

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN
2019

Insomnie chez l'adulte Une directive "evidence based" pour la première ligne

La directive 'evidence based' "Prise en charge des problèmes du sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne" de juin 2018 a révisé la directive du Domus Medica de 2005. La rédaction du CBIP n'a pas de commentaires importants à formuler sur cette directive et propose ici un résumé des éléments pharmacothérapeutiques.

Selon les auteurs de la directive, les somnifères ne se justifient que chez les patients souffrant d'insomnie grave ou d'insomnie de courte durée (aiguë) ou d'une exacerbation d'insomnie chronique accompagnée d'un niveau élevé de détresse (*'distress'*). La préférence est donnée à une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire ou à une *Z-drug*, à la dose la plus faible possible et pour la période la plus courte possible.

Chez les personnes âgées, le médecin doit prescrire les benzodiazépines et les *Z-drugs* de façon encore plus restrictive et réduire de moitié la dose en raison du rapport bénéfice/risque négatif.

Les antidépresseurs et antipsychotiques sédatifs n'ont pas leur place dans l'insomnie de première ligne. Les auteurs déconseillent les antihistaminiques sédatifs en raison du manque de preuves quant à l'efficacité et le risque d'effet résiduel, qui est un problème bien connu de tous les somnifères. Ils déconseillent la phytothérapie en raison d'un manque de clarté quant à l'efficacité et l'innocuité.

En Belgique, une préparation contenant de la mélatonine est autorisée pour l'indication "insomnie chez les personnes de plus de 55 ans". Les auteurs déconseillent la mélatonine en raison d'un manque de clarté quant à son efficacité et son innocuité, surtout en cas d'utilisation prolongée.

La directive *evidence based* "Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne", publiée en 2018 par Domus Medica (et traduite par la SSMG), a révisé la directive de 2005 (avec rapports de suivi en 2006, 2007 et 2011)¹.

Cet article donne un aperçu des options thérapeutiques pour le médecin généraliste et de la place (limitée) des médicaments.

La directive contient également des informations sur les points d'attention pour le diagnostic, la politique de suivi, et sur l'orientation vers d'autres aide-soignants.

La directive ne s'applique pas à l'arrêt progressif des somnifères ou à l'insomnie causée par le travail à horaires décalés. Pour plus d'informations sur l'arrêt progressif, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments (chapitre 10.1.1.) et aux Manuels d'aide aux médecins et pharmaciens dans le cadre des campagnes du gouvernement fédéral à propos des "somnifères et calmants". Les médecins peuvent également demander une formation pour leur groupe GLEM. La Fiche de transparence "Insomnie" décrit les preuves scientifiques concernant l'arrêt progressif des somnifères et le traitement de l'insomnie à la suite d'un travail à horaires décalés.

Prise en charge non médicamenteuse

En cas de troubles légers et modérés du sommeil, le médecin généraliste utilise des techniques qui sont classées comme 'thérapies cognitivo-comportementales pour l'insomnie' (*Cognitive Behavioral Therapy for insomnia* ou CBT-I).

- Dans un premier temps, les auteurs recommandent de tenir un simple carnet journalier veille/sommeil, d'informer le patient et de lui faire des recommandations en matière d'hygiène du sommeil. Cela suffit chez certains patients pour les rassurer et les aider à mieux gérer leurs symptômes.
- Si ces mesures ne suffisent pas, le médecin utilise (une combinaison) d'autres techniques non médicamenteuses (techniques de réduction de tension, techniques cognitives, contrôle du stimulus, restriction du sommeil, exercices).

En cas de formes plus sévères d'insomnie chronique, une approche spécialisée est indiquée. Le médecin peut collaborer avec un kinésithérapeute ou un psychologue (de première ligne), ou orienter le patient vers un cours de sommeil.

