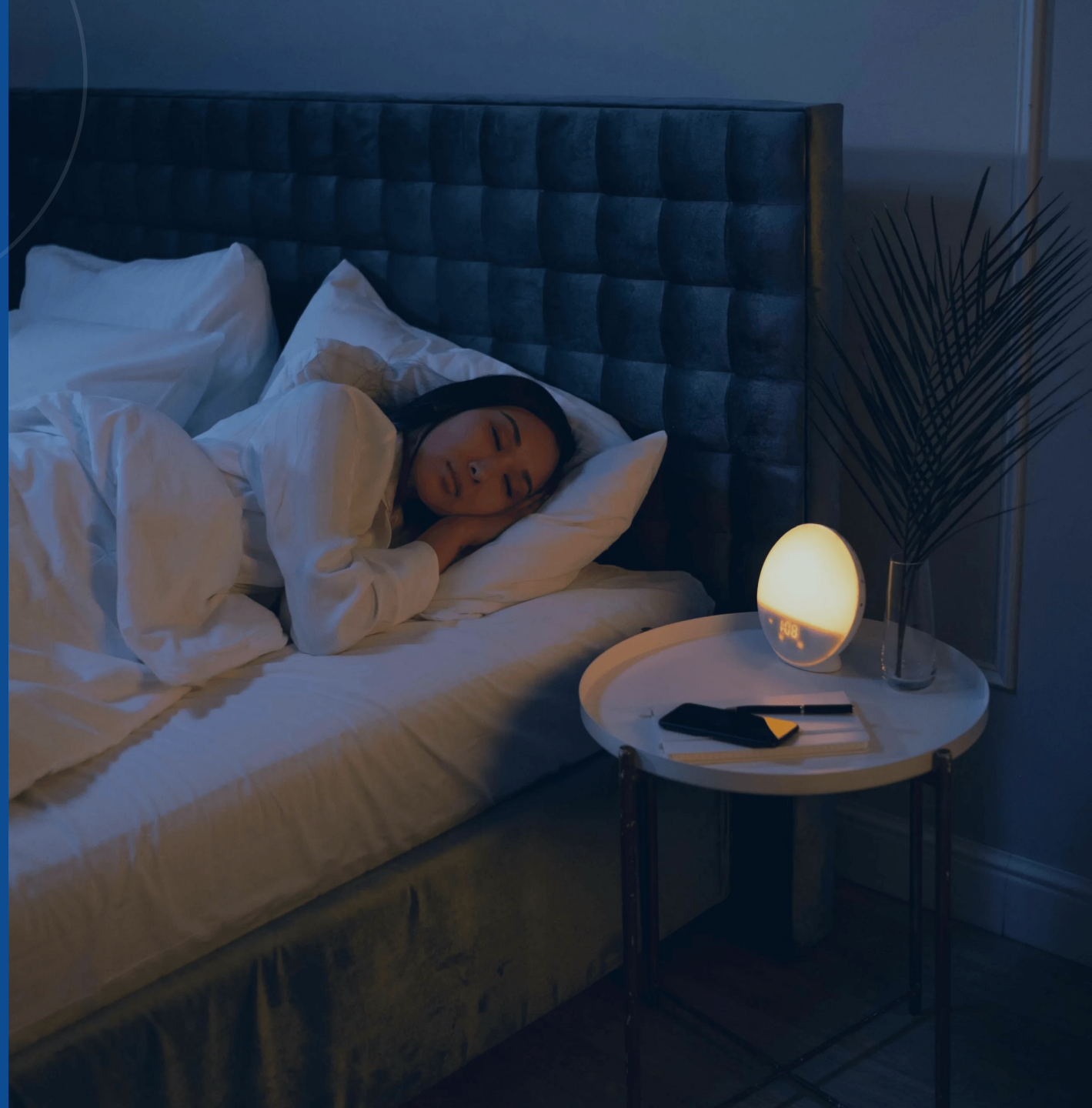


# Sommeil et troubles du sommeil chez l'adulte

Sommeil normal, troubles, traitements non pharmacologiques et pharmacologiques

👤 Dr Pierre-Olivier Dufresne

📅 27 Mars 2026



## Objectifs Pédagogiques

---

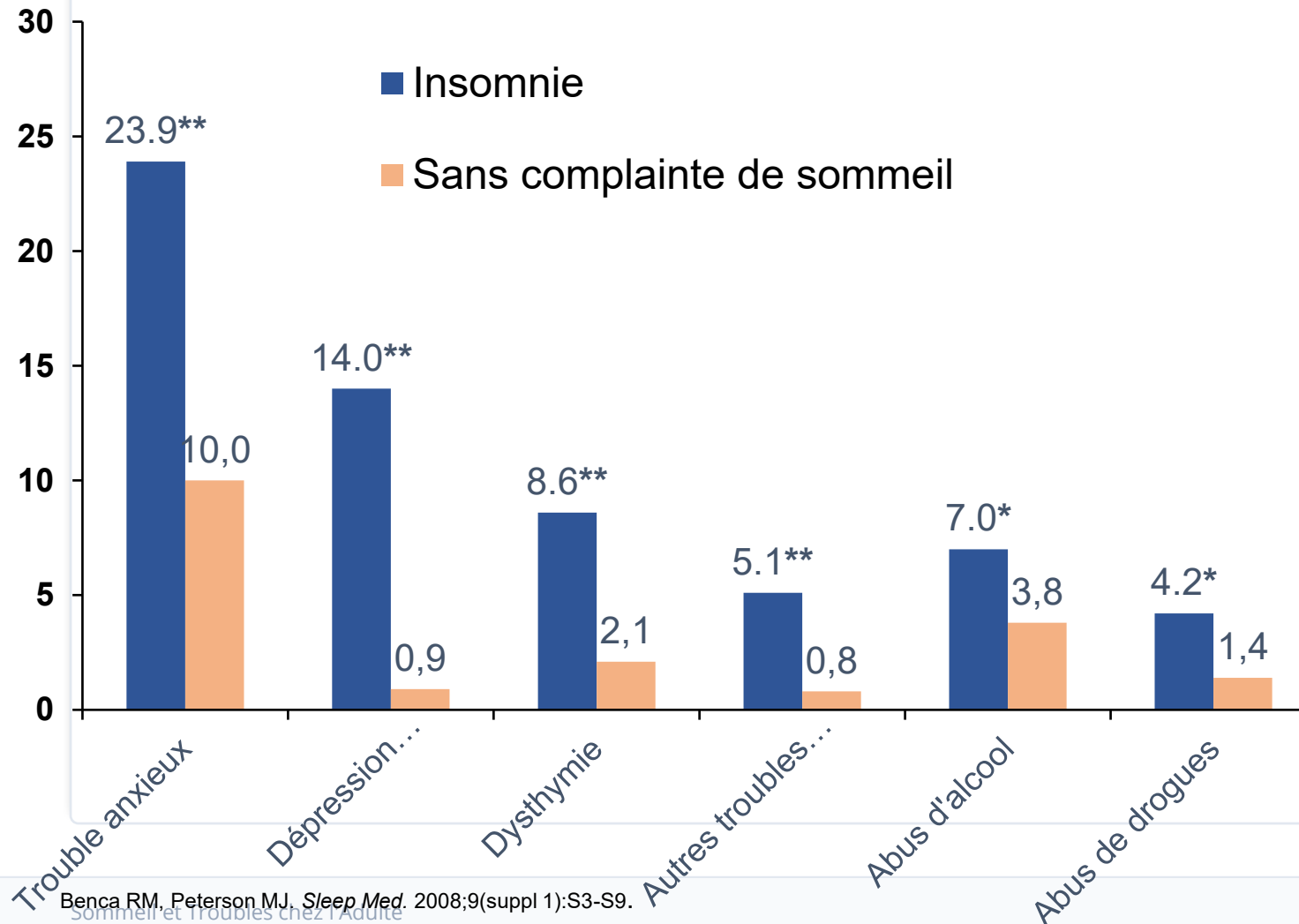
- ✓ Valider les caractéristiques du sommeil normal de l'adulte selon les tranches d'âge.
- 🏥 Identifier et classer les principaux troubles du sommeil chez l'adulte.
- 👤 Détailler les mesures non pharmacologiques (TCC-I, hygiène) comme traitement de première intention.
- 💊 Discuter des traitements pharmacologiques selon les recommandations et données probantes actuelles.
- ✓ Pas de conflit d'intérêts en lien avec la présentation

