaires, n'ont pas observé d'effet significatif avec la mélatonine sur le temps d'endormissement (DMP= -6,6 minutes; IC à 95% -24,6 à 11,4). Les autres critères d'évaluation n'ont pas fait l'objet d'une analyse séparée chez les adultes.
Les 9 RCT qui portaient au total sur 427 adultes dont les troubles du sommeil était liés à un jet lag ou le travail en équipe n'ont pas non plus observé d'effet sur le temps d'endormissement (DMP=1,0 minutes; IC à 95% -0,3 à 2,3).
Dix-sept études menées auprès de 651 patients n'ont pas observé davantage d'effets indésirables avec la mélatonine en cas d'usage à court terme (maximum 3 mois)⁵².
- c. Deux études ont étudié l'effet de 2 mg de mélatonine à libération lente chez des personnes âgées présentant une insomnie primaire (d'après le DSM-IV ou les critères ICD-10) pendant 3 semaines. Une étude chez 334 personnes âgées (âge moyen de 65,7 ans) a trouvé 26% de répondeurs (au moins 10 mm d'amélioration de la qualité du sommeil sur une échelle VAS de 100 mm) avec la mélatonine contre 15% avec le placebo (NNT=9). Le temps d'endormissement diminuait de 8,8 minutes, comparé au placebo (IC à 95% 1,0 à 16,7, p=0,028). La qualité de vie s'était également significativement améliorée avec la mélatonine (p=0,034). La durée totale du sommeil n'augmentait pas. Une autre étude auprès de 170 personnes âgées (âge moyen de 68,5 ans) a également observé un bénéfice significatif sur la qualité du sommeil d'après une échelle VAS (bénéfice de 6 mm; IC à 95% 0,1 à 11,9 mm, p=0,047). Le temps d'endormissement n'a pas été mesuré; la facilité de l'endormissement et du réveil après l'endormissement ne différaient pas significativement par rapport au placebo. On a constaté avec la mélatonine une plus grande amélioration au niveau de la vigilance matinale (-15,67 mm contre -6,79 mm avec le placebo, p=0,002).
Il ressort des données réunies des deux études que 32,4% des patients répondent (meilleure qualité du sommeil et meilleure sensation de repos le matin) à la mélatonine, contre 18,7% avec le placebo (p= 0,0003). Dans une étude chez 40 patients dans un laboratoire de sommeil, on a constaté un temps d'endormissement plus court avec la mélatonine (9 minutes de bénéfice, p=0,011); on n'a pas pu démontrer de bénéfice au niveau des autres critères d'évaluation polysomnographiques (e.a. le critère d'évaluation primaire "durée des réveils après endormissement"). Les effets indésirables n'étaient pas significativement plus fréquents avec la mélatonine (37% contre 31,8% avec le placebo)⁵³⁻⁵⁷.
- d. Dans une RCT menée auprès de 189 résidents d'une maison de repos, dont la grande majorité présentait de la démence (87%), on a étudié quatre traitements: la luminothérapie, la mélatonine à 2,5 mg, la luminothérapie + la mélatonine à 2,5 mg, et le placebo. Le suivi durait en moyenne 15 mois (maximum 3,5 ans). Avec la monothérapie à base de mélatonine, le temps d'endormissement diminuait de 8,2 minutes (IC à 95% 1,1 à 15,4) et la durée totale du sommeil augmentait de 27 minutes (IC à 95% 9 à 46). Sur des échelles évaluant les différentes expressions comportementales de l'humeur, le résultat n'était cependant plus en faveur de la mélatonine (différence au niveau des expressions d'une humeur positive de 0,55 (IC à 95% 0,1 à 1) sur une échelle à 15 points; différence de 0,82 points (IC à 95% 0,20 à 1,44) pour les expressions d'une humeur négative sur une échelle à 15 points). En raison du taux d'abandon élevé dès la deuxième année de suivi, on a effectué une analyse à partir des données réunies jusqu'à 1,5 an après l'inclusion. Celles-ci ne révélaient pas de bénéfice significatif sur le temps d'endormissement (7,2 minutes; IC à 95% allant d'une diminution de 14,5 minutes jusqu'à une augmentation de 0,2 minutes) mais en révélaient un sur la durée totale du sommeil (20,3 minutes; IC à 95% 4 à 36,5 minutes)⁵⁸.

◆ ANTIDEPRESSEURS

Les patients dont les troubles de sommeil reflètent une dépression sous-jacente peuvent éventuellement être traités par un antidépresseur ayant des propriétés sédatives³⁶. Des antidépresseurs sédatifs sont cependant également souvent prescrits dans les cas d'insomnie sans dépression sous-jacente, même s'il n'existe presque pas de preuves basées sur des études randomisées à ce sujet^{a,1}.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les antidépresseurs dans les études menées auprès de patients insomniaques sont de la somnolence en journée, des céphalées, des vertiges et des nausées¹³.

- a. Quelques études à courte durée de suivi (maximum 5 semaines) sont disponibles au sujet de la doxépine, de la trazodone, de la pivagabine et de la trimipramine (ces deux dernières ne sont pas commercialisées en Belgique). Aucune des études mentionnées n'a étudié la qualité de vie.
 - On a trouvé trois études de petite taille (n=80, durée de 1 jour à 5 semaines) sur la doxépine (25 - 50 mg) qui étaient toutes menées chez des patients présentant une insomnie primaire. Le bénéfice moyen au niveau du temps d'endormissement était de 6,7 minutes (IC à 95% 2,6 à 10,7)¹³.
 - Deux études ont étudié la trazodone. Une étude avec permutation à très petite échelle, menée auprès de 7 patients présentant une dépression et une insomnie secondaires à l'usage de brofaromine, n'a pas observé de différence significative au niveau du temps d'endormissement par rapport au placebo après 1 semaine d'administration de 150 à 250 mg de trazodone. Une autre étude menée exclusivement auprès de patients souffrant d'insomnie primaire (n=194) n'a pas trouvé de différence significative au niveau du temps d'endormissement après deux semaines (différence de 10,3 minutes; IC à 95% -1,5 à 22,1). En considérant les deux études réunies, la différence de 12,2 minutes est cependant statistiquement significative (IC à 95% 2,2 à 22,3)¹³.
 - Une étude, portant sur 37 patients, a analysé la trimipramine et n'a pas observé de différence significative au niveau du temps d'endormissement (différence de 15,4 minutes, IC à 95% -6,0 à +36,8). Une méta-analyse a réuni les données des patients présentant une insomnie primaire avec celles des patients présentant une dépression et une insomnie. Trois études (n=254) ont étudié la durée WASO (durée des réveils après l'endormissement) et ont observé un bénéfice significatif de 11,4 minutes (IC à 95% 6,6 à 16,2) en faveur des antidépresseurs étudiés. Le temps d'endormissement (6 études, n=325) diminuait de 7,4 minutes (IC à 95% 4,4 à 10,5). La durée totale du sommeil (5 études, n=131) avait augmenté de 53,1 minutes (IC à 95% 2,8 à 103,5). La qualité du sommeil s'était modérément améliorée (SMD=0,63; IC à 95% 0,27 à 0,99). Trois études (n=288) ont rapporté des effets indésirables, avec une SMD=0,09 (IC à 95% 0,01 à 0,18) au détriment des antidépresseurs.

Un autre article de revue mentionne encore une étude de petite taille avec la trazodone qui n'a pas été reprise dans la méta-analyse de Buscemi et al. L'étude analyse l'effet d'une semaine d'administration de la trazodone (50-100 mg par jour) chez des patients dépressifs dont l'insomnie est liée à leur usage d'antidépresseurs, et constate un bénéfice par rapport au placebo, sur la durée totale du sommeil et sur la qualité du sommeil selon le Pittsburgh Sleep Quality Index, mais pas au niveau de la facilité d'endormissement ni du fonctionnement en journée⁷.

◆ MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

De nombreuses plantes sont réputées favoriser l'endormissement, mais pour la plupart d'entre elles, on ne dispose pas de preuves d'efficacité^{6,33}. La valériane est la plante la plus étudiée, mais les résultats ne sont pas univoques^a. La valériane exercerait éventuellement un effet hypnotique modeste, qui est comparable à celui d'une benzodiazépine à faible dose³³. Des études bien menées et de plus grande envergure sont nécessaires, avec une surveillance des effets indésirables et une analyse du risque de dépendance et de symptômes de sevrage²². La valériane semble inoffensive sous la forme d'extraits qui ne contiennent pas de substances issues des racines, car ces dernières ont des effets mutagènes et cytotoxiques^{33,60}. Ces substances sont indétectables dans les préparations de valériane enregistrées en tant que médicaments en Belgique³³. Les patients doivent être informés des interactions possibles entre la valériane et d'autres médicaments, et la prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hépatiques^{22,33}.

- a. Une méta-analyse de 16 RCT contrôlées par placebo, portant au total sur 1093 patients, a analysé l'effet de la valériane sur la qualité du sommeil. La plupart des études présentaient des limites méthodologiques, en outre la dose étudiée (entre 225 et 1215 mg/j) et la forme administrée variaient considérablement. Les critères d'évaluation étudiés étaient également très divers. Six études reprenaient un critère d'évaluation dichotomique destiné à évaluer la qualité du sommeil (amélioré ou non) et révélaient un bénéfice statistiquement significatif avec la valériane (RR=1,8; IC à 95% 1,2 à 2,9). Les auteurs concluaient que la valériane pourrait améliorer la qualité du sommeil mais que les problèmes de méthodologie ne permettent pas de tirer des conclusions claires⁶¹.
Une revue systématique de 37 études, dont 23 RCT, n'a pas constaté de différence d'efficacité entre la prise de valériane et le placebo. Les études les plus récentes, dont la méthodologie était de bonne qualité, n'ont pas non plus constaté d'effet significatif⁶².

◇ DIVERS

Des antihistaminiques sédatifs sont souvent utilisés comme somnifères. Seule la diphenhydramine est indiquée dans l'insomnie dans la notice belge. Il existe des preuves limitées en faveur de l'efficacité à court terme de la diphenhydramine et de la doxylamine dans l'insomnie. On n'a pas trouvé d'études concernant l'hydroxyzine⁶. L'inconvénient des antihistaminiques sédatifs est qu'ils ont des effets anticholinergiques et sont associés à de la somnolence et une sensation d'hébétéude en journée (effet résiduel ou « hangover »)⁹. Les personnes âgées sont encore plus sensibles à ces effets indésirables, et des vertiges et de la sédation peuvent augmenter le risque de chutes⁶. Un usage prolongé d'antihistaminiques sédatifs peut être associé à une insomnie de rebond³⁶.

On ne peut pas recommander les antipsychotiques dans le traitement de l'insomnie en raison de l'absence d'études et de leur profil de risque négatif³.

