FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2026

80+

La mirtazapine dans l'insomnie chronique chez les personnes âgées ?

L'insomnie chronique est fréquente chez les personnes âgées, mais tous les traitements médicamenteux disponibles présentent des limites. L'utilisation *off-label* de la mirtazapine offre-t-elle une alternative aux somnifères classiques ? Un centre médical universitaire canadien a étudié cette question dans le cadre d'une petite étude contrôlée par placebo menée auprès de personnes âgées de plus de 65 ans.

Messages clés

- Dans une petite étude randomisée en double aveugle menée auprès de personnes âgées vivant à domicile et souffrant d'insomnie chronique, les participants ont reçu pendant un mois une faible dose de mirtazapine ou un placebo. Le groupe sous mirtazapine a rapporté une amélioration plus marquée de l'insomnie (*Insomnia Severity Inventory*), mais pas de la qualité du sommeil (*Pittsburgh Sleep Quality Index*).
- Plus d'un participant sur trois a interrompu prématurément le traitement par la mirtazapine, principalement en raison d'effets indésirables. La somnolence diurne, les vertiges, les rêves anormaux et les symptômes grippaux étaient significativement plus fréquents avec la mirtazapine qu'avec le placebo.
- **Commentaire du CBIP:** La très petite taille de l'échantillon, la prise en compte insuffisante des différences pertinentes entre les groupes d'intervention et de contrôle, ainsi que le taux d'abandon considérable dans le groupe sous mirtazapine ne permettent pas de tirer des conclusions fiables. L'étude montre en tout cas clairement que les effets indésirables constituent un obstacle majeur à l'utilisation *off-label* de la mirtazapine chez les personnes âgées souffrant d'insomnie chronique. Une autre étude montre en outre que l'effet bénéfique de la mirtazapine sur le sommeil avait disparu après 12 semaines.

En quoi cette étude est-elle importante ?

L'insomnie chronique est fréquente chez les personnes âgées, mais elle n'est pas toujours facile à traiter. Le guideline belge « Prise en charge multimodale des troubles du sommeil et de l'insomnie » recommande de limiter l'utilisation de somnifères chez les personnes âgées (de plus de 65 ans) aux situations exceptionnelles, car leur effet sur la qualité du sommeil est généralement limité chez les personnes âgées et l'emporte rarement sur leur sensibilité aux effets indésirables graves, tels que troubles cognitifs, chutes et fractures. Le premier choix se portera dès lors sur des alternatives non médicamenteuses dont l'efficacité est établie.[1]

Dans l'étude MIRAGE[2] , des chercheurs du *Centre hospitalier de l'Université de Montréal* (Canada) ont cherché à déterminer si la mirtazapine pouvait constituer une alternative utile pour les personnes âgées, celles-ci étant particulièrement sensibles aux effets indésirables des somnifères classiques. Des études avaient déjà montré que la mirtazapine était souvent prescrite *off-label* à faible dose en cas d'insomnie, malgré l'absence d'études rigoureuses sur son efficacité et sa sécurité dans cette indication.

Protocole de l'étude

L'étude MIRAGE est une étude clinique randomisée en double aveugle menée auprès de personnes âgées de plus de 65 ans non institutionnalisées souffrant d'insomnie chronique (selon les critères de la *Classification internationale des troubles du sommeil*). Les candidats potentiels à l'étude pouvaient présenter des symptômes dépressifs, mais ne devaient pas avoir reçu de diagnostic formel de dépression majeure. Les personnes prenant des somnifères, suivant une psychothérapie, souffrant d'une maladie psychiatrique ou d'un trouble neurocognitif majeur, ou ayant fait plusieurs chutes au cours des trois derniers mois, n'étaient pas éligibles.

Les participants ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir, pendant 28 jours, soit 7,5 mg de mirtazapine, soit un placebo, à prendre quotidiennement avant le coucher.

Le **critère d'évaluation principal** de l'étude était l'évolution de la gravité de l'insomnie auto-déclarée selon l'*Insomnia Severity Index* (ISI ; un score élevé correspond à une insomnie plus grave, l'échelle allant de 0 à 28). Un score ≥ 8 sur l'ISI indique une insomnie et une amélioration d'au moins 6 points est considérée comme cliniquement significative.