## Déroulé de la séance

---

- 🛏 **Sommeil Normal**  
Physiologie et besoins
- ⚠ **Troubles du Sommeil**  
Panorama et diagnostic
- 🧠 **Approche Non Pharma**  
TCC-I et hygiène de vie
- 💊 **Médicaments**  
Molécules et déprescription
- 🚩 **Conclusion**  
Messages clés et Q/R

Prévalence de l'insomnie par condition Source: Benca & Peterson, 2008



## ⚠ Une Relation Complexe



**Relation Bidirectionnelle** : L'insomnie n'est pas seulement un symptôme, c'est un facteur de risque majeur pour le développement et la rechute des troubles psychiatriques.



**Risque Aggravé** : La présence d'insomnie sévère double le risque de dépression majeure et augmente le risque suicidaire.



**Impact Thérapeutique** : Traiter l'insomnie spécifiquement (ex: TCC-I) améliore le pronostic global de la pathologie mentale associée.

“

*"L'insomnie est hautement comorbide avec les conditions psychiatriques. Son traitement ne doit pas être différé, car il améliore les issues cliniques globales."*

## 🔄 Cycles du Sommeil

Le sommeil est organisé en cycles de **90 à 110 minutes**.

Une nuit complète comporte typiquement **4 à 6 cycles** successifs.

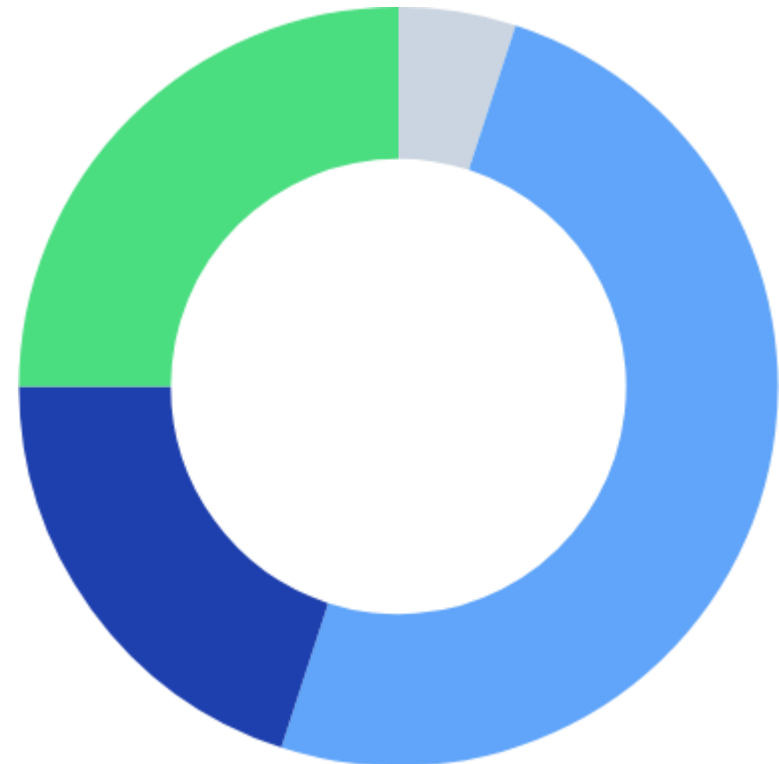
## 🏠 Les Stades (NREM & REM)

Chaque cycle alterne entre le sommeil lent (NREM) et le sommeil paradoxal (REM) :

- **N1 (Endormissement)** : Transition éveil-sommeil.
- **N2 (Sommeil Léger)** : Stade le plus long, début de récupération.
- **N3 (Sommeil Profond)** : Restauration physique, immunité, nettoyage métabolique.
- **REM (Paradoxal)** : Rêves, consolidation mémoire, régulation émotionnelle.

💡 **Note** : Le sommeil profond (N3) prédomine en début de nuit, tandis que le sommeil paradoxal (REM) est plus abondant en fin de nuit.

## Répartition Typique chez l'Adulte



● N1 (~5%) ● N2 (45-55%) ● N3 (15-20%) ● REM (20-25%)

Les besoins en sommeil sont génétiquement déterminés et varient d'un individu à l'autre, mais des fourchettes de référence existent pour la santé optimale.



**Adultes (18-64 ans)**

**7 - 9<sub>h</sub>**

Durée recommandée par nuit pour une récupération optimale physique et cognitive.



**Seniors (≥ 65 ans)**

**7 - 8<sub>h</sub>**

Léger raccourcissement physiologique, souvent accompagné d'une avance de phase.