- a. Une revue systématique mentionnait quatre études contrôlées par placebo avec la diphenhydramine^{6,63}:
 - Une étude de petite taille (n=25) n'a pas constaté de différence significative au niveau de la durée de sommeil et de réveil après 1 semaine de traitement par la diphenhydramine à 25 mg, comparé au placebo chez des patients gériatriques présentant une insomnie et des problèmes psychiatriques (âge moyen de 77 ans).
 - L'administration de diphenhydramine à 50 mg pendant 1 semaine était associée à une amélioration significative de tous les paramètres du sommeil (temps d'endormissement, réveils, durée de sommeil, qualité du sommeil) comparé au placebo chez 111 patients (âge moyen de 45 ans) avec des problèmes d'endormissement. Cette étude signalait aussi que la diphenhydramine était associée à davantage de somnolence, d'hébétéude, de vertiges, de sécheresse de la bouche, de fatigue et de faiblesse que le placebo, mais ne mentionnait pas de test de signification.
 - Une étude menée auprès de 144 patients psychiatriques a comparé la diphenhydramine à différentes doses (12,5 mg, 25 mg, 50 mg) avec un placebo sur deux semaines. L'insomnie s'était davantage améliorée avec la diphenhydramine, mais seule la dose de 12,5 mg était associée à une différence statistiquement significative par rapport au placebo.
 - Dans une étude ayant comparé la diphenhydramine 50 mg au placebo et au témazépam 15 mg chez 17 résidents d'une maison de repos pendant cinq nuits, le temps d'endormissement était plus court avec la diphenhydramine qu'avec le placebo.
 - Une étude contrôlée par placebo a été trouvée concernant la doxylamine. Cette étude analysait une semaine de traitement par le succinate de doxylamine à 25 mg chez 111 patients insomniaques âgés en moyenne de 46 ans. Tous les paramètres du sommeil (temps d'endormissement, réveils, durée du sommeil, qualité du sommeil, sensation d'être suffisamment reposé) étaient significativement meilleurs avec la doxylamine qu'avec le placebo. La doxylamine était cependant associée à significativement plus d'effets indésirables que le placebo, dont les plus fréquents étaient de la somnolence, une sensation d'hébétéude, des vertiges, une sécheresse de la bouche, de la fatigue et de la faiblesse⁶³.

4.2.2. Médicaments entre eux

◇ BENZODIAZEPINES VERSUS "Z-DRUGS" (ZOPICLONE, ZOLPIDEM ET ZALEPLONE)

Deux revues systématiques concluaient qu'il n'y avait pas de preuves convaincantes en faveur d'une différence entre les "z-drugs" et les benzodiazépines à courte durée d'action sur l'efficacité et les effets indésirables dans le traitement de l'insomnie^{a,b}. Même l'hypothèse générale selon laquelle les "z-drugs" causeraient moins d'effet résiduel ("hangover") et de rebond que les benzodiazépines, est à peine étayée: certaines études démontrent un bénéfice en faveur des « z-drugs », tandis que d'autres ne trouvent aucune différence ou relèvent un bénéfice en faveur des benzodiazépines^{b,48}. Les résultats d'études non randomisées suggèrent que les "z-drugs" sont également associées à un risque accru d'accidents de voiture. Elles ne constituent pas une alternative inoffensive pour les patients qui doivent conduire un véhicule, ni pour les patients qui manifestent des problèmes de dépendance aux benzodiazépines⁴².

- a. Les études incluses ont comparé le zolpidem et la zopiclone aux benzodiazépines nitrazépam, témazépam (plus disponible en Belgique) ou lormétazépam, et duraient maximum 6 semaines. Souvent les études ne rapportaient que la comparaison avec le placebo et les données disponibles ne permettaient pas de comparaison directe entre les substances actives. Les critères d'évaluation étaient également multiples, et les critères d'évaluation significatifs étaient rapportés de manière sélective, ce qui peut avoir faussé les résultats⁶⁴.

Zolpidem versus nitrazépam (2 études, n= 278, durée 1 semaine):

Le nitrazépam est une benzodiazépine à longue durée d'action⁶⁵. Il n'y avait pas de différence significative au niveau des critères d'évaluation "temps d'endormissement", "durée totale du sommeil", et l'évaluation globale du traitement. Une étude signalait que le nombre de patients qui se réveillaient de manière répétée durant la nuit était moins élevé avec le zolpidem à 10 mg qu'avec le nitrazépam à 5 mg (47% contre 61% de patients se réveillaient plus d'1 fois). Aucune des deux études n'a observé une différence entre le deux

produits en ce qui concerne la vigilance en journée. On ne donnait pas d'informations concernant l'effet de rebond. Le risque d'effets indésirables dans les deux études n'était pas significativement différent entre le zolpidem et le nitrazépam (OR= 0,70; IC à 95% 0,37 à 1,30)⁶⁴.

Zopiclone versus lormétazépam (1 étude, n= 54, durée 5 jours)

Le lormétazépam est une benzodiazépine à durée d'action moyenne⁶⁵. Un seul critère d'évaluation était associé à une différence significative en faveur du lormétazépam: le lormétazépam à 1 mg aboutissait à un temps d'endormissement plus court que la zopiclone à 5 mg (1 point de différence sur une échelle à cinq points, p=0,013). On ne donnait pas d'informations concernant la vigilance diurne ou l'effet de rebond. Le pourcentage de patients ressentant des effets indésirables était comparable pour les deux produits⁶⁴.

Zopiclone versus nitrazépam (8 études, n= 658, durée 1-6 semaines)

Le nitrazépam est une benzodiazépine à longue durée d'action⁶⁵. Les doses suivantes ont été comparées: zopiclone à 7,5 mg versus nitrazépam à 5 mg, zopiclone à 5 mg versus nitrazépam à 5 mg, et zopiclone à 7,5 ou à 15 mg versus nitrazépam à 5 ou à 10 mg. Les différences dans les critères d'évaluation rapportés rendaient une méta-analyse impossible. Six études informaient sur le temps d'endormissement, dont une étude qui constatait une différence significative en faveur du nitrazépam mais seulement 1 jour sur les 7 jours de traitement; en fin de traitement, le temps d'endormissement s'était amélioré de 18,2 minutes avec le nitrazépam contre 15,6 minutes avec la zopiclone (non significatif).

Parmi les 7 études ayant rapporté la durée totale du sommeil, 1 étude a constaté que la zopiclone à 7,5 mg était associée à un résultat significativement meilleur que le nitrazépam à 5 mg (42% contre 28% trouvaient le traitement médicamenteux efficace voire très efficace). Dans les autres études, on n'observait pas de différences. Parmi les 6 études ayant rapporté le nombre de réveils, aucune n'a relevé une différence significative entre la zopiclone et le nitrazépam.

Des 2 études qui ont rapporté le degré de vigilance au moment du réveil, 1 étude a constaté une différence significative en faveur de la zopiclone (aucune mention de chiffres). Le degré de vigilance diurne (à partir d'une échelle d'auto-évaluation ou d'un test psychométrique) était meilleur, dans 4 des 7 études, avec la zopiclone qu'avec le nitrazépam (aucune mention de chiffres). Deux études informaient sur l'insomnie de rebond mais les données disponibles ne permettaient pas de comparer les produits entre eux.

Seules 2 études ont mentionné le critère d'évaluation "effets indésirables" en n'ont pas observé de différence significative entre la zopiclone et le nitrazépam (OR zopiclone versus nitrazépam= 1,46; IC à 95% 0,65 à 3,30)⁶⁴.

Zolpidem versus témazépam (2 études, n=194, durée 10 jours – 4 semaines) et zopiclone versus témazépam (4 études, n=196, durée 1-3 semaines)⁶⁴.

Etant donné que le témazépam n'est plus disponible en Belgique, les résultats de cette étude ne sont pas détaillés.

- b. Bien que les "z-drugs" soient avancées comme alternative aux benzodiazépines en raison de leurs effets indésirables moins nombreux, les données à ce sujet sont rares. Seules 5 des 18 études rapportent le critère d'évaluation "effet résiduel": 2 études observent un meilleur résultat avec les "z-drugs", 1 étude constate moins d'effet résiduel avec les benzodiazépines et 2 études ne relèvent aucune différence. Quatre études rapportent la signification statistique du critère d'évaluation "effet de rebond": 2 études observent un meilleur résultat avec les "z-drugs", 1 étude avec les benzodiazépines et 1 étude ne trouve pas de différence⁴³.

Zolpidem versus flurazépam

Une étude a comparé le zolpidem à 10 ou 20 mg avec le flurazépam à 30 mg (benzodiazépine à longue durée d'action) chez 52 patients pendant 3 semaines. La qualité du sommeil était meilleure avec le zolpidem qu'avec le flurazépam. On ne rapportait pas la signification statistique du "temps d'endormissement" (avec le zolpidem à 10 mg, bénéfice de 14,7 minutes; avec le zolpidem à 20 mg, bénéfice de 28,4 minutes, avec le flurazépam, bénéfice de 11,8 minutes). On constatait cependant davantage d'effets indésirables avec le zolpidem à 20 mg qu'avec le flurazépam. On ne mentionnait pas d'informations concernant l'apparition d'un effet résiduel ou de rebond⁴³.

Zolpidem versus triazolam

Quatre études (n=602, durée de 2 à 4 semaines) ont comparé le zolpidem au triazolam (benzodiazépine à courte durée d'action). Une étude rapportait que le zolpidem à 5 mg était plus efficace que le triazolam à 0,125 mg, mais ne rapportait que les chiffres pour la durée totale du sommeil et le temps d'endormissement après 4 semaines. La durée totale du sommeil était de 363 minutes avec le zolpidem, de 360 minutes avec le triazolam, et de 363 minutes avec le placebo (valeur p non mentionnée). Le temps d'endormissement était de 41 minutes avec le zolpidem, de 48 minutes avec le triazolam, et de 58 minutes avec le placebo (valeur p non mentionnée). Deux études ayant comparé le zolpidem à 10 mg au triazolam à 0,25 mg n'ont pas relevé de différence, tandis qu'une autre étude trouvait bien un meilleur résultat avec le zolpidem à 10 mg qu'avec le triazolam à 0,5 mg (durée totale du sommeil améliorée de 113 minutes avec le zolpidem contre 41 minutes avec le triazolam (valeur p non mentionnée). Une étude mentionnait un effet résiduel sans constater de différence significative entre le zolpidem à 10 mg et le triazolam à 0,25 mg. Trois études ont rapporté moins de rebond avec le zolpidem à 5 ou 10 mg qu'avec le triazolam à 0,25 ou 0,5 mg (dans deux de ces études, la valeur p n'était pas mentionnée)⁴³.