- Un **carnet journalier veille/sommeil** recueille des informations sur les habitudes de sommeil quotidiennes. Le médecin se fait une idée du sommeil tel qu'il est vécu par le patient. Le carnet journalier/veille est aussi un outil utile pour vérifier l'efficacité du traitement.
- **L'information du patient** lui donne une meilleure compréhension du sommeil et permet de mieux comprendre comment les problèmes de sommeil surviennent et pourquoi ils se maintiennent.
- Grâce à des conseils sur **l'hygiène du sommeil**, les personnes deviennent plus conscientes des facteurs environnementaux et comportementaux qui influencent le sommeil. Le médecin généraliste examine d'abord ce que le patient a déjà essayé. Proposer des choses qui n'ont donné aucun résultat dans le passé, renforce la pensée négative et sape les conseils.
- Parmi les **techniques de réduction de tension**, la relaxation est probablement la mieux connue. Les auteurs expliquent également des techniques moins connues telles que l'insertion d'une 'heure de décompression' ou d'un 'moment de rumination constructif'.
- **Les techniques cognitives** partent de pensées qui peuvent perpétuer ou maintenir le problème de sommeil. Un outil pour tracer les pensées est le schéma 5G (événement, pensées, sentiments, comportements, conséquences). Le médecin discute de ces pensées avec le patient, les remet en question et corrige si nécessaire.
- **La technique de contrôle du stimulus** tente de briser l'association entre lit ou chambre à coucher et le fait de rester éveillé.
- Le principe qui sous-tend la **restriction du 'temps au lit'** est que le besoin de sommeil augmente en limitant le temps passé au lit au temps de sommeil réel. Dans le cas de troubles qui peuvent réagir de façon sensible à la privation de sommeil (crises de panique, épilepsie et troubles maniformes), la prudence est de mise.
- **L'exercice** peut avoir un effet positif sur la qualité du sommeil et ne doit pas être intensif pour fonctionner (marche, jardinage, etc.). D'autre part, des efforts intensifs près du moment du coucher peuvent rendre l'endormissement plus difficile.

Prescrire des somnifères

Selon les auteurs, un somnifère n'est justifié que chez les patients présentant une insomnie aiguë sévère accompagnée d'une forte détresse (*'distress'*). Il s'agit alors d'une insomnie de courte durée (aiguë) ou d'une exacerbation aiguë d'insomnie chronique.

Choix des médicaments

Au cours des dernières années, la littérature scientifique n'a pas ou peu apporté de nouvelles connaissances sur le choix des médicaments. Des publications récentes confirment la place (très) limitée des somnifères en cas d'insomnie.

Benzodiazépines et "Z-drugs"

Il est recommandé d'envisager l'administration d'une **benzodiazépine à durée d'action intermédiaire ou d'une Z-drug** à la dose la plus faible possible (en raison de différences individuelles de sensibilité) et pour la période la plus courte possible (maximum 1 semaine) chez l'adulte. Les produits ayant une longue demi-vie doivent être évités en raison du risque d'effet résiduel. Les preuves de qualité (faible à modérée), ne montrent pas de préférence claire pour les benzodiazépines ou pour les Z-drugs. Les deux améliorent légèrement le sommeil à court terme et leurs effets indésirables sont plus nombreux par rapport au placebo. Les informations sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont rares. Les Z-drugs étaient initialement proposées comme une alternative sûre aux benzodiazépines, mais peuvent tout aussi bien causer des effets résiduels, de la dépendance et des abus, avec des manifestations de sevrage après l'arrêt.

- L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a signalé en décembre 2018 une augmentation du nombre de dossiers d'abus de zolpidem. Il ressort d'une analyse des dossiers que les doses journalières qui étaient supposées être prises étaient bien supérieures aux recommandations officielles.
- La réglementation en matière de pharmacovigilance encourage la notification des cas d'abus de médicaments et de dépendance. Sur le site Web de l'AFMPS et dans l'e-learning de l'Auditorium du CBIP, il est expliqué comment notifier des effets indésirables.