**Latence Normale**

**< 30<sub>min</sub>**

Temps d'endormissement considéré comme normal. Au-delà, une insomnie est suspectée.



Variabilité individuelle importante : existence de "courts dormeurs" (<6h) et "longs dormeurs" (>9h) sains.



Avec l'âge : sommeil plus fragmenté et diminution du sommeil profond (N3).



Éveils nocturnes : brefs et < 20 min sont physiologiques.



### Rythme Circadien

Synchronisation par la lumière et régularité des horaires. Sécrétion de mélatonine en soirée.



### Pression Homéostatique

Le besoin de sommeil augmente proportionnellement à la durée de l'éveil (accumulation d'adénosine).



### Comportements et Mode de Vie

Caféine, alcool, nicotine, siestes tardives et exposition aux écrans (lumière bleue) avant le coucher.



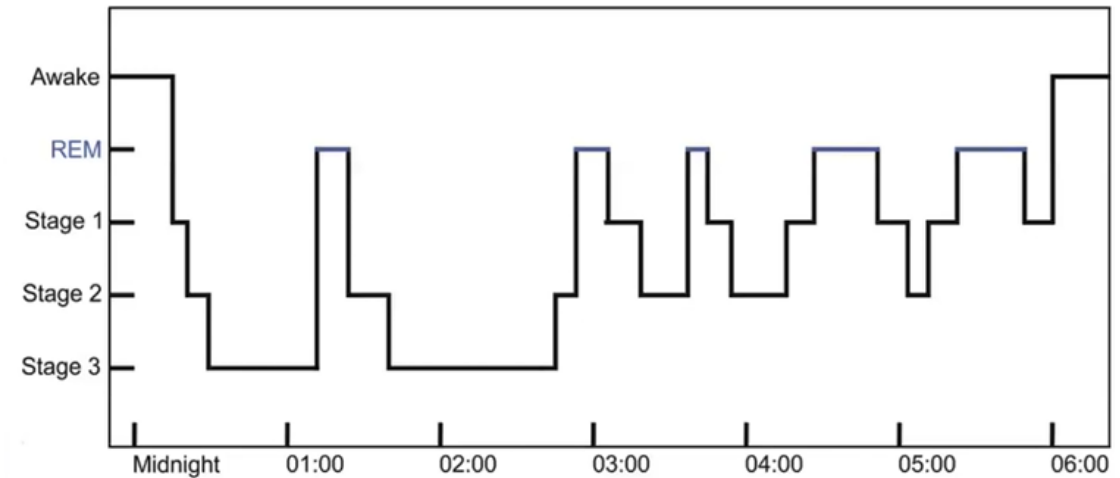
### Facteurs Médicaux et Psychologiques

Douleur, anxiété, dépression, troubles thyroïdiens (TSH), reflux gastro-œsophagien (RGO).



### Environnement de Sommeil

Chambre calme, obscure et tempérée (18-20°C). Une literie inadaptée peut fragmenter le sommeil.



L'équilibre du sommeil repose sur l'interaction complexe entre l'horloge biologique, la pression de sommeil et les facteurs externes.

# Modèle 3P de l'étiologie de l'insomnie

Comprendre l'évolution de l'insomnie aiguë vers chronique (Modèle de Spielman)



## 1. Facteurs Prédisposants

*Vulnérabilité biologique et psychologique*

**Génétique :** Histoire familiale d'insomnie, trait anxieux.

**Physiologique :** Hyperéveil constitutionnel, système nerveux sympathique hyperactif.

**Psychologique :** Tendance à l'inquiétude, ruminations, perfectionnisme.

**Social :** Environnement de sommeil bruyant, travail posté.

Définit le "seuil d'insomnie" individuel



## 2. Facteurs Précipitants

*Événements déclencheurs (Insomnie Aiguë)*

**Stress aigu :** Deuil, divorce, perte d'emploi, examen.

**Médical :** Douleur aiguë, hospitalisation, nouvelle médication.

**Environnemental :** Jet lag, changement de lit, bruit inhabituel.

**Familial :** Naissance d'un enfant, soins à un proche.

Provoque le passage au-dessus du seuil



## 3. Facteurs Perpétuants

*Mécanismes de maintien (Insomnie Chronique)*

**Comportementaux :** Temps excessif au lit, siestes, activités d'éveil au lit.

**Cognitifs :** Peur de ne pas dormir, surveillance de l'horloge.

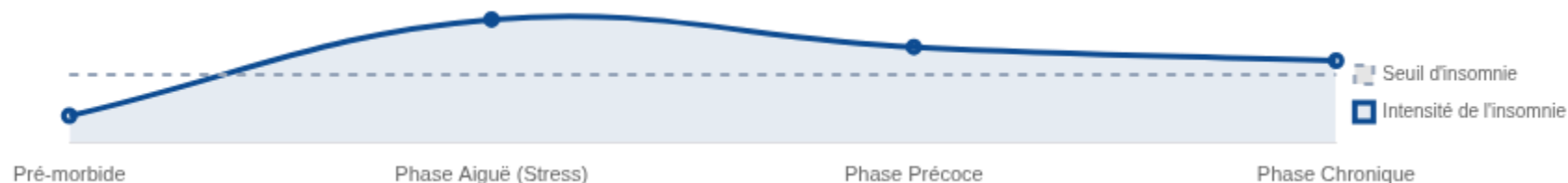
**Conditionnement :** Lit associé à l'éveil/frustration plutôt qu'au sommeil.

**Cible Thérapeutique :** C'est ici que la TCC-I agit principalement.

Maintient le trouble même après la fin du stress

## Évolution Temporelle

Avec le temps, les facteurs précipitants (stress) diminuent, mais les facteurs perpétuants (mauvaises habitudes) prennent le relais pour maintenir l'insomnie chronique.



## 🕒 Le Modèle "Flip-Flop"

Le cerveau utilise un circuit de bascule (switch) pour assurer des transitions rapides et stables entre l'éveil et le sommeil, évitant les états intermédiaires confus.

**Mutuellement inhibiteurs** : Quand l'un est actif, il éteint l'autre.

**Instabilité** : Si le système est affaibli, des transitions rapides et involontaires surviennent (narcolepsie, insomnie de maintien).

## ⚙️ Le Rôle Clé de l'Orexine

L'orexine (ou hypocréatine) agit comme un **stabilisateur** de l'état d'éveil.