Zopiclon versus flurazépam

Cinq études (n=236, durée de 7 à 24 jours) ont comparé la zopiclone au flurazépam (benzodiazépine à longue durée d'action), dont 1 seule a observé une meilleure efficacité avec la zopiclone pour 1 des 5 critères d'évaluation rapportés. La seule étude ayant comparé l'effet résiduel a trouvé un meilleur résultat avec la zopiclone à 3,75 mg qu'avec le flurazépam à 30 mg, mais pas à doses élevées (7,5 ou 11,5 ou 15 mg). La dose de zopiclone recommandée dans la notice est de 7,5 mg pour les adultes. Les résultats concernant l'effet de rebond étaient mentionnés dans deux études, mais 1 seule rapportait un test de signification: on a constaté moins de rebond avec le flurazépam à 30 mg qu'avec la zopiclone à 7,5 mg⁴³.

Zopiclone versus triazolam

Il ressort des résultats de 4 études (n= 1733, durée de 2 à 4 semaines) que la zopiclone est aussi efficace que le triazolam (benzodiazépine à courte durée d'action). Une seule étude rapportait des données concernant l'effet résiduel, et mentionnait un meilleur résultat avec le triazolam à 0,25 mg qu'avec la zopiclone à 7,5 mg (82% contre 56% sans problèmes de concentration au réveil, p=0,04). Concernant l'effet de rebond, les résultats de deux études n'étaient pas univoques: 1 étude a relevé moins de rebond avec la zopiclone et 1 étude n'a pas observé de différence⁴³.

Zopiclone versus nitrazépam

La zopiclone à 7,5 mg était aussi efficace que le nitrazépam à 5 mg (benzodiazépine à longue durée d'action) selon les résultats de deux études (n= 193, durée de 1 à 2 semaines). Ces deux études ont rapporté les résultats pour le critère d'évaluation "effet résiduel": la première n'a pas observé de différence significative entre les deux produits concernant les changements de scores par rapport aux mesures d'origine; la deuxième affirmait que le résultat obtenu était meilleur avec la zopiclone (p=0,02) mais ne donnait pas de chiffres. Il n'y avait pas d'informations concernant l'effet de rebond⁴³.

Zaléplone versus triazolam

Dans deux études (n= 172, durée de 2 à 14 jours), la zaléplone était comparée au triazolam (benzodiazépine à courte durée d'action), le résultat en termes d'efficacité et d'effets indésirables s'avérait comparable. Dans 1 des 2 études, le triazolam à 0,25 mg entraînait davantage de nausées que la zaléplone à 5 mg, une faible dose. A la dose de 10 mg recommandée par le fabricant, on n'a pas constaté de différence au niveau des effets indésirables par rapport au triazolam. Il n'y avait pas d'informations concernant l'effet résiduel ou de rebond⁴³.

◆ "Z-DRUGS" COMPAREES ENTRE ELLES

Une revue systématique conclut qu'il n'y a pas de preuves convaincantes en faveur d'une différence sur l'efficacité et les effets indésirables entre les différentes "z-drugs". On n'a trouvé que des comparaisons directes entre la zaléplone et le zolpidem et entre le zolpidem et la zopiclone, mais pas entre la zaléplone et la zopiclone. Il est difficile d'évaluer la pertinence clinique des différences qui sont parfois constatées entre les produits dans les études. Il se pourrait que le zolpidem aboutisse à un temps d'endormissement plus court que la zopiclone. On observe un temps d'endormissement plus court avec la zaléplone qu'avec le zolpidem, mais en même temps aussi une qualité du sommeil moindre^a. En chiffres absolus, les différences sont cependant limitées, et l'on peut donc douter de la supériorité d'un produit sur un autre².

a. *Zaléplone versus zolpidem (6 études, n=1539, durée 2 jours-4 semaines)*

Une étude a rapporté un test de signification pour la comparaison directe du temps d'endormissement, qui était plus court avec la zaléplone à 10 mg qu'avec le zolpidem à 5 mg. Dans l'une des 3 études ayant comparé la durée totale du sommeil, on obtenait un meilleur résultat avec la zaléplone à 5 mg qu'avec le zolpidem à 5 mg, l'autre étude ne rapportait pas de signification statistique. Il n'y avait aucune étude ayant comparé le nombre de réveils entre les deux produits. Les patients recevant de la zaléplone avaient significativement moins de chances de voir la qualité de leur sommeil améliorée par rapport aux patients recevant du zolpidem (3 études, OR= 0,66; IC à 95% 0,51 à 0,87). Deux études ont rapporté suffisamment de données pour comparer les effets indésirables; la méta-analyse ne relevait pas de différence entre la zaléplone et le zolpidem (OR= 0,86; IC à 95% 0,62 à 1,20). Aucune étude n'a comparé la vigilance diurne entre les deux produits⁶⁴.

Zolpidem versus zopiclone (1 étude, n= 449, durée 2 semaines)

Une étude a comparé deux semaines de traitement par le zolpidem à 10 mg ou par la zopiclone à 7,5 mg chez 449 patients. Le temps d'endormissement des patients ayant reçu du zolpidem s'améliorait plus souvent que celui des patients prenant de la zopiclone (85,8 contre 77,5%, OR= 1,72 (IC à 95% 1,04 à 2,84)). D'autres critères d'évaluation liés au sommeil n'ont pas été comparés entre le zolpidem et la zopiclone. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le nombre de patients dont la situation s'était modérément ou fortement améliorée selon l'investigateur, évaluée à partir d'une échelle d'évaluation globale. Le risque d'effets indésirables était moins élevé avec le zolpidem qu'avec la zopiclone (OR=0,55; IC à 95% 0,37 à 0,81)⁶⁴.

◇ ANTIHISTAMINIQUES SEDATIFS VERSUS BENZODIAZEPINES ET "Z-DRUGS"

D'après une étude de petite taille, la diphenhydramine n'est pas moins efficace que le témazépam⁶³. Une étude ayant comparé la doxylamine à la zopiclone n'a pas non plus trouvé de différence d'efficacité entre les deux produits^a. Par contre, la doxylamine était associée à de la somnolence diurne chez davantage de patients⁶.

- a. Dans une étude ayant comparé la diphenhydramine à 50 mg avec un placebo et du témazépam à 15 mg chez 17 résidents d'une maison de repos pendant cinq nuits, seul le témazépam était associé à une différence durant la cinquième nuit: avec la diphenhydramine à 50 mg, on obtenait une durée de sommeil plus longue qu'avec le témazépam⁶. Une étude comparative menée auprès de 338 patients n'a pas trouvé de différence d'efficacité entre deux semaines de traitement par la doxylamine à 15 mg ou la zopiclone à 10 mg avant le coucher. Avec la doxylamine, 11% des patients rapportaient de la somnolence en journée contre 4% avec le zolpidem ($p=0,02$)⁶.

◇ MELATONINE VERSUS BENZODIAZEPINES ET "Z-DRUGS"

On n'a pas trouvé d'études comparatives entre la mélatonine et les benzodiazépines ou les "z-drugs" chez les patients insomniaques^{51,66,67}.

◇ ANTIDEPRESSEURS VERSUS BENZODIAZEPINES ET "Z-DRUGS"

Aucune étude comparative n'a été retrouvée, dans les sources consultées, entre les antidépresseurs disponibles en Belgique et les benzodiazépines ou les "z-drugs" chez des patients présentant une insomnie primaire.

4.3. Prise en charge non médicamenteuse versus prise en charge médicamenteuse

Il ressort d'études randomisées que la thérapie comportementale et cognitive a au moins autant d'effet sur le sommeil que les hypnotiques chez les patients motivés présentant une insomnie primaire, même chez les personnes âgées^a. Les hypnotiques étudiés étaient les benzodiazépines suivantes: témazépam (à durée d'action moyenne) et le triazolam (à courte durée d'action), et les "z-drugs" suivantes: le zolpidem et la zopiclone. A long terme, l'effet se maintient mieux avec la prise en charge non médicamenteuse. Les données concernant l'impact sur le fonctionnement quotidien sont rares; une étude qui le mentionnait, a observé un bénéfice à long terme (3 à 8 mois) en faveur de la thérapie comportementale et cognitive, comparé à un traitement médicamenteux^b. Aucune étude comparative entre la thérapie comportementale cognitive et les hypnotiques dans l'insomnie liée à des maladies psychiatriques ou médicales (insomnie secondaire) n'a été retrouvée dans les sources consultées.

- a.
 - Une étude chez 30 patients âgés entre 19 et 45 ans présentant des troubles d'endormissement, a comparé la thérapie comportementale (relaxation et contrôle de stimulus) avec l'administration quotidienne de triazolam (0,5 mg pendant 7 jours suivi d'une diminution progressive sur 7 jours) sur une période d'un mois. Le triazolam avait un meilleur effet sur l'endormissement que la thérapie comportementale et cognitive après deux semaines, mais ce n'était plus le cas après quatre semaines. Il n'y avait pas de suivi à plus long terme^{5,68}.
 - Une étude menée auprès de 78 personnes âgées (> 55 ans) a comparé l'effet d'une thérapie comportementale et cognitive (restriction du sommeil, contrôle de stimulus, thérapie cognitive, éducation et hygiène de sommeil) avec le témazépam (min. 2x par semaine, dose initiale de 7,5 mg augmentée si nécessaire jusqu'à max. 30 mg) immédiatement après le traitement (8 semaines) et à plus long terme (3, 12, et 24 mois). Le sommeil était enregistré à partir de polysomnographie, de journaux de bord et d'un questionnaire évaluant les problèmes de sommeil. Tant la thérapie comportementale et cognitive que le témazépam apportaient au départ une amélioration au niveau de la plupart des paramètres du sommeil, qui n'était maintenue à long terme qu'avec la prise en charge non médicamenteuse^{5,69,70}.
 - Une étude menée auprès de 46 personnes âgées (> 55 ans) avec une insomnie primaire chronique a comparé l'effet de 6 semaines de traitement par une thérapie comportementale et cognitive (hygiène du sommeil, restriction du sommeil, contrôle de stimulus et thérapie cognitive) avec celui de la zopiclone à 7,5 mg et un placebo. Les paramètres du sommeil ont été enregistrés à partir de la polysomnographie. En fin de traitement, les patients bénéficiant d'un traitement non médicamenteux présentaient davantage de sommeil profond (augmentation de 27%) que les patients recevant du zolpidem ou un placebo (resp. diminution de 20% à 13%). Chez les patients du groupe non médicamenteux, on a également constaté une plus grande diminution du temps WASO (diminution relative de 52%) comparé au zolpidem (4%) et au placebo (16%). La durée totale du sommeil et l'efficacité du sommeil ne différaient pas d'une thérapie à l'autre. On remarquera que la zopiclone ne donnait pas de meilleurs résultats sur la plupart des critères d'évaluation que le placebo. En se basant sur les journaux de bord, on n'a pas constaté de différence

significative entre les trois groupes étudiés à la fin de la phase aiguë. Les patients des groupes actifs étudiés ont été à nouveau suivis après six mois grâce à la polysomnographie. L'efficacité du sommeil, le temps WASO et le sommeil profond étaient significativement meilleurs dans le groupe non médicamenteux que dans le groupe traité par le zolpidem; il n'y avait pas de différence au niveau de la durée totale du sommeil⁷¹.