Les benzodiazépines et les *Z-drugs* ne peuvent pas être utilisés dans les cas suivants:

- myasthénie grave
- insuffisance respiratoire grave
- syndrome d'apnée obstructive du sommeil (non traitée)
- insuffisance hépatique
- troubles cognitifs.

La consommation simultanée d'alcool et d'autres médicaments sédatifs (p.ex. psychotropes et analgésiques) peut provoquer une sédation excessive (voir le Répertoire Commenté des Médicaments, chapitres 10.1.1 et 10.1.2 pour les effets indésirables, interactions et contre-indications des benzodiazépines et *Z-drugs*).

Les Folia de janvier 2019 mettent en garde contre les conséquences graves possibles (dépression respiratoire, coma, décès) de l'association opioïdes + benzodiazépines (ou *Z-drugs*). Le risque d'une diminution de la vigilance et de la capacité de conduire lors de l'utilisation du zolpidem et d'autres hypnotiques est abordé dans les Folia d'octobre 2014.

Produits à éviter

En première ligne, les antidépresseurs à effet sédatif (type amitriptyline, faible dose, par exemple 10 mg le soir, ou miansérine 10 mg) n'ont pas leur place dans le traitement de l'insomnie en raison du manque de preuves. La demi-vie plus longue augmente le risque d'effet résiduel. Une récente *Cochrane Review*² confirme la nécessité d'études de bonne qualité sur l'efficacité et l'innocuité des antidépresseurs dans l'insomnie.

- Une *Cochrane review*², publiée après la date de recherche de la directive, n'a trouvé aucune étude utilisant l'amitriptyline.
- Les résultats regroupés de trois études (n=370) portant sur la trazodone pour le critère d'évaluation 'qualité subjective du sommeil' ont montré un léger effet (différence moyenne standardisée de -0,34; IC à 95% -0,66 à -0,02). L'une de ces études a étudié l'effet chez des patients souffrant d'insomnie et ayant une dépendance aux opiacés après 6 mois, les deux autres étaient des études à court terme (max. 2 semaines) chez des patients insomniaques sans comorbidités.
- Aucune déclaration sur le risque d'effets indésirables n'a pu être faite en raison du nombre limité de rapports dans les études initiales.

Pour aucun antidépresseur l'insomnie ne figure comme indication dans le RCP. Les médecins prescrivent souvent la trazodone *off-label* à une faible dose (max. 50 mg), en supposant qu'elle soit un somnifère plus sûr que les benzodiazépines et les *Z-drugs*. Cependant, la trazodone a de nombreux effets indésirables: cauchemars, mémoire à court terme réduite, impact négatif sur le processus d'apprentissage, tonus musculaire diminué, trouble de l'équilibre, effets indésirables cardiovasculaires, priapisme. Même à une dose de 50 mg, l'utilisation de la trazodone peut être accompagnée d'une sédation excessive. Chez les personnes âgées, une prudence supplémentaire est nécessaire, car les vertiges et l'hypotension orthostatique augmentent le risque de chute. Dans une étude de cohorte récente, menée auprès de résidents de maisons de repos et de soins, une faible dose de trazodone était autant susceptible de causer des chutes graves qu'une benzodiazépine.^{3,4}

- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, menée chez des résidents de maisons de repos et de soins au Canada.
- L'étude compare 8.000 nouveaux utilisateurs de trazodone à un groupe de nouveaux utilisateurs de benzodiazépine.
- Le risque d'une chute grave est aussi élevé avec une faible dose de trazodone (50 mg/j) qu'avec une benzodiazépine. Dans les deux groupes, chez environ 6%, l'admission en urgence ou l'hospitalisation a lieu dans les 90 jours suivant le début du traitement (HR 0,94 ; IC à 95% 0,83 à 1,08).