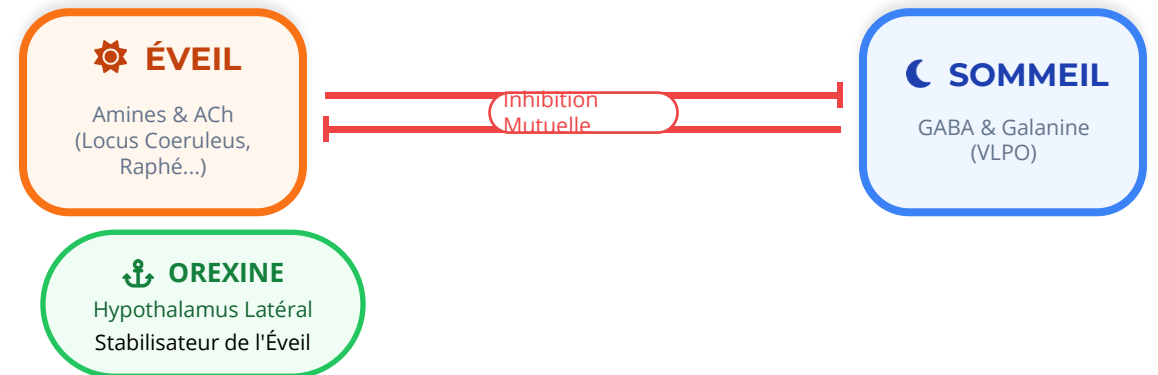
Elle renforce les centres de l'éveil pour empêcher la bascule inopinée vers le sommeil.

Elle est active pendant la veille et silencieuse pendant le sommeil.

## 👂 Implications Thérapeutiques

Les nouveaux traitements (ADRO/DORA) bloquent l'orexine pour réduire la vigilance excessive, facilitant ainsi la bascule naturelle vers le sommeil sans sédation lourde.

## Mécanisme de la Bascule (Flip-Flop)



*Schéma simplifié du modèle de Saper et al. (2001)*

⚠️ En cas d'apnée (SAHOS), les micro-éveils forcent la bascule vers l'état "ÉVEIL", fragmentant le sommeil.

Paramètre	 Jeune Adulte (18-25 ans)	 Personne Âgée (> 65 ans)
<b>Temps Total de Sommeil</b>	 7 à 9 heures par nuit.	 7 à 8 heures (souvent moindre en réalité).
<b>Efficacité du Sommeil</b>	 Élevée (> 90%). Peu d'éveils nocturnes.	 <b>Diminuée (&lt; 85%).</b> <b>Fragmentation accrue (éveils fréquents, nycturie).</b>
<b>Sommeil Profond (N3)</b>	 Représente 15 à 20% du sommeil total. Récupération physique optimale.	 <b>Considérablement réduit.</b> <b>Parfois absent ou très fragmenté.</b>
<b>Sommeil Paradoxal (REM)</b>	 Environ 20 à 25% du sommeil total. Stable tout au long de l'âge adulte.	 Stable ou légère diminution. Répartition des cycles conservée.
<b>Latence d'Endormissement</b>	 Rapide (< 20-30 minutes).	 Variable, parfois augmentée. Tendance à somnoler le soir devant la TV.
<b>Rythme Circadien</b>	 Phase souvent tardive. Coucher et lever plus tardifs.	 <b>Avance de phase marquée.</b> <b>Endormissement tôt, réveil matinal précoce.</b>

# 02

— Chapitre Suivant

## Principaux troubles du sommeil

Panorama clinique et classification (ICSD-3) : insomnies, troubles respiratoires, hypersomnolences, parasomnies et troubles circadiens.



## Insomnie (Aiguë ou Chronique)

Difficultés d'endormissement, maintien du sommeil ou réveil précoce. Retentissement diurne significatif (fatigue, humeur).



## Troubles Respiratoires du Sommeil

Apnée obstructive (SAHOS), centrale ou hypoventilation. Ronflements, pauses respiratoires, micro-éveils.



## Hypersomnolences d'Origine Centrale

Besoin excessif de sommeil non lié à une carence. Narcolepsie (type 1 ou 2), hypersomnie idiopathique.



## Parasomnies

NREM : Somnambulisme, terreurs nocturnes. REM : Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP).



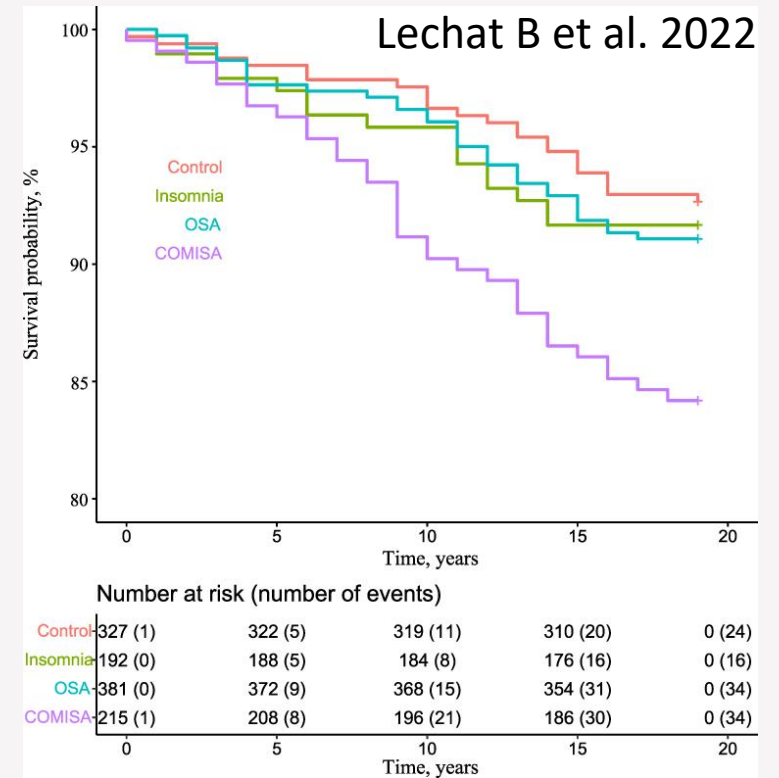
## Troubles du Rythme Circadien

Désalignement horloge interne/environnement. Retard/Avance de phase, travail posté, Jet-lag.



## Troubles du Mouvement

Syndrome des jambes sans repos (SJSR) avec besoin impérieux de bouger. Mouvements périodiques des jambes (MPJ).