- Une étude chez 63 patients présentant des troubles d'endormissement a comparé un traitement par le zolpidem pendant quatre semaines (suivi d'une diminution progressive sur quatre semaines) avec une thérapie comportementale et cognitive (composante cognitive, composante comportementale, relaxation, éducation), avec l'association des deux et avec un placebo. Durant le traitement, la thérapie comportementale et cognitive s'avérait plus efficace que le zolpidem ou le placebo. A l'arrêt du traitement par le zolpidem, l'insomnie s'aggravait à nouveau jusqu'à retrouver le niveau d'avant le traitement; l'effet était par contre maintenu avec la thérapie comportementale⁵.

- b. Une étude auprès de 71 patients présentant une insomnie primaire chronique, a comparé quatre groupes³⁰: un groupe ne bénéficiant que d'une thérapie comportementale et cognitive (2x par semaine pendant 8 semaines), un groupe ne recevant que du témazépam (administré pendant 8 semaines, dose initiale de 7,5 mg, augmentée progressivement jusqu'à 30 mg et diminuée après 6 semaines jusqu'à 15 mg), un groupe combinant les deux et un groupe placebo. Immédiatement après le traitement, on obtenait un meilleur résultat avec le témazépam qu'avec la thérapie comportementale et cognitive, pour ce qui est des paramètres de sommeil. Le temps d'endormissement selon le patient était retombé de 73 à 17 minutes dans le groupe médicamenteux et de 69 à 32 minutes avec la thérapie comportementale et cognitive ($p < 0,001$); le temps d'endormissement selon les données polysomnographiques respectivement de 61 à 16 minutes et de 57 à 21 minutes ($p < 0,01$). La durée totale du sommeil selon le patient augmentait de 74 minutes avec le témazépam et de 39 minutes avec la thérapie comportementale et cognitive ($p < 0,01$); la durée de sommeil selon les données polysomnographiques augmentait respectivement de 67 minutes et de 22 minutes ($p < 0,004$). Le nombre de patients répondeurs (temps d'endormissement inférieur à 30 minutes et efficacité du sommeil d'au moins 85%) était comparable: 36% avec la thérapie comportementale et cognitive contre 35% avec le témazépam (différence non significative); le fonctionnement en journée l'était également. On pourrait en conclure selon les auteurs, et aussi du fait que l'on n'a pas constaté d'augmentation de la durée totale du sommeil, que la qualité du sommeil dans le groupe non médicamenteux s'était améliorée. Après trois et huit mois, les paramètres de sommeil (selon le patient et selon les données polysomnographiques) et le fonctionnement en journée étaient par contre significativement meilleurs dans le groupe ayant bénéficié d'une thérapie comportementale et cognitive que dans le groupe ayant pris du témazépam. Le temps d'endormissement selon les données polysomnographiques était de 18 minutes contre 37 minutes après trois mois et de 24 contre 43 minutes après huit mois; la durée totale de sommeil selon les données polysomnographiques était de 6h47min contre 6h 23 min après trois mois et de 6h 18min contre 5h 37min après huit mois³⁰.

4.4. Médicaments en association à une thérapie comportementale et cognitive

Bien que certaines études observent un bénéfice immédiat en faveur de l'association d'une thérapie comportementale et cognitive à un traitement médicamenteux, comparé à une thérapie comportementale et cognitive seule, le bénéfice ne persiste pas à plus long terme^a. Il ressort de certaines études qu'à long terme, l'administration temporaire de médicaments réduit l'effet de la prise en charge par thérapie comportementale et cognitive^{30,70,72}. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patients attribuent l'amélioration obtenue aux médicaments et non pas à la thérapie comportementale et cognitive^{30,72}. L'association temporaire de la prise en charge non médicamenteuse avec des médicaments aboutit, d'après les constatations d'une étude, à autant d'effet et pour certains paramètres même à un effet supérieur que celui que l'on obtient en continuant à prendre des médicaments après le traitement aigu, en fonction de la nécessité¹⁴.

- a.
 - Une étude menée auprès de 78 personnes de plus de 55 ans a comparé l'effet d'une thérapie comportementale et cognitive (restriction du sommeil, contrôle de stimulus, thérapie cognitive, éducation et hygiène du sommeil) avec l'administration quotidienne de témazépam (min. 2x par semaine, dose initiale de 7,5 mg augmentée si nécessaire jusqu'à max. 30 mg). Au départ, l'association donnait de meilleurs résultats au niveau de certains paramètres de sommeil que les deux thérapies séparément: la durée totale du sommeil auto-rapportée et la durée totale des réveils étaient significativement meilleures avec l'association (pas de chiffres rapportés). Le bénéfice de l'association disparaissait cependant à terme. Après 2 ans, l'amélioration au niveau des critères d'évaluation du sommeil étaient maintenus avec la thérapie comportementale et cognitive, tandis que la durée totale du sommeil, l'efficacité du sommeil et le temps WASO se dégradaient significativement avec l'association (pas de signification statistique pour la différence entre les deux groupes)^{5,70}.
 - Une étude auprès de 26 patients a constaté que l'effet de la thérapie comportementale et cognitive (hygiène du sommeil, relaxation, éventuellement thérapie de soutien ou thérapie cognitive) n'augmentait pas avec la prise occasionnelle de triazolam (maximum 1x par semaine) à court ou à long terme (suivi de 10 mois après la fin d'un traitement d'une durée de 6 semaines)^{5,73}.

- Une étude auprès de 63 patients présentant des troubles de l'endormissement a comparé un traitement par le zolpidem pendant quatre semaines (suivi par une diminution progressive sur quatre semaines) avec une thérapie comportementale et cognitive (composante cognitive, composante comportementale, relaxation, éducation), avec la combinaison des deux et avec le placebo. Durant le traitement, l'association s'avérait supérieure au zolpidem ou au placebo. Par la suite, les résultats de la thérapie comportementale et cognitive étaient au moins aussi bons, voire même meilleurs pour certains critères d'évaluation, que ceux de l'association. A l'arrêt de l'association, on a observé une régression au niveau du bénéfice obtenu^{5,72}.
- Une étude auprès de 71 patients présentant une insomnie primaire chronique, a comparé quatre groupes: un groupe ne bénéficiant que d'une thérapie comportementale et cognitive (2x par semaine pendant 8 semaines), un groupe ne recevant que du témazépam (administré pendant 8 semaines, dose initiale de 7,5 mg, augmentée progressivement jusqu'à 30 mg et diminuée après 6 semaines jusqu'à 15 mg), un groupe combinant les deux et un groupe placebo. Immédiatement après le traitement, le nombre de patients répondeurs s'élevait à 67% avec l'association (temps d'endormissement < 30 minutes et efficacité du sommeil d'au moins 85%), contre 64% avec le traitement médicamenteux seul et 57% avec la thérapie comportementale et cognitive seule. On ne mentionnait pas la signification statistique, pour aucun critère d'évaluation, de la comparaison entre l'association et la monothérapie, mais les chiffres révèlent un bénéfice en faveur de l'association qui est comparable au bénéfice obtenu avec le témazépam en monothérapie (polysomnographie: temps d'endormissement de 15 minutes, durée totale du sommeil de 6h50 min). Le bénéfice obtenu avec l'association n'était cependant pas maintenu à terme; après huit mois, le temps d'endormissement selon les données polysomnographiques avait de nouveau augmenté jusqu'à atteindre 38 minutes et la durée totale du sommeil avait diminué jusqu'à 5h47 min. Le fonctionnement en journée retrouvait le niveau d'avant le traitement³⁰.
- Une étude auprès de 160 adultes présentant une insomnie chronique (âge moyen de 50 ans) a comparé l'effet d'une thérapie comportementale et cognitive à celui de l'association "thérapie comportementale et cognitive + zolpidem 10 mg", administrés dans les deux cas durant 6 semaines (sessions hebdomadaires dans le cas de la thérapie comportementale, administration quotidienne du zolpidem)¹⁴. La plupart des patients de cette étude présentaient aussi bien des problèmes d'endormissement que de maintien du sommeil. Après le traitement de six semaines, 60% des patients ayant bénéficié de la thérapie comportementale et cognitive contre 61% des patients ayant bénéficié de la prise en charge combinée (p=0,84) étaient répondeurs (diminution du score de plus de 7 points sur le 'Insomnia Severity Index'). Le nombre de personnes en rémission était resp. de 39% et de 44% (p=0,52). La polysomnographie donnait des résultats comparables sur les paramètres de sommeil: une diminution significative mais modeste du temps d'endormissement de 6,4 minutes avec la thérapie comportementale et cognitive contre 2,8 minutes avec l'association, et relevait un bénéfice significatif et plus important sur le temps WASO de 27 minutes dans les deux groupes. La durée totale du sommeil diminuait dans les deux groupes (26 minutes avec la monothérapie et 18,5 minutes avec l'association). Les journaux de bord constataient un plus grand bénéfice que la polysomnographie au niveau du temps d'endormissement (20 minutes avec la thérapie comportementale et cognitive et 12 minutes avec l'association) et du temps WASO (resp. 69 minutes et 83 minutes). La durée totale du sommeil diminuait de 6 minutes après la monothérapie et augmentait de 10 minutes après le traitement combiné. Ce n'est que pour ce critère d'évaluation que la différence (15,9 minutes; IC à 95% 1,0 à 30,8) entre les deux groupes était significative. Le nombre de patients dont la situation s'était améliorée après le traitement aigu, selon un évaluateur indépendant, n'était pas significativement différent (89% contre 83%).
- A la fin de la phase de traitement aigu, les patients des deux groupes ont été à nouveau randomisés. Les patients ayant bénéficié de la prise en charge combinée étaient aléatoirement répartis sur un groupe dont le traitement médicamenteux était arrêté et un groupe continuant à suivre le traitement médicamenteux en cas de nécessité. Les deux groupes continuaient à bénéficier d'une thérapie comportementale et cognitive (1x par mois). Les paramètres de sommeil et le nombre de patients répondeurs ou en rémission ne différaient pas d'un groupe à l'autre à la fin du traitement prolongé de six mois. Il n'y avait pas non plus de différence significative au niveau du nombre de patients dont la situation s'était améliorée selon un évaluateur indépendant à ce moment-là (resp. 87,5% et 73,1%).
- Dans un suivi de 6 mois à la fin du traitement prolongé, il n'y avait plus de changements dans les paramètres de sommeil, sur base des journaux de bord sommeil/veille dans les groupes ayant bénéficié au départ d'une thérapie comportementale et cognitive et de zolpidem. Le nombre de personnes en rémission était cependant nettement plus élevé chez celles n'ayant bénéficié que de la thérapie comportementale et cognitive durant la phase de prolongement (68%) que chez les patients qui avaient continué à combiner la thérapie non médicamenteuse avec du zolpidem (42%, différence entre les deux groupes p=0,04). On n'a pas réuni de données polysomnographiques à ce moment-là⁷⁰.