Selon les auteurs, les antipsychotiques n'ont pas leur place dans l'insomnie en raison des effets indésirables potentiellement graves (p.ex. accidents vasculaires cérébraux, syndrome neuroleptique malin, risque de mort subite cardiaque). Ils déconseillent les antihistaminiques sédatifs parce qu'il manque des preuves concernant l'efficacité et qu'un risque d'effet résiduel peut survenir. Et la phytothérapie (p.ex. valériane, passiflore) parce que l'efficacité et l'innocuité à court et à long terme sont incertaines. La combinaison de la phytothérapie avec d'autres sédatifs ou l'alcool peut provoquer une sédation excessive. Dans le cas de la valériane, des troubles gastro-intestinaux, et un effet résiduel en cas de doses élevées, ont également été décrits.

En Belgique, une seule préparation contenant de la mélatonine en tant que médicament est autorisée, avec l'indication 'insomnie chez les personnes âgées de plus de 55 ans'. Les données disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions claires sur l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine dans cette indication. On ne sait rien des effets à long terme de la mélatonine. Pour des raisons de sécurité, les auteurs déconseillent l'utilisation de la mélatonine. De plus amples informations sur les effets indésirables, les interactions et les contre-indications de la mélatonine se trouvent dans le chapitre 10.1.3. du Répertoire Commenté des Médicaments et dans les Folia d'avril 2019.

- En ce qui concerne la justification sur la mélatonine, les auteurs réfèrent à la directive sur l'insomnie chronique de l'*American Academy of Sleep Medicine* de 2017.⁵
- La méta-analyse pour la mélatonine à 2 mg (libération prolongée) inclut seulement 3 études (n=564). L'effet sur la qualité du sommeil est faible et non statistiquement significatif (différence moyenne standardisée de 0,21 (IC à 95% - 0,36 à 0,77), preuve de très faible qualité).
- Une analyse des effets indésirables n'est pas possible.

Personnes âgées

Les auteurs déconseillent les somnifères comme traitement de première ligne chez les personnes âgées. L'utilisation des benzodiazépines et des *Z-drugs* dans ce groupe est particulièrement problématique en raison du risque accru de chutes et de fractures de hanche. Si le médecin prescrit un somnifère, il doit réduire de moitié la dose habituelle.

- Il ressort d'une publication récente⁶ que les médecins ne suivent souvent pas les avis de la FDA américaine qui visent à minimiser les effets indésirables du zolpidem (le somnifère le plus couramment prescrit aux Etats-Unis).
- Parmi les personnes de plus de 65 ans, 64% (IC à 95% 53 à 75) reçoivent une prescription pour une dose supérieure à la dose recommandée (10 ou 12,5 mg au lieu de 5 mg par jour). 68% (IC à 95% 60,7 à 75,3) ont continué à prendre le médicament (3 prescriptions ou plus, ou plus de 60 doses quotidiennes délivrées).
- Aucun chiffre n'est connu pour la Belgique.

Quelques commentaires

L'application de techniques simples pour les troubles légers et modérés du sommeil suffit parfois à rassurer le patient et à éliminer les symptômes. Lorsqu'un médecin prescrit un somnifère pour apporter un soulagement immédiat dans une situation de crise aiguë, ceci est un moment à risque pour le passage à une utilisation chronique. En Belgique, pratiquement aucun somnifère n'est commercialisé en petits conditionnements, ce qui rend encore plus difficile de mettre en pratique la recommandation des prescriptions à court terme. Une enquête récente auprès de médecins généralistes et de pharmaciens de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) conclut que cela est certainement nécessaire.

Les médecins généralistes qui souhaitent acquérir plus d'expertise dans l'approche non médicamenteuse peuvent demander une formation pour leur groupe Glem ou suivre individuellement la formation en ligne 'Utilisation rationnelle des benzodiazépines', toutes deux développées dans le cadre des campagnes fédérales sur le sommeil et les sédatifs. L'offre abordable et pluridisciplinaire d'interventions non médicamenteuses par d'autres canaux que la médecine générale est une autre piste qui doit encore être étudiée dans le contexte belge, par exemple une thérapie cognitivo-comportementale en ligne pour l'insomnie (CBT-I) ou un cours de sommeil.