COMISA

## ! Critères Cliniques (DSM-5 / ICSD-3)

Présence d'au moins une plainte parmi :

- ✘ Difficultés d'endormissement (Latence > 30 min)
- ✘ Difficultés de maintien (Éveils nocturnes, difficulté à se rendormir)
- ✘ Réveil précoce (Avant l'heure souhaitée)

## 🕒 Fréquence et Durée

- 📅 Survenue au moins **3 nuits par semaine**.
- 📅 Persistance depuis au moins **3 mois** (Insomnie Chronique).
- 📄 < 3 mois : Insomnie Aiguë (Ajustement).

## 🧑 Retentissement Diurne

Doit causer une détresse ou une altération du fonctionnement (fatigue, troubles de l'humeur, attention, irritabilité).

## 📅 Évaluation et Outils

📅 **Agenda du Sommeil** : Outil de référence. À remplir sur 2 semaines (heures de coucher/lever, temps de sommeil, éveils).

### + Dépistage :

Comorbidités psychiatriques (Anxiété, Dépression).  
Substances (Caféine, Alcool, Médicaments, Drogues).  
Autres troubles (Apnée, Jambes sans repos).

## 👥 Facteurs de Risque

♀ Sexe Féminin

↑? Âge Avancé

🧠 Stress / Anxiété

🏥 Maladies Chroniques

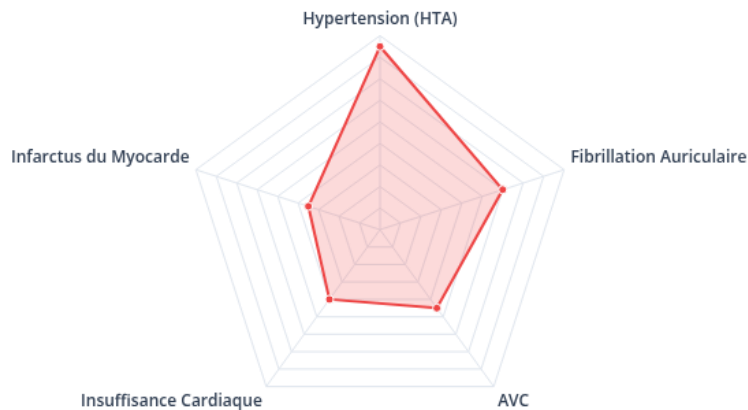
💡 **Note : L'insomnie est un trouble à part entière, pas seulement un symptôme.**

## Symptômes Cliniques

- Ronflements** sonores et quotidiens.
- Pauses respiratoires** observées.
- Somnolence diurne** excessive.
- Éveils nocturnes en sursaut (étouffement).

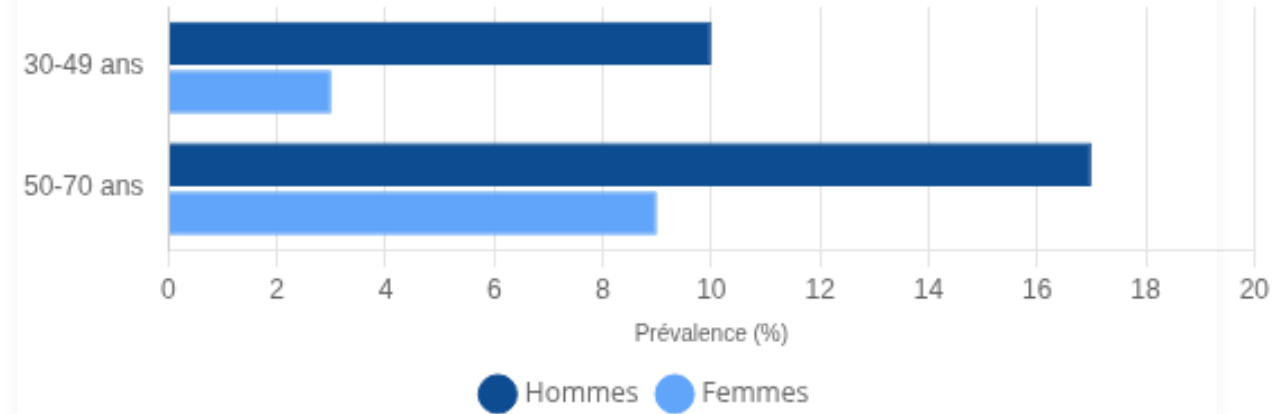
## Risques et Comorbidités

HTA résistante, Fibrillation Auriculaire (FA), AVC, Diabète de type 2, Accidents de la route.



## Données Épidémiologiques Comparatives

### Prévalence du SAHOS par Âge et Sexe



## ⚠ Définition et Prévalence

Cooccurrence d'une **Insomnie Chronique** et d'un **SAHOS** (Apnée Obstructive).

- **30-50%** des patients avec SAHOS souffrent aussi d'insomnie.
- **30-40%** des insomniaques ont un SAHOS non diagnostiqué.

## 💓 Impact sur la Santé

L'association des deux troubles multiplie les risques :

- > **Mortalité accrue** toutes causes confondues (+47% vs groupe sain).
- > Risque cardiovasculaire et métabolique amplifié.
- > Baisse de l'adhérence au traitement PPC (l'insomnie complique l'usage du masque).

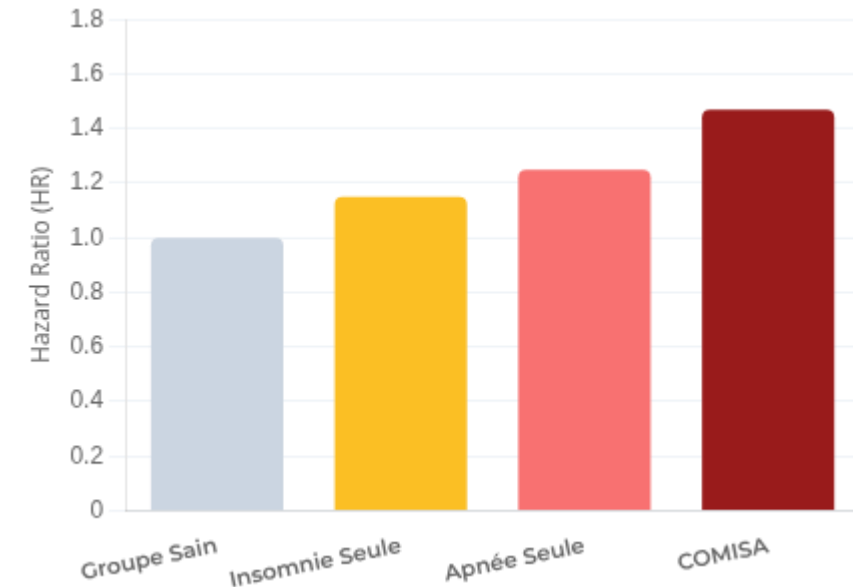
## 👤 Stratégie Thérapeutique

Traiter les deux conditions simultanément :

- ✓ **Dépistage bidirectionnel** systématique.
- ✓ **TCC-I + PPC** : La TCC-I améliore l'acceptation de la PPC.
- ✓ Éviter les sédatifs qui aggravent l'apnée.