5. Prise en charge du jet lag

Le "jet lag" ou syndrome du décalage horaire se manifeste lorsque l'on franchit cinq fuseaux horaires ou plus en un ou deux jours et que l'on reste ensuite quelque temps sur le lieu de sa destination. Le rythme circadien doit alors s'adapter à l'horaire local^{74,75}. Les symptômes potentiels liés au décalage horaire, outre les troubles du sommeil (difficulté d'endormissement, réveils précoces, sommeil interrompu) sont: la fatigue, des céphalées, l'irritabilité, une perte de concentration, des capacités physiques et mentales amoindries, des troubles gastro-intestinaux (indigestion, problèmes de défécation) et un appétit perturbé⁷⁴. Les troubles liés au décalage horaire sont moins importants lors d'une destination occidentale que lors d'une destination orientale⁷⁶.

5.1. Prise en charge non médicamenteuse

Il n'y a pas de données scientifiques qui confirment de manière incontestable qu'un programme d'exercices physiques, un régime déterminé, la chiropratique ou l'exposition à de la lumière à des heures régulières diminuent les symptômes liés au jet lag^a.

- a. Il n'y a pas de données concernant l'effet d'un programme d'exercices physiques. Le rôle que pourrait jouer une alimentation adaptée n'a pas fait l'objet d'études bien menées. Une étude a observé une légère amélioration des symptômes de jet lag avec le régime Argonne (alternance d'un jour de jeûne et d'un jour comprenant un petit-déjeuner riche en protéines et un dîner riche en glucides, pendant quatre jours avant le vol). Un tel régime est cependant limité du point de vue de sa faisabilité. D'après les résultats d'une étude, la chiropratique n'est pas en mesure de diminuer les symptômes de jet lag. Une stratégie que l'on applique parfois pour que le rythme circadien s'adapte plus rapidement au nouveau fuseau horaire est celle d'une exposition contrôlée à la lumière. On peut ainsi, lorsque le rythme circadien doit être avancé (en cas de vol vers l'orient), avancer le temps d'exposition à la lumière d'environ 1 heure par jour, et lorsque le rythme circadien doit être retardé (vol vers l'occident), retarder l'exposition à la lumière de 2 heures par jour. Il n'y a cependant pas d'études qui ont cherché à savoir si cette stratégie diminuait les symptômes de jet lag⁷⁴.

5.2. Prise en charge médicamenteuse

Les benzodiazépines et les "z-drugs" ont été principalement étudiées chez des militaires et sont généralement associées à une amélioration du sommeil. Certaines études ont également constaté que le traitement était associé à une vigilance accrue et de meilleures prestations physiques en journée⁷⁴.

Les produits qui ont fait l'objet d'études visant à augmenter la vigilance sont le modafinil, l'armodafinil, la dextro-amphétamine et la caféine⁷⁴. En ce qui concerne la caféine^a et l'armodafinil^b, des études contrôlées par placebo, menées chez des personnes sensibles au jet-lag, sont disponibles. La pertinence clinique des résultats n'est pas claire. L'armodafinil n'est pas disponible en Belgique.

- a. Deux RCT de petite taille, contrôlées par placebo, ont été menées chez des militaires; une dose de 300 mg de caféine (libération prolongée) a été administrée: dans la première étude (n=27) les participants n'ont pas seulement été exposés au jet-lag mais ont également été privés de sommeil pendant 33 heures⁸⁹; la deuxième étude (n=27) a examiné les prestations physiques au moyen d'essais d'endurance et de force⁸⁹.
- b. L'armodafinil a fait l'objet d'une RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 427 personnes. Les participants prenaient le matin une dose de 50 ou 150 mg d'armodafinil et il leur avait été demandé de se coucher et d'essayer de s'endormir à des heures fixes dans une pièce sombre pendant les trois jours suivants. Les participants qui avaient pris une dose de 150 mg/j s'endormaient moins vite pendant les deux premiers jours (le temps d'endormissement augmentait de 5 à 12 minutes) et se sentaient en général mieux (score moyen de 1,6 avec l'armodafinil versus 1,9 avec un placebo sur une échelle d'évaluation globale de 7 points). Une différence significative au niveau du temps d'endormissement (temps d'endormissement de 8 minutes) a également été observée avec la dose journalière de 50 mg, mais pas sur l'échelle d'évaluation globale. Le nombre de patients qui présentaient des effets indésirables était plus élevé avec l'armodafinil à 150 mg/j par rapport au placebo; il s'agissait principalement de céphalées (27 % versus 12 %, p=0,002) et nausées (13 % versus 4 %, p=0,008)^{89,90}.

La mélatonine, qui joue un rôle important dans la régulation du rythme biologique, a été étudiée comme remède dans le jet lag⁷⁷. L'administration de mélatonine (dose étudiée entre 0,5 et 5 mg) au moment du coucher durant les premiers jours après l'arrivée dans un nouveau fuseau horaire est susceptible d'améliorer les symptômes de jet lag (p.ex. fatigue, agitation), mais aucun effet sur le sommeil n'a été démontré^a. Il n'y a pas d'études dont la durée de traitement est inférieure à 2 jours. Le moment de la prise est important, à savoir au début de la tombée du jour et avant le coucher: lorsque la mélatonine est prise trop tôt, elle provoquera plutôt de la somnolence et retardera l'adaptation à un nouveau fuseau horaire. L'association de zolpidem à la mélatonine semble provoquer

un effet résiduel (« hangover ») plus marqué^a. On n'a pas trouvé de données concernant l'association de mélatonine et de benzodiazépines.

Utilisée à court terme, la mélatonine s'est avérée inoffensive; on ne dispose pas de données concernant son efficacité et son profil d'innocuité à long terme^{13,53}.

a.

- D'après une méta-analyse de 3 études chez des personnes souffrant d'un décalage horaire, la mélatonine n'a pas d'impact sur le sommeil. La différence au niveau du temps d'endormissement entre la mélatonine et le placebo était, selon les résultats de 3 études, de 4,7 minutes (IC à 95% -12,6 à 3,1 minutes) et n'était pas significative. Une étude mentionnait l'effet de la mélatonine sur l'efficacité du sommeil et ne constatait pas non plus de différence significative avec le placebo. La méta-analyse ne se prononçait pas sur les autres symptômes accompagnant le jet lag, tels que l'agitation et la fatigue¹³.
- D'après une autre méta-analyse, la mélatonine, administrée autour du moment du coucher durant les premiers jours suivant l'arrivée dans un nouveau fuseau horaire (dose étudiée: entre 0,5 et 5 mg), était susceptible d'améliorer considérablement les symptômes liés au jet lag. La revue a trouvé 10 études contrôlées par placebo, dont 8 démontraient un effet sur le jet lag. Quatre études (n=142) ont pu être réunies concernant l'impact de la mélatonine sur le jet lag oriental; il en ressort un meilleur score pour la mélatonine que pour le placebo (différence moyenne de 19,52 (IC à 95% 10,92 à 28,13) sur une échelle à 100 points). Deux études (n= 90) ont donné les résultats de vols en direction de l'occident et mentionnaient également un meilleur résultat avec la mélatonine (différence moyenne de 17,27 (IC à 95% 7,26 à 27,28) sur une échelle à 100 points). Les effets sur le sommeil n'ont pas fait l'objet d'une méta-analyse. Une dose de 5 mg aboutirait, selon les résultats d'une étude (n=320), à de meilleurs résultats au niveau des critères d'évaluation liés au sommeil que la dose de 0,5 mg, mais ne s'avérait pas supérieure en ce qui concerne les autres symptômes liés au jet lag (aucune mention d'un test de signification). La mélatonine à 2 mg à libération prolongée s'avérait, selon cette même étude, moins efficace que la mélatonine à libération normale (la valeur p n'était pas mentionnée). Dans 1 étude (n=160), on constatait significativement plus de somnolence, de confusion et de nausées lorsque la mélatonine à 5 mg était combinée au zolpidem à 10 mg, comparé à la monothérapie par la mélatonine à 5 mg⁷⁷.

6. Diminution progressive des benzodiazépines et des "z-drugs"

Il ressort d'une étude que la prise de benzodiazépines peut être diminuée chez au moins une partie des patients, à condition que cela se fasse de manière progressive, également chez les personnes âgées^{78-82,a}. Un problème qui se pose lors de telles études est le biais de sélection du fait que l'étude peut inclure des patients qui sont plus motivés pour interrompre le traitement⁹¹. Une diminution progressive des benzodiazépines donne de meilleurs résultats que l'arrêt brutal du traitement. L'emploi de médicaments de soutien ne sait pas augmenter la chance de réussite d'un arrêt brutal^{a,92,93}.

L'arrêt brutal d'un traitement par des benzodiazépines peut être associé à des symptômes de sevrage, tels que des symptômes d'anxiété, de l'insomnie, de la confusion, des hallucinations et des cauchemars³³. Bien que la stratégie de passer à une benzodiazépine à longue demi-vie ne soit pas étayée par des études, elle est néanmoins recommandée dans les directives, particulièrement aux cas où le patient éprouve des difficultés à diminuer progressivement la dose ou lorsqu'un produit à courte durée d'action est utilisé^{b,4}. On observe rarement des symptômes de sevrage lors de la diminution progressive de benzodiazépines à longue durée d'action, et dans le cas des benzodiazépines à durée d'action moyenne, ces symptômes sont légers¹. Des cas d'insomnie de rebond ont été rapportés après la diminution progressive du triazolam, une benzodiazépine à courte durée d'action¹. Chez les personnes âgées, une diminution progressive rapide (sur une semaine) s'est avérée possible durant une hospitalisation^c.

Une intervention minimale de la part du médecin généraliste (envoi d'une lettre invitant le patient à arrêter le traitement, ou envoi d'une brochure) peut aboutir à une diminution progressive du traitement par benzodiazépines avec succès. Le pourcentage des patients qui interrompent le traitement après une telle intervention varie selon l'étude entre 8 % et 40 %, versus 4 % et 10 % dans le groupe contrôle^{d,92,93}.

L'ajout d'un soutien psychologique à la diminution progressive du traitement en première ligne augmente également la chance d'arrêter le traitement avec succès, et cet effet se maintient pendant la période du suivi^{e,92,93}. Même chez les personnes âgées, la diminution progressive combinée à un soutien psychologique, voire une thérapie comportementale cognitive, est associée à de plus grandes chances de réussite^e.

Pour aucun médicament (entre autres antidépresseurs, mélatonine, anti-épileptiques) il n'a été prouvé de manière convaincante qu'ils soient bénéfiques en tant que médicaments de soutien dans la diminution progressive des benzodiazépines dans la pratique généraliste.

La plupart des études menées avec de tels médicaments d'appoint avaient lieu dans un environnement spécialisé et étaient menées chez des patients chez lesquels plusieurs tentatives d'arrêt du traitement avaient déjà échoué. Si une amélioration avait déjà été constatée pendant la diminution progressive du traitement, celle-ci ne pouvait se maintenir à plus long terme^f.