Critères d'évaluation secondaires:

- Évolution de la qualité du sommeil auto-évaluée, mesurée à l'aide du *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, échelle de 0 à 21, un score élevé indiquant une moins bonne qualité du sommeil, un score ≥ 5 indiquant une insomnie).
- Temps d'endormissement, durée totale du sommeil, temps passé éveillé après l'endormissement (WASO), durée du WASO et efficacité du sommeil, tels qu'enregistrés dans un journal de sommeil. Tous ces paramètres du sommeil, à l'exception du temps d'endormissement, ont également été mesurés par actigraphie (enregistrement des mouvements à l'aide d'un appareil en forme de montre-bracelet).
- Réponse, définie comme une amélioration d'au moins 6 points sur l'ISI.
- Rémission, définie comme un score inférieur à 8 points sur l'ISI.

Les critères d'évaluation de sécurité comprenaient la survenue d'effets indésirables, l'arrêt prématuré du traitement en raison d'effets indésirables, ainsi que des paramètres physiologiques tels que le poids et l'allongement de l'intervalle QT.

Les analyses ont été réalisées selon une méthode *en intention de traiter modifiée*, qui incluait tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié. Pour le critère d'évaluation principal, mais pas pour les critères d'évaluation secondaires, la gravité de l'insomnie au début de l'étude a été prise en compte dans l'analyse statistique (ANCOVA).

Résultats en bref

Parmi les 231 personnes âgées évaluées en vue de leur inclusion, 60 ont pu être randomisées pour recevoir soit de la mirtazapine, soit un placebo. Le motif d'exclusion le plus fréquent était la prise antérieure de somnifères. Les participants étaient âgés en moyenne de 73 ans (intervalle : 64 à 85 ans, 60 % de femmes). La moitié présentait des symptômes de dépression selon l'*échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg*, soit respectivement 57 % dans le groupe mirtazapine (50 % de symptômes légers et 7 % de symptômes modérés) et 43 % dans le groupe placebo (tous légers). Dans le groupe mirtazapine, 40 % des participants avaient déjà pris des somnifères par le passé, contre 13 % dans le groupe placebo.

Critère d'évaluation principal: chez les personnes ayant pris au moins une dose du médicament à l'étude, le score ISI a diminué en moyenne de 6,5 points dans le groupe mirtazapine, contre une diminution moyenne de 2,9 points dans le groupe placebo (différence statistiquement significative).

Critères d'évaluation secondaires:

- La qualité du sommeil auto-évaluée, mesurée à l'aide du PSQI, n'a pas montré de différence d'amélioration entre les deux groupes : le score moyen est passé de 12,3 à 7,2 points avec la mirtazapine, contre de 11,4 à 7,8 points dans le groupe placebo.
- D'après le journal du sommeil, les patients ont dormi plus longtemps sous mirtazapine que sous placebo et ont passé moins de temps éveillés après s'être endormis.
- L'actigraphie n'a permis de mettre en évidence aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour aucun paramètre du sommeil.
- Le nombre de répondeurs à l'ISI parmi les personnes ayant pris au moins une dose du médicament à l'étude s'élevait à 50 % dans le groupe mirtazapine (10 personnes sur 20) contre 21 % dans le groupe placebo (6 personnes sur 28). Les taux de rémission s'élevaient respectivement à 40 % et 4 %.

Critères d'évaluation de la sécurité:

- Le taux d'abandon était plus élevé dans le groupe mirtazapine (37 %) que dans le groupe placebo (13 %), surtout en raison d'effets indésirables tels que la somnolence diurne, la confusion et une vision trouble.
- Les effets indésirables survenus de manière significativement plus fréquente dans le groupe mirtazapine que dans le groupe placebo étaient la somnolence diurne (70 % contre 50 %), les vertiges (30 % contre 13 %), des rêves anormaux (30

% contre 17 %) et des symptômes grippaux (41 % contre 10 %).
- Dans le groupe mirtazapine, le poids corporel a augmenté en moyenne de 0,79 kg, mais la différence par rapport au placebo (moyenne +0,14 kg) n'était pas statistiquement significative. L'augmentation moyenne de l'intervalle QTc était comparable et toutes les valeurs de l'intervalle QT sont restées inférieures à 485 ms. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Limites de l'étude

Les résultats s'appuient sur un petit groupe de personnes âgées recrutées par un seul centre médical universitaire au Canada, qui ne résidaient pas en institution, ne souffraient d'aucune maladie psychiatrique et ne présentaient aucun trouble neurocognitif majeur. L'échantillon ne peut donc pas être extrapolé, par exemple, à la population des personnes âgées institutionnalisées.
Le taux d'abandon plus élevé dans le groupe sous mirtazapine constitue une limitation importante de cette étude, qui a peut-être contribué à biaiser les résultats.