## Risque de Mortalité (Suivi 20 ans)

Comparaison du Hazard Ratio (HR) ajusté



🔔 **Message clé : Ne jamais traiter une insomnie sans avoir écarté une apnée du sommeil sous-jacente.**



### Hypersomnolences d'origine centrale

Narcolepsie (avec ou sans cataplexie) et hypersomnie idiopathique. Caractérisées par une somnolence diurne excessive irrésistible.



### Parasomnies du sommeil paradoxal

Trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) : perte de l'atonie musculaire, rêves agités vécus. Marqueur potentiel de maladies neurodégénératives (Parkinson, Lewy.); ISRS, Tricyclique, Sevrage



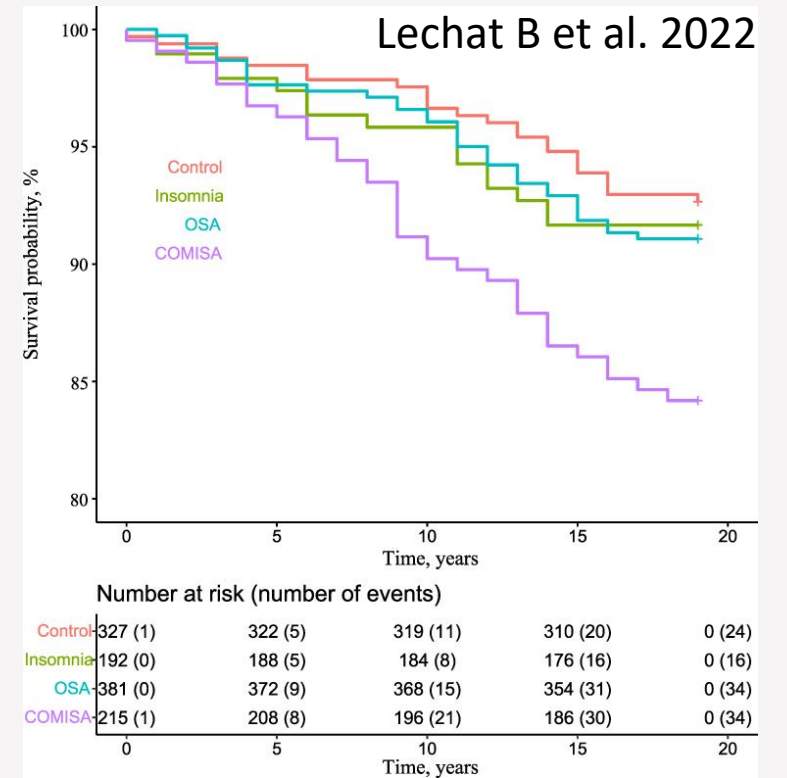
### Troubles du rythme circadien

Syndrome de retard de phase (fréquent chez l'adulte jeune) et troubles liés au travail posté. Désalignement entre l'horloge interne et l'environnement.



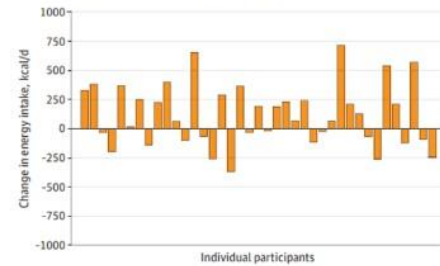
### Troubles moteurs (SJSR et MPJ)

Syndrome des jambes sans repos : besoin impérieux de bouger le soir. Souvent associé à une carence en fer (ferritine basse) et aux mouvements périodiques.

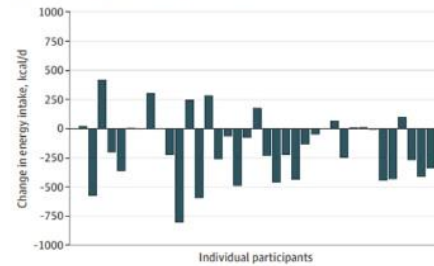


COMISA

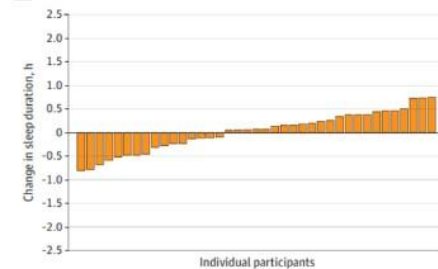
A Control group change from baseline in energy intake



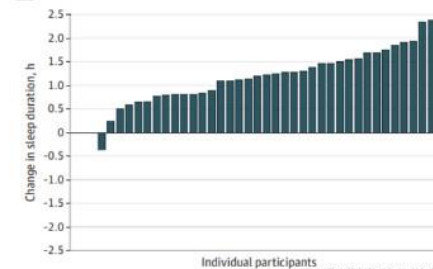
B Sleep extension group change from baseline in energy intake



C Control group change from baseline in sleep duration



D Sleep extension group change from baseline in sleep duration



Esa Tasali, MD; Kristen Wroblewski, MS; Eva Kahn, MS; Jennifer Kilkus, MS, RDN; Dale A. Schoeller, PhD, 2022