D'après des études prospectives et rétrospectives, la diminution progressive de benzodiazépines chez les personnes âgées a un effet positif sur les fonctions cognitives et psychomotrices⁸⁴. Ces constatations doivent être confirmées par des études randomisées.

On n'a pas trouvé d'études portant sur les stratégies de diminution progressive des "z-drugs". Les directives mentionnent les mêmes principes de diminution progressive que pour les benzodiazépines.

- a.
 - Dans une méta-analyse, les pourcentages de réussite de diminution progressive sans médicaments d'appoint ou de thérapie comportementale variaient entre 25 et 89 % directement après la diminution progressive; pendant la période du suivi, 32 à 66 % des patients avaient encore toujours interrompu le traitement⁹³. Dans la RCT qui comparait la diminution progressive aux soins habituels, le pourcentage de réussite était respectivement de 51 % et 15 % (n=107, OR=5,96; IC à 95 % 2,08 à 17,11^{91,93}). Une étude supplémentaire menée auprès de 104 personnes âgées (âge moyen de 77 ans) dans la pratique généraliste, consommateurs chroniques de benzodiazépines, a randomisé des patients qui étaient prêts à diminuer progressivement le traitement en un groupe diminuant progressivement sur 8 à 9 semaines suivie d'un placebo (groupe A), et un groupe qui continuaient à prendre des benzodiazépines pendant 12 semaines, et suivaient ensuite un programme semblable de diminution progressive (groupe B)⁸⁰. Les patients qui diminuaient progressivement le traitement ne présentaient pas plus de symptômes de sevrage que les patients qui continuaient à prendre des benzodiazépines. Trois semaines après la diminution progressive, le groupe A ne différait pas du groupe B au niveau des tests qui examinaient le fonctionnement cognitif et psychomoteur. Il n'y avait non plus pas de différence en ce qui concerne l'humeur, les symptômes physiques, les problèmes du sommeil et la qualité de vie selon les auto-rapports. Six mois après le début de l'étude, 80 % des participants avaient obtenu une diminution progressive avec succès.
 - La chance de réussite lors de l'arrêt brutal, accompagné de la prise de médicaments d'appoint était, selon la méta-analyse, plus faible que lors de la diminution progressive sans médicaments d'appoint (OR=0,30 (IC à 95 % 0,14 à 0,64; 3 études portant sur 260 patients) et était identique à la chance de réussite en cas d'arrêt brutal sans médicaments d'appoint (OR=1,69; IC à 95 % 0,60 à 4,74).
 - Une revue Cochrane a encore mentionné une RCT supplémentaire auprès de 154 patients dans la pratique généraliste (âge moyen de 54 ans)⁷⁹. Dans cette RCT on a observé que le risque d'abandons était moins élevé et la satisfaction du patient plus grande avec la diminution progressive du lorazépam (avec ou sans hydroxyzine comme médicament de soutien) qu'avec l'arrêt brutal (on ne mentionne pas de chiffres).
- b. Une revue Cochrane a trouvé seulement 1 étude de petite taille ayant comparé la diminution progressive de benzodiazépines à durée d'action différente⁷⁹. 68 patients présentant une dépendance aux benzodiazépines ont été répartis aléatoirement sur trois groupes: passage au lorazépam, diazépam, ou bromazépam, à une dose équivalant à celle de la benzodiazépine utilisée auparavant. Il n'y avait pas de différences significatives au niveau des symptômes de sevrage entre les trois groupes après le passage à l'autre substance. Le pouvoir statistique de l'étude n'était peut-être pas suffisant pour pouvoir démontrer une différence cliniquement significative. Le taux d'abandon légèrement plus élevé avec le lorazépam qu'avec le diazépam ou le bromazépam ne pouvait pas s'expliquer par la durée d'action vu que la demi-vie du bromazépam est comparable à celle du lorazépam^{79,82,83}.
- c. Petrovic et al. ont examiné, dans une RCT contrôlée par placebo, une faible dose de lormétazépam (1 mg/j) ou un placebo durant la semaine pendant laquelle la benzodiazépine était progressivement diminuée. Les patients qui recevaient du lormétazépam pendant la semaine de diminution progressive présentaient moins de symptômes de sevrage et moins de régression au niveau de la qualité du sommeil que les patients recevant un placebo⁸⁴.
- d. L'intervention minimale consistait en l'envoi d'une lettre invitant le patient à arrêter le traitement, ou une brochure avec des suggestions d'auto-médication. Selon une méta-analyse, une telle intervention résultait en une plus grande chance d'arrêter le traitement que de donner des soins habituels: 3 études ont randomisé des patients (OR=4,37; IC à 95 % 2,28 à 8,40) et 2 études ont randomisé les pratiques (OR=2,21; IC à 95 % 1,92 à 2,55).
- e. Dans une méta-analyse de sept études, menée auprès de 454 patients, une diminution progressive, combinée à une thérapie comportementale, a été comparée à une diminution progressive sans psychothérapie. La

chance de réussite à la fin de la période de diminution progressive était plus élevée avec la psychothérapie (OR=1,82; IC à 95 % 1,25 à 2,67). Six études portant sur un total de 308 patients ont également rapporté des résultats à plus long terme, où le bénéfice s'avérait maintenu (OR=1,88: IC à 95 % 1,19 à 2,97, durée du suivi non mentionnée).

Deux études ont été menées chez des personnes âgées^{81,85,87}.

- Une première étude menée chez 65 personnes âgées ayant pris des benzodiazépines de manière chronique contre l'insomnie (âge moyen de 67,4 ans), démontrait que davantage de patients réussissaient à arrêter la prise lorsqu'ils bénéficiaient, outre le programme de diminution progressive (consultation deux fois par semaine pendant 15 à 20 minutes durant 8 semaines), d'une thérapie comportementale et cognitive en groupe (sessions hebdomadaires de 90 minutes et 1 session de suivi⁸⁵). A la fin des 8 semaines de diminution progressive, 77% des patients du groupe ayant bénéficié d'une thérapie comportementale et cognitive avaient complètement arrêté, contre 38% des patients n'ayant suivi que le programme de diminution progressive (p= 0,002). Après 1 an, 70% des patients du premier groupe étaient toujours sevrés, contre 24% dans le deuxième groupe. Aucune information n'a été donnée concernant l'évolution du sommeil ou le fonctionnement général pendant et après la diminution progressive.
- Une deuxième étude menée auprès de 76 personnes âgées (âge moyen de 62,5 ans) consommant de manière chronique des benzodiazépines contre une insomnie primaire, a comparé trois stratégies (durée de 10 semaines): un groupe qui diminuait progressivement, un groupe qui ne bénéficiait que d'une thérapie comportementale et cognitive et un groupe qui combinait les deux⁸¹. La diminution progressive n'était pas associée à des symptômes de sevrage. Chaque stratégie était associée à une diminution significative de la consommation à la fin de l'intervention, mais l'effet était plus prononcé dans le groupe ayant combiné deux stratégies (85% de patients ayant arrêté) que dans le cas de la thérapie comportementale et cognitive (54%) ou de la diminution progressive (48%). Les patients qui avaient bénéficié d'une thérapie comportementale cognitive (avec ou sans schéma dégressif) montraient une amélioration de sommeil par rapport aux patients qui avaient suivi le schéma dégressif. Dans tous les groupes, on a constaté davantage de sommeil profond et de sommeil REM et la durée totale du sommeil diminuait à la fin du traitement. Après 12 mois, il n'y avait plus de différence statistiquement significative entre les trois groupes en ce qui concerne le nombre de patients qui avaient arrêté le traitement (pourcentage d'arrêt resp. 59% contre 52% et 33%).

f. Dans la revue Cochrane, les données n'étaient pas regroupées en raison de l'hétérogénéité des résultats de l'intervention et de l'étude. Les résultats ont été discutés pour les RCT individuels:

- 1 RCT (n=154) a constaté que l'hydroxyzine diminuait davantage l'angoisse que le placebo (p<0,012) mais l'étude présentait des limites méthodologiques.
- 1 RCT (n= 34) n'a pas trouvé de bénéfice en faveur du propranolol tandis qu'une autre RCT (n=44) constatait que les symptômes de sevrage diminuaient avec la prise de propranolol.
- 1 RCT (n=87) a constaté que l'antidépresseur dothiépine diminuait l'intensité des symptômes de sevrage, mais n'avait pas d'impact sur les chances de réussite et était moins efficace que le placebo dans la diminution des symptômes de dépression.
- 1 RCT (n=24) n'a pas observé d'effet sur les symptômes avec la buspirone.
- 1 RCT (n=43) n'a pas constaté de bénéfice en faveur de la progestérone au niveau des symptômes de sevrage ou du nombre de patients ayant arrêté le traitement.
- 1 RCT (n=55) a observé un bénéfice en faveur de la carbamazépine cinq semaines après la diminution progressive (95% avaient arrêté contre 62% avec le placebo, p<0,03), mais la différence n'était plus significative après 12 semaines de suivi (74% contre 52% de patients dont le traitement a été progressivement diminué).

Une méta-analyse n'a pas constaté de bénéfice en faveur de l'un des produits précités⁸⁶. Selon cette méta-analyse, les chances de réussite de la diminution progressive étaient plus élevées avec l'imipramine (OR= 2,3, IC à 95% 1,1 à 9,4), mais les résultats étaient basés sur deux études de petite taille (n= 47 et n= 28). Les produits suivants s'avéraient, dans chaque cas dans une étude de petite taille, significativement meilleurs que le placebo: sodium valproate, flumazénil et mélatonine.

Une autre méta-analyse n'a non plus pas observé de différence significative entre les médicaments de soutien et le placebo après la diminution progressive (14 études, n=927, OR = 1,30, IC 95% 0,97 à 1,73) ou durant la période de suivi (5 études, n=389, OR= 1,30, IC à 95% 0,77 à 2,20)⁹³. Lorsque les études étaient regroupées par type de médicaments d'appoint, les résultats de chaque petite étude individuelle par produit ont montré un bénéfice significatif à la fin de la période de sevrage pour la mélatonine (n=34, OR=4,71; IC à 95 % 1,08 à 20,63), la trazodone (n=59, OR=4,47: IC à 95 % 1,25 à 15,93) et le valproate (n=37, OR=4,81; IC à 95 % 1,14 à 20,25), mais l'intervalle de confiance était très large. Deux études ont été menées avec la paroxétine (n=244) et une plus grande chance de réussite a été constatée directement après le sevrage (OR=1,73; IC à 95 % 1,01 à 2,96).

Le **contrôle du stimulus** part du principe qu'un stimulus neutre (le lit par exemple), s'il est associé à un stimulus ressenti comme négatif (fait de rester éveillé), devient après quelques semaines le présage d'une situation négative. Le fait de voir le lit et de s'y coucher est automatiquement associé à l'impossibilité de s'endormir. L'objectif du contrôle de stimulus est de mettre fin à ce conditionnement et de rendre au stimulus "lit" sa signification neutre d'origine. On demande au patient de ne pas rester éveillé dans son lit plus de 20 minutes. Si tel est le cas, il doit se lever et quitter la chambre à coucher pour s'occuper d'une tâche relaxante ou monotone. Il ne doit retourner au lit que s'il ressent à nouveau le besoin de sommeil.