Bien que les personnes présentant un diagnostic de dépression majeure aient été exclues, la moitié des participants rapportaient des symptômes dépressifs au début de l'étude. Le fait que davantage de personnes du groupe mirtazapine que du groupe placebo présentaient des symptômes dépressifs et avaient plus souvent utilisé des somnifères par le passé a pu fausser les résultats, car ces différences n'ont pas fait l'objet d'un ajustement dans l'analyse statistique.

Bien que le protocole de l'étude mentionnait à la fois la gravité de l'insomnie selon l'ISI et la qualité du sommeil selon le PSQI comme critères d'évaluation principaux, la publication ne met en avant que le score ISI comme critère d'évaluation principal. Cela peut indiquer un biais, car c'est uniquement sur l'ISI qu'un meilleur résultat a été constaté avec la mirtazapine par rapport au placebo.

Commentaire du CBIP

Cette étude met en évidence un effet positif d'une faible dose de mirtazapine sur l'insomnie auto-déclarée, mais pas sur la qualité du sommeil auto-déclarée chez des personnes âgées souffrant d'insomnie chronique. D'importantes limites méthodologiques, telles que la très petite taille de l'échantillon, les différences entre le groupe sous mirtazapine et le groupe sous placebo lors de l'évaluation initiale et le taux élevé d'abandon dans le groupe sous mirtazapine, ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

Les effets indésirables tels que la somnolence diurne et les vertiges constituent un obstacle majeur à l'utilisation de la mirtazapine chez les personnes âgées, car ils augmentent le risque de chute. La prise de poids associée à la mirtazapine (en moyenne 0,79 kg en un mois) doit également faire l'objet d'un suivi.

L'insomnie chronique est, par définition, un trouble de longue durée. Étant donné qu'une approche médicamenteuse ne vise qu'à soulager les symptômes, le traitement devrait en principe être poursuivi tant que les troubles du sommeil persistent. Cette étude ne permet pas de déterminer si l'amélioration observée et les effets indésirables de la mirtazapine à court terme persistent également en cas d'utilisation à long terme. Une autre petite RCT publiée la même année (étude DREAMING) n'a en tout cas pas pu démontrer d'effet durable d'une faible dose de mirtazapine (7,5 à 15 mg/j) chez des adultes de 20 à 83 ans (âge moyen de 50 ans) souffrant d'insomnie mais sans comorbidité dépressive.[3]

Selon le score à l'*Insomnia Severity Index*, les participants ont constaté une amélioration plus marquée avec la mirtazapine qu'avec le placebo après six semaines, mais à partir de douze semaines de traitement, ce bénéfice avait disparu. Dans cette étude également, un participant sur trois a arrêté prématurément le traitement par la mirtazapine (contre 22 % dans le groupe placebo) et des effets indésirables tels que la somnolence, des rêves intenses et une prise de poids sont survenus beaucoup plus fréquemment avec la mirtazapine qu'avec le placebo.

Des études à large échelle et de bonne qualité sont nécessaires pour clarifier le rapport bénéfice/risque de la mirtazapine dans le traitement de l'insomnie chronique. Une approche non médicamenteuse reste le premier choix, comme le recommande le guideline belge « Prise en charge multimodale des troubles du sommeil et de l'insomnie ». Chez les personnes âgées, on peut appliquer la même approche que chez les adultes, à condition de tenir compte de leurs capacités physiques et cognitives lors du choix de conseils et d'interventions non médicamenteuses.[1]

Sources

1. Van Thienen K, De Coninck L, Goossens A et al.Prise en charge multimodale des troubles du sommeil et de l'insomnie WOREL, juin 2026.

2. Nguyen PVQ, Dang-Vu T, Forest G et al. Mirtazapine for chronic insomnia in older adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial - the MIRAGE study. Age and Ageing 2025;53:afaf050. DOI: https://doi.org/10.1093/ageing/afaf050

3. Bakker MH, Huygtenburg JG, Bet PM et al. Effectiveness of low-dose amitriptyline and mirtazapine in patients with insomnia disorder and sleep maintenance problems: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in general practice (DREAMING). Br J Gen Pract July 2025:e474-e483. DOI: https://doi.org/10.3399/BJGP.2024.0173

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.