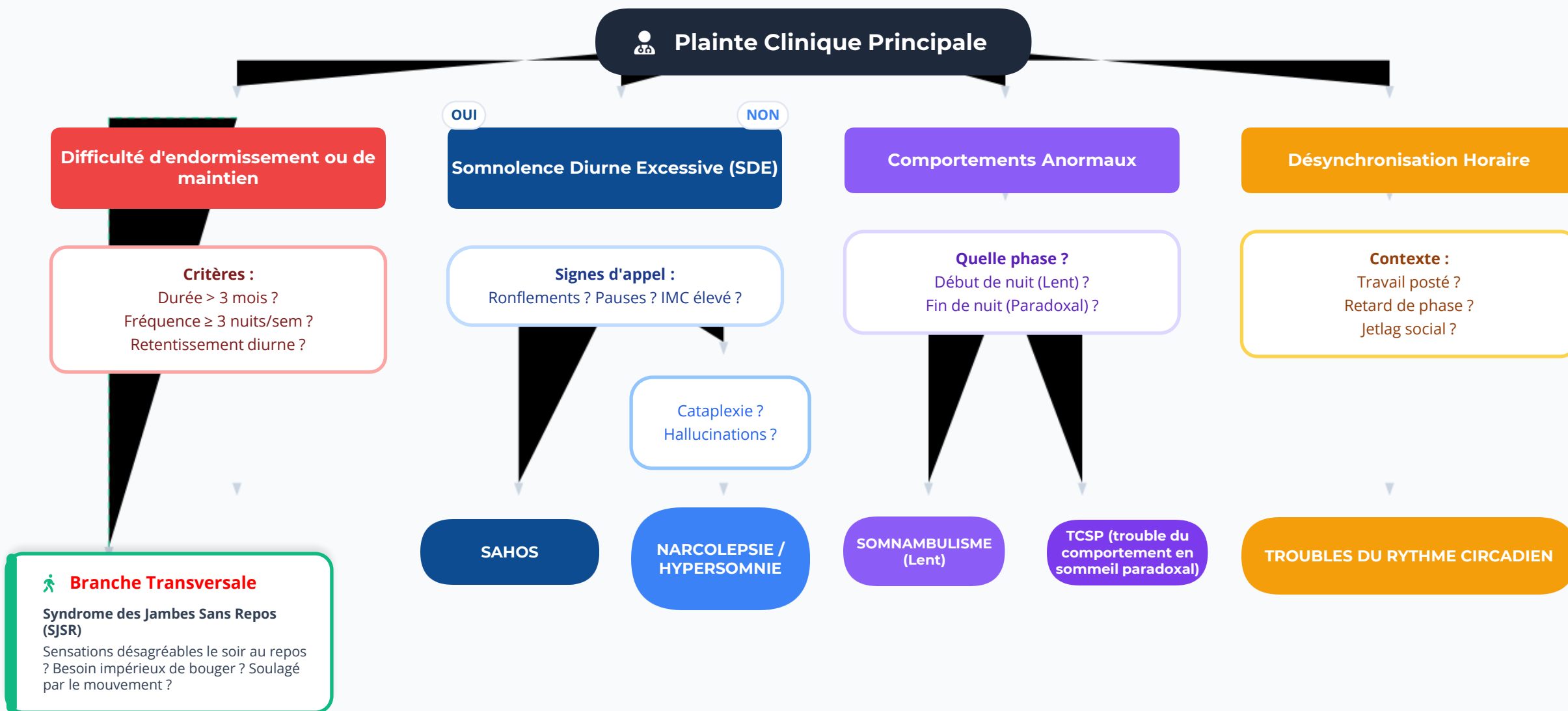


**Message Clé :** Chez les adultes en surpoids dormant moins de 6,5h, **l'extension du sommeil (gain d'environ 1,2 h/nuit)** a entraîné une **réduction significative de l'apport énergétique d'environ -270 kcal/jour** par rapport au groupe contrôle. L'optimisation du sommeil est une cible comportementale pertinente pour la gestion du poids.

Référence : Tasali E, Wroblewski K, Kahn E, Kilkus J, Schoeller DA. Effect of Sleep Extension on Objectively Assessed Energy Intake Among Adults With Overweight in Real-life Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(4):365–374.

# Algorithme Diagnostique des Troubles du Sommeil

Arbre décisionnel pour l'orientation clinique





## Grand-père

88 ans



### État actuel

Insatisfait. Toujours fatigué.



## Histoire du Sommeil

- Insomnie de longue date
- Dort peu la nuit
- Se réveille tôt le matin (éveil précoce)



## Antécédents & Comorbidités

MCAS

Maladie du sinus

Diabète

HBP (Hyperplasie bénigne de la prostate)

HTO (Hypotension orthostatique)

TDM (Trouble dépressif majeur)

Maladie des jambes sans repos



## Traitement Actuel (Polypharmacie)

Jardiance 25 mg DIE

Metformine 500 mg TID

Flomax 0,4 mg DIE

Pramipexole 0,125 mg DIE

Trazodone 50 mg DIE

Sertraline 75 mg DIE

Mirtazapine 30 mg DIE

Oxazépam 15 mg



**Mère**

65 ans



### Profil clinique

Insomnie associée à des syndromes douloureux chroniques.



### Histoire du Sommeil

- Insomnie de longue date
- Se réveille souvent (trouble du maintien)
- Se réveille tôt (éveil matinal précoce)



### Antécédents & Comorbidités

Sténose spinale

TDM (Trouble dépressif majeur)

Névralgie d'Arnold

Tendinite coiffe rotateur droite



### Traitement Actuel

Clonazépam 0,5 mg HS

Amitriptyline 25 mg DIE

Duloxétine po DIE



**Fille**

33 ans



### Points de vigilance

Historique d'addictions, polypharmacie psychiatrique et utilisation de médication non prescrite.



### Histoire du Sommeil

- Latence d'endormissement importante
- Insomnie de maintien



### Antécédents & Comorbidités

TU alcool (rémission)

TU cocaïne (rémission)

TDAH

TDM

Trouble anxieux

Obésité

Lombalgie chronique



### Traitement Actuel (Polypharmacie complexe)

● Latuda 40 mg

● Sertraline 200 mg

● Quétiapine 25 mg po TID PRN

☾ Zopiclone 7,5 mg

⚠ Clonazépam 0,5 mg (emprunté à sa mère)

⚡ Vyvanse 30 mg

🛡 Campral

👁 Tri-cyclen



**Cousine**

32 ans



### État actuel

Insomnie chronique et TDAH



### Histoire du Sommeil

- Trouble du sommeil de longue date
- Difficultés d'induction (latence prolongée)
- Insomnie de maintien
- *Symptômes présents avant l'introduction du psychostimulant*



### Antécédents & Comorbidités

✓ TDM en rémission

⚡ TDAH



### Traitement Actuel

💊 Vyvanse 40 mg

# 03

Chapitre Suivant

## Traitement non pharmacologique de l'insomnie

Thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie (TCC-I) en première intention, hygiène du sommeil, techniques de relaxation, lumière et activité physique.

## Les 5 Piliers Multimodaux



### Psychoéducation

Comprendre la physiologie, l'hygiène du sommeil et les facteurs de maintien.



### Contrôle du Stimulus

Réassocier le lit au sommeil.  
Règle : "Si pas de sommeil en 20 min, sortir du lit".



### Restriction du Temps

Limiter le temps au lit au temps de sommeil réel pour augmenter la pression de sommeil.