L'hygiène de sommeil est l'ensemble des conseils prodigués par le médecin au patient afin de traiter les facteurs déclenchant ou entretenant les troubles de sommeil. On conseille classiquement: de se lever et d'aller se coucher systématiquement à la même heure, d'éviter trop d'exercice physique avant l'heure du coucher, de réserver de préférence les activités physiques pour la journée, de réserver le lit au sommeil et aux activités sexuelles, d'éviter la nicotine, la caféine, la théine et les repas copieux avant l'heure du coucher, de veiller à ce que la chambre soit bien aérée et que la température y soit agréable, d'éviter les siestes en journée.

L'information aux patients et la psycho-éducation, à savoir toutes les informations prodiguées par le médecin au patient concernant la nature de ses troubles, l'épidémiologie et l'étiologie, ainsi que l'information concernant les mesures pouvant être prises par le patient pour traiter ou prévenir les récurrences.

La restriction du sommeil est une technique de thérapie comportementale qui consiste à réduire le temps que le patient peut consacrer dans son lit au sommeil en retardant le moment d'aller au lit, et ce selon une formule déterminée. Ensuite, lorsque l'efficacité du sommeil est satisfaisante, l'heure d'aller au lit est à nouveau avancée.

L'efficacité du sommeil peut être calculée en divisant le nombre d'heures de sommeil effectif par le nombre d'heures passées au lit, et en le multipliant par 100. Dans l'ensemble, la technique de la restriction du sommeil revient à réduire en un premier temps le nombre d'heures pouvant être passées au lit au temps effectivement consacré au sommeil. Ensuite, lorsque l'efficacité du sommeil est suffisante (on mentionne un index d'efficacité du sommeil de 80 à 90 dans la littérature), l'heure du coucher est graduellement avancée de 15 minutes.

La relaxation vise à atteindre un état de décontraction mentale et physique en suivant certaines instructions, basées sur la contraction/décontraction des muscles et/ou sur l'auto-suggestion. Il existe différentes techniques de relaxation (e.a. la relaxation progressive, l'entraînement autogène, le biofeedback).

La thérapie comportementale et cognitive combine des éléments issus de la thérapie comportementale et de la thérapie cognitive. L'objectif du traitement consiste à modifier les modes de pensée et de comportement du patient qui entretiennent les troubles. En ce qui concerne le traitement de l'insomnie, cela implique que l'on soit particulièrement attentif aux opinions du patient concernant le sommeil, son insomnie et la prise en charge de celle-ci. La thérapie comportementale et cognitive est souvent combinée à des techniques de relaxation et à une restriction du sommeil.

L'approche paradoxale est un traitement qui vise à délivrer le patient de son anxiété de ne pas pouvoir s'endormir. Le patient est encouragé à rester éveillé aussi longtemps que possible.

WASO ("wake time after sleep onset") est la durée totale des réveils du patient entre le moment où il s'est endormi et le dernier réveil. Lorsque le patient s'endort après 20 minutes mais se réveille plus tard dans la nuit et reste par exemple éveillé pendant 80 minutes, la valeur WASO est de 80 minutes.

Polysomnographie: monitoring électrographique du sommeil lors duquel on applique un EEG (électro-encéphalogramme), un EMG (électromyogramme) et un EOG (électro-oculogramme) et monitoring de la fonction cardio-respiratoire (respiration, mouvements respiratoires, saturation transcutanée en oxygène et électrocardiogramme).

8. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolence en journée, émoiement affectif, faiblesse musculaire, vertiges, confusion, fatigue, diplopie - Risques d'abus et de dépendance - Tolérance - Rebond et symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement - Réactions paradoxales, surtout chez les personnes âgées - Amnésie antérograde, manifestation d'une dépression passée inaperçue 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myasthénie grave - Insuffisance respiratoire sévère, syndrome de l'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère - Enfants et adolescents - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminuer la dose chez les personnes âgées. - L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut diminuer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif renforcé par l'alcool et toute autre substance inhibant le système nerveux central. - Augmentation des concentrations plasmatiques due aux inhibiteurs du CYP3A4.
Z-drugs	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolence en journée, émoiement affectif, faiblesse musculaire, vertiges, confusion, fatigue, diplopie - Risques d'abus et de dépendance - Tolérance - Rebond et symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement - Réactions paradoxales, surtout chez les personnes âgées - Amnésie antérograde, manifestation d'une dépression passée inaperçue <p>Zolpidem: parasomnies telles que somnambulisme avec amnésie au réveil</p> <p>Zopiclone: dysgueusie (goût amer ou métallique), sécheresse de la bouche</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myasthénie grave - Insuffisance respiratoire sévère, syndrome de l'apnée du sommeil - Insuffisance hépatique sévère - Enfants et adolescents - Grossesse et allaitement - Zaléplone: Insuffisance rénale sévère <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminuer la dose chez les personnes âgées. - L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut diminuer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif renforcé par l'alcool et toute autre substance inhibant le système nerveux central. - Augmentation des concentrations plasmatiques due aux inhibiteurs du CYP3A4.

Valériane	<ul style="list-style-type: none"> - A doses élevées: somnolence en journée - Troubles gastro-intestinaux: nausées, crampes abdominales 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut diminuer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif renforcé par l'alcool et toute autre substance inhibant le système nerveux central.
mélatonine	<ul style="list-style-type: none"> - Irritabilité, hyperactivité psychomotrice, vertiges, somnolence excessive 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la fonction hépatique - Enfants et adolescents - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut diminuer. 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif renforcé par l'alcool et toute autre substance inhibant le système nerveux central. - Diminution ou augmentation des concentrations plasmatiques due respectivement aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP1A2.
diphenhydramine	<ul style="list-style-type: none"> - Effets anticholinergiques - Somnolence en journée - Risque d'abus - Réactions extrapyramidales - Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée, constipation, mal de ventre <p>Rares mais sévères:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dyskinésie après administration prolongée - Leucopénie, agranulocytose 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porphyrie - Glaucome à angle fermé, troubles de la prostate - Enfants et adolescents - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut diminuer. - Myasthénie grave - Personnes âgées 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif renforcé par l'alcool et toute autre substance inhibant le système nerveux central. - Ne pas prescrire simultanément à des inhibiteurs MAO. - Effet anticholinergique additif en cas d'association à d'autres substances à effet anticholinergique.
















Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquents ou sévères. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et aux sources spécialisées. Pour les principales iso-enzymes CYP, leurs principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs: voir la liste dans l'introduction du Répertoire Commenté des Médicaments.



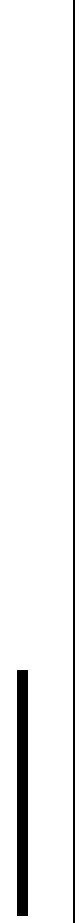
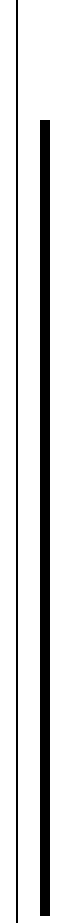

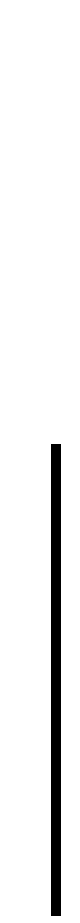

Sources: notices des médicaments, Répertoire Commenté des Médicaments, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas.

9. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans l'insomnie¹

Produit / dose journalière maximale ²	Nom déposé / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement ^{3,4}
BENZODIAZEPINES		
brotizolam 0,25 mg	Lendormin compr. (séc.) à 0,25 mg	0,45
clotiazépam 10 mg	Clozan compr. (séc.) à 10 mg	0,25
ethyle loflazépate 4 mg	Victan compr. (séc.) à 2 mg	0,40
flurazépam 27 mg	Staurodorm compr. (séc.) à 27 mg	0,45
loprazolam 1 mg	Dormonoct compr. (séc.) à 1 mg	0,40
lorazépam 2,5 mg	Docloraze compr. (séc.) à 2,5 mg	0,15
	Lorazemed compr. à 2,5 mg	0,15
	Lorazepam EG compr. (séc.) à 2,5 mg	0,15
	Lorazepam Far compr. (séc.) à 2,5 mg	0,25
	Lorazepam Teva compr. (séc.) à 2,5 mg	0,15
	Lorazetop compr. à 2,5 mg	0,15
	Loridem compr. (séc.) à 2,5 mg	0,15

	Serenase	compr. (séc.) à 2,5 mg	█
	Temesta	compr. (séc.) à 2,5 mg	█
lormétazépam 1 mg	Doclormeta	compr. (séc.) à 2 mg	█
	Loramet	compr. (séc.) à 1 mg	█
	Loranka	compr. (séc.) à 2 mg	█
	Lormetazepam-Ratiopharm	compr. (séc.) à 1 mg	█
	Lormetazepam EG	compr. (séc.) à 1 mg	█
	Lormetazepam Kela	compr. (séc.) à 1 mg	█
	Lormetazepam Teva	compr. (séc.) à 1 mg	█
	Noctacalm	compr. à 1 mg	█
	Noctamid	compr. (séc.) à 1 mg	█
	Octonox	compr. (séc.) à 2 mg	█
	Sedaben	compr. (séc.) à 2 mg	█
	Stilaze	compr. (séc.) à 2 mg	█

nitrazépam	5 mg	Mogadon	compr. (séc.) à 5 mg	
		Nitrazepam Teva	compr. (séc.) à 5 mg	
triazolam	0,25 mg	Halcion	compr. (séc.) à 0,25 mg	
MEDICAMENTS APPARENTES AUX BENZODIAZEPINES				
zaléplone	10 mg	Sonata	caps. à 10 mg	
zolpidem	10 mg	Stilnoct	compr. (séc.) à 10 mg	
		Zolpidem-Ratiopharm	compr. (séc.) à 10 mg	
		Zolpidem EG	compr. (séc.) à 10 mg	
		Zolpidem Mylan	compr. (séc.) à 10 mg	
		Zolpidem Sandoz	compr. (séc.) à 10 mg	
		Zolpidem Teva	compr. (séc.) à 10 mg	
		Zolpitop	compr. (séc.) à 10 mg	
zopiclone	7,5 mg	Imovane	compr. (séc.) à 7,5 mg	
		Zopiclone-Ratiopharm	compr. (séc.) à 7,5 mg	
		Zopiclone EG	compr. (séc.) à 7,5 mg	
		Zopiclone Mylan	compr. (séc.) à 7,5 mg	