Le manque de possibilités d'orientation et les longues listes d'attente pour une psychothérapie constituent un obstacle à l'approche non médicamenteuse d'insomnie plus grave.

Selon la recommandation, un somnifère n'est autorisé que dans le cas d'une insomnie grave aiguë accompagnée d'un degré élevé de détresse. Il peut aussi s'agir d'une exacerbation aiguë d'insomnie chronique. La directive de Domus Medica ne mentionne pas quelles instructions d'utilisation doivent être données au patient lors de la prescription d'un somnifère. Le *NHG-standaard* recommande que le patient ne prenne pas de somnifères chaque jour, mais seulement 'si nécessaire' ou de façon intermittente (p.ex. toutes les trois nuits) et qu'un maximum de 5 à 10 comprimés soit prescrit à la fois⁷. Le *Royal Australian College of General Practitioners* permet que les médecins prescrivent des benzodiazépines (et des *Z-drugs*) dans des situations exceptionnelles pour une période de temps plus longue sur une base "à la demande". Ceci ne s'applique qu'aux patients sans antécédents d'abus de médicaments qui ne répondent pas à d'autres traitements, ou lorsque d'autres traitements ne sont pas disponibles ou sont inappropriés⁸. Le médecin établit un plan de traitement écrit, reste attentif à tout effet indésirable et ne fournit pas de prescriptions répétées sans voir le patient.

L'hypothèse selon laquelle l'utilisation 'à la demande' entraîne un risque de tolérance et de dépendance plus faible que l'utilisation quotidienne, semble plausible mais des preuves manquent. La plus-value possible en termes d'efficacité et d'effets indésirables n'a pas non plus été démontrée. Le risque d'effets indésirables tels que faiblesse musculaire, vertiges et sédation semble même plus élevé dans les premières semaines d'utilisation.^{7,9-13}

Sources:

- 1 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. EBPracticenet Groupe de travail développement de recommandations de première ligne 2018. url: <https://www.ebp-guidelines.be/home>.
- 2 Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. url: <http://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2>.
- 3 Brett AS. Is Trazodone Safer Than Benzodiazepines? NEJM J Watch 2018. Comment on: Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, url: <https://www.jwatch.org/na47624/2018/10/04/trazodone-safer-benzodiazepines>.
- 4 Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, Oct. url: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15519>.
- 5 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:307-49, Feb 15. url: <http://jcsa.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=30954>.
- 6 Moore TJ, Mattison DR. Assessment of patterns of potentially unsafe use of zolpidem. JAMA Internal Medicine 2018. url: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2687525>.
- 7 Knuistingh Neven A, Lucassen P, K B, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaappmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61. url: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaappmiddelen>.
- 8 RACGP. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B – Benzodiazepines. The Royal Australian College of General Practitioners 2015. url: <https://www.drugsandalcohol.ie/24380/>.
- 9 Brett A. Impaired balance after taking zolpidem. Journal Watch 2011; , Februari 8. 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, url: <https://www.jwatch.org/jw201102080000002/2011/02/08/impaired-balance-after-taking-zolpidem>.
- 10 Drummer H. The role of drugs in road safety. Australian Prescriber 2008;31: 33-5. url: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-role-of-drugs-in-road-safety>.
- 11 Kerst A. Benzodiazepinen en verkeersveiligheid. Geneesmiddelenbulletin 2009;43: 22-3.
- 12 CBIP. Zolpidem et autres hypnotiques: risque de diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:81. url: <http://www.cbip.be/fr/articles/2201?folia=2200>.
- 13 Martindale, the complete drug reference [Internet]. Pharmaceutical Press. 2019. Available from: https://www.pharmpress.com/product/MC_MART/martindale-the-complete-drug-reference.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.