	Zopiclone Teva	compr. (séc.) à 7,5 mg	
MEDICAMENTS DIVERS			
mélatonine 2 mg	Circadin	compr. (lib. prolongée) à 2 mg	
diphéhydramine ⁵ 50 mg	Nustasium	compr. (séc.) à 50 mg	
MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES			
valériane extrait sec 1 g	Dormiplant Mono	compr. à 500 mg	
	Relaxine	compr. à 500 mg	
	Valerial	compr. à 500 mg	
			

1. Seulement les produits pour lesquels l'“insomnie” est reprise comme indication dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2009 et les notices scientifiques. Les spécialités à base de flunitrazépam ne sont pas reprises étant donné que ceci est un médicament spécialement réglementé.
2. Pour le calcul des prix, la dose journalière maximale pour l'indication “insomnie” est mentionnée, telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2009 et les notices scientifiques. On visera cependant à atteindre la plus faible dose qui soit efficace et on limitera la durée du traitement.
3. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné. Lors de l'instauration du traitement, on optera pour un petit conditionnement.
4. Source des prix: site Web du CBIP (www.cbip.be: prix décembre 2009)
5. Bien que la spécialité à base de diphenhydramine soit enregistrée pour le traitement de l'insomnie, son utilisation est déconseillée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

Références

1. Silber MH. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005;353:803-10.
2. Clinical Knowledge Summaries. Insomnia. 2009. www.cks.nhs.uk
3. National Institutes of Health. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. 2005;22:2. <http://consensus.nih.gov>
4. Knuistingh Neven A, Lucassen PL, Bonsema K, et al. NHG Standaard Slaapproblemen en slaappmiddelen. *Huisarts Wet* 2005;48:402-15.
5. De Clercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Insomnie: recommandation en première ligne de soins 2005. www.ssmg.be
6. Anonymous. Plaintes de mauvais sommeil. Autant que possible, éviter les somnifères. *La Revue Prescrire* 2008;28:111-8.
7. Sateia MJ, Nowel PD. Insomnia. *Lancet* 2004;364:1959-73.
8. Tiller J. The management of insomnia: an update. *Austr Prescr* 2003;26:78-81.
9. Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. *Clinical Evidence* [online] 2009 [cited July 2009]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
10. Bayingana K, Demarest S, Gisle L, et al. Enquête de santé par interview, Belgique, 2004. Institut Scientifique de Santé Publique. www.iph.fgov.be
11. Intego-netwerk. Morbiditeitsregistratie van ziekten in de huisartspraktijk. www.intego.be
12. Cowley D. The burden of insomnia. *Journal Watch* 30 April 2007. Comment on: Morphy H et al. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in an UK population. *Sleep* 2007;30:274-80.
13. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence Report/Technology Assessment No. 125. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. C40000021.) AHRQ Publication No. 05-E021-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2005.
14. Morin CM, Vallières A, Guay B. Cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2005-15.
15. Montgomery P, Dennis JA. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003404. DOI: 10.1002/14651858.CD003404.
16. Tworoger SS, Yasui Y, Vitiello MV, Schwartz RS, et al. Effects of a yearlong moderate-intensity exercise and a stretching intervention on sleep quality in postmenopausal women. *Sleep* 2003;26:830-6.
17. Montgomery P, Dennis JA. Bright light therapy for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003403. DOI: 10.1002/14651858.CD003403.
18. Cheuk DKL, Yeung J, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005472. DOI: 10.1002/14651858.CD005472.pub2.
19. van Straten A, Cuijpers P. Self-help therapy for insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2009;13:61-71.
20. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology* 2006;25:3-14.
21. Beghe C. Review: behaviour therapy is effective for insomnia. *Evid Based Med* 2006;11:147. Comment on: Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology* 2006;25:3-14.
22. Declercq T, Habraken H, Rogiers R. Opvolg rapport aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. Update November 2007. www2.domusmedica.be/files/AB_slapeloosheid_Opvolg rapport_1.pdf
23. Montgomery P, Dennis JA. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161. DOI: 10.1002/14651858.CD003161.
24. Partonen T. Review: Review: cognitive behavioural interventions improve some sleep outcomes in older adults. *Evid Based Ment Health* 2002;5:118. Comment on: Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161.
25. McCurry S, Logsdon R, Teri L et al. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007;1:18-27.
26. Germain A, Moul D, Franzen P et al. Effects of a brief behavioral treatment for late-life insomnia: preliminary findings. *J Clin Sleep Med* 2006; 4:403-6.
27. Soeffing J, Lichstein K, Nau S et al. Psychological treatment of insomnia in hypnotic-dependant older adults. *Sleep Med* 2008;9:165-71.
28. Espie C, MacMahon K, Kelly H, et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep* 2007; 5:574-84.
29. Holbrook A.M., Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-233.
30. Wu R, Bao J, Zhang C, et al. Comparison of sleep condition and sleep-related psychological activity after cognitive-behavior and pharmacological therapy for chronic insomnia. *Psychother Psychosom* 2006;75:220-8.
31. Furukawa T. Review: benzodiazepines increase sleep duration but also lead to adverse effects in adults with insomnia. *Evid Based Ment Health* 2000;3:81. Comment on: Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-33.

32. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
33. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prise en charge de l'insomnie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:37-41.
34. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
35. Habraken H, Declercq T. Sédatifs chez les personnes âgées insomniaques. *Minerva* 2006;5:124-6. Comment on: Glass J, Lanctot KL, Herrmann N. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
36. Anonymous. Wat is verkeerd aan het voorschrijven van slaapmiddelen? *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:73-9.
37. Haute Autorité de la santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006. www.has-sante.fr
38. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Médicaments et risque de chutes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:78.
39. Wagner AK, Ross-Degnan D, Gurwitz JH. Effect of New York state regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007;146:96-103.
40. Kerst AJ. Benzodiazepinen en verkeersveiligheid. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:22-3.
41. Drummer H. The role of drugs in road safety. *Austr Prescr* 2008;31:33-5.
42. Olson LG. Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. *Austr Prescr* 2008;31:146-9.
43. Carson S, McDonagh M, Thakurta S, Yen P. Drug class review: Insomnia. 2008. <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>
44. Goldenberg F, Hindmarch I, Joyce CRB, et al. Zopiclone, sleep and health-related quality of life. *Hum Psychopharmacol* 1994;9:245-51.
45. Lareb. Zolpidem en slaapwandelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:44.
46. Southworth MR. Nonbenzodiazepine hypnotic use and cases of "sleep driving". *Ann Int Med* 2008;148:486-7.
47. Anonymous. Zolpidem (Stilnox u.a.): Schlafwandeln, "Schlafessen" und "Schlaffaren". *Arznei-Telegramm* 2007;38:31-2.
48. National Prescribing Centre. Z-drugs increase the risk of road traffic accidents. 12/2008. www.npci.org.uk/blog
49. Anonymous. Dépendance aux hypnotiques: zolpidem et zopiclone aussi. *La Revue Prescrire* 2000;20:675-6.
50. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Risque de dépendance au zolpidem et à la zopiclone. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:112.
51. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Evidence Report, Technology Assessment no. 108. Agency for Healthcare Research and Quality 2004. www.ahrq.gov
52. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-93.
53. Anonymous. Melatonin für Ältere mit Schlafstörungen. *Arznei-Telegramm* 2008;39:45.
54. Anonymous. Melatonin – ein Schlafmittel für Ältere? *Arzneimittelbrief* 2008;42:96-7.
55. National Prescribing Centre. Modified-release melatonin launched for short-term treatment of primary insomnia. 5/06/2008. www.npci.org.uk/blog
56. Anonymous. Melatonin for primary insomnia? *Drug Ther Bull* 2009;47:74-7.
57. European Medicines Agency-CHMP. European public assessment report 2007. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-en6.pdf
58. Riemersma RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities. *JAMA* 2008;299:2642-55.
59. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Informations récentes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;35:14.
60. Anonymous. Plainte d'insomnie: une place pour la phytothérapie traditionnelle. *La Revue Prescrire* 2005;25:110-4.
61. Bent S, Padula A, Moore D, et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:1005-12.
62. Taibi DM, Landis Ca, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007;11:209-30.
63. Meoli AL, Rosen C, Kristo D. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med* 2005;1:173-87.
64. Dundar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:24. www.hta.ac.uk
65. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire commenté des médicaments 2009. www.cbip.be
66. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Melatonin for the treatment of primary insomnia. January 2009. www.mtrac.co.uk
67. Anonymous. Melatonin for primary insomnia? *Drug Ther Bull* 2009;47:74-7.
68. McClusky HY, Milby JB, Switzer PK, et al. Efficacy of behavioral versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Am J Psychiatry* 1991;148:121-6.
69. Lebow R. Cognitive behaviour therapy or temazepam, or both, improved short term outcomes for older adults with persistent insomnia. *Evid Based Ment Health* 1999;2:117. Comment on: Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.

70. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.
71. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs. zopiclone for treatment of chronic primary insomnia. *JAMA* 2006;295:2851-8.
72. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia. A randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med* 2004;164:1888-96.
73. Hauri PJ. Can we mix behavioral therapy with hypnotics when treating insomnia? *Sleep* 1997; 20: 1111-8.
74. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007;369:1117-29.
75. Herxheimer A. Does melatonin help people sleep? *BMJ* 2006;332:373-4.
76. Kerst AJ. Melatonine ter preventie en behandeling van jetlag. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:142.
77. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001520. DOI: 10.1002/14651858.CD001520.
78. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Usage rationnel des benzodiazépines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:82-90.
79. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005194. DOI: 10.1002/14651858.CD005194.pub2.
80. Curran HV, Collins R, Fletcher S, et al. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33:1223-37.
81. Morin C, Bastien C, Guay B, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
82. Clinical Knowledge Summaries. Benzodiazepine and z-drug withdrawal. March 2009. www.cks.nhs.uk
83. Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiatry* 1991;158:511-6.
84. Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations Octobre 2007. www.has-sante.fr
85. Anonymous. Insomnie: augmenter les chances de réussite du sevrage en benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2004;24:854-5.
86. Oude Voshaar RC, Couvee JE, Van Balkom AJ, et al. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:213-20.
87. O'Malley PG, Reed W. CBT added to tapering helped patients with chronic insomnia discontinue benzodiazepine use. *Evid Based Med* 2004;9:147. Comment on: Morin C, Bastien C, Guay B, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
88. Anonymous. Les psychothérapies comportementales. *La Revue Prescrire* 1991;11:251-7.
89. Rosenberg RP, Bogan RK, Tiller JM et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. *Mayo Clin Proc* 2010;85:630-8.
90. Sack RL. Jet lag. *N Engl J Med* 2010;362:440-7.
91. Boyce P. Gradual reduction of benzodiazepines, with or without cognitive behavioural therapy, increases successful withdrawal rates compared with no support in long-term users. Comment on: Voshaar R, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without Group cognitive-behavioural therapy: three condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504. *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:119.
92. Anonymous. Réussir l'arrêt d'une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2010;319:372.
93. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2008;104:13-24.