### Cognitif

Restructuration des croyances erronées et gestion de l'anxiété de performance.



### Relaxation

Diminuer l'hyperéveil physique et mental (respiration, Jacobson, imagerie).

## Efficacité et Données Probantes

### ✓ Bénéfices Cliniques

Réduction significative de la latence d'endormissement (-20 à 30 min).

Diminution des éveils nocturnes et de leur durée.

Amélioration de la qualité subjective et de l'efficacité du sommeil.

### 🕒 Durabilité

Effets maintenus à long terme (6, 12, 24 mois), contrairement aux hypnotiques.

Traite la cause comportementale, pas seulement le symptôme.

Pas d'effets secondaires, pas de dépendance.

### 📄 Modalités d'Accès

Format individuel ou thérapie de groupe (efficacité comparables).

**TCC-I Numérique (dCBT-I)** : Programmes en ligne validés cliniquement.

Recommandée en 1ère intention par HAS, AASM, et ESRS.

## Régularité & Lumière

La synchronisation de l'horloge biologique est essentielle :

- ✓ Lever et coucher à horaires fixes (même le week-end).
- ✓ Exposition à la lumière naturelle le matin.
- ✓ Obscurité favorisée en soirée.

## Environnement & Rituel

Conditionner le cerveau au sommeil :

- ✓ Chambre : calme, sombre, tempérée (18-20°C).
- ✓ Rituel apaisant 30 min avant (lecture, relaxation).
- ✓ Lit réservé uniquement au sommeil et à la sexualité.

## Activité & Sieste

- ✓ Activité physique régulière (plutôt le matin/midi).
- ✓ Sieste : seulement si nécessaire, courte (<20 min) et avant 15h.

## Facteurs Perturbateurs



### Écrans & Lumière Bleue

Arrêt 60 min avant le coucher. La lumière bleue bloque la sécrétion de mélatonine.



### Excitants

Limiter la caféine après 14h. Éviter la nicotine et l'alcool en soirée (fragmente le sommeil).



### Dîner Lourd

Éviter les repas trop copieux ou trop tardifs. Hydratation modérée pour limiter les réveils.



### Sport Tardif

Éviter l'activité physique intense dans les 3-4 heures précédant le coucher (effet éveillant).



## Relaxation et Pleine Conscience

Relaxation musculaire progressive, cohérence cardiaque et méditation pour réduire l'hyperéveil physiologique avant le coucher.



## Chronothérapie et Luminothérapie

Exposition stratégique à la lumière pour resynchroniser l'horloge biologique, particulièrement efficace pour les troubles de phase.



## Gestion du Stress (Journaling)

Technique du "temps des soucis" en journée ou écriture pour externaliser les ruminations et diminuer l'anxiété au coucher.



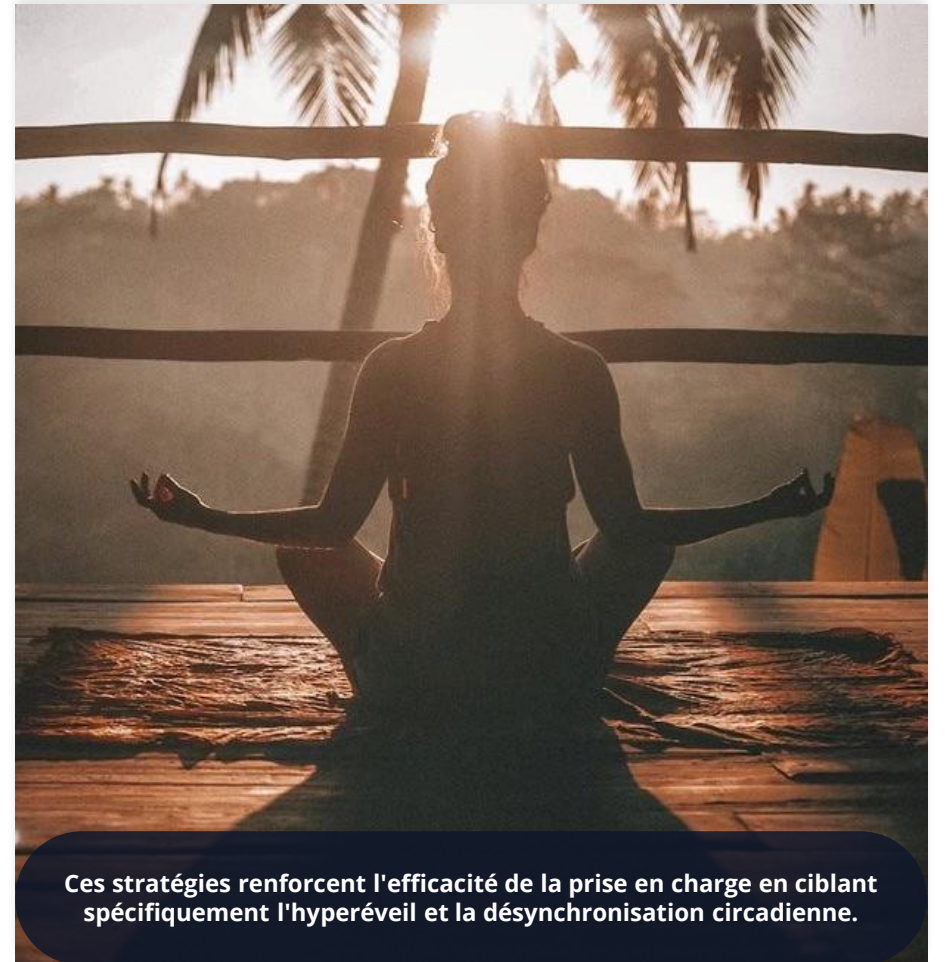
## Régulation des Siestes

Réduction progressive ou suppression des siestes diurnes en cas d'insomnie de maintien pour augmenter la pression de sommeil.



## Outils Numériques (dCBT-I)

Utilisation de programmes de TCC-I en ligne validés cliniquement lorsque l'accès aux spécialistes est limité.



Ces stratégies renforcent l'efficacité de la prise en charge en ciblant spécifiquement l'hyperéveil et la désynchronisation circadienne.



### Programmes TCC-I (Thérapie Cognitivo-Comportementale)

Disponibles dans plusieurs CIUSSS/CISSS (CLSC), cliniques universitaires (ex: CETS à l'Université Laval) et cliniques privées de psychologie.



### Cliniques du Sommeil Spécialisées

Centres d'études avancées en médecine du sommeil (CÉAMS - Hôpital Sacré-Cœur), Institut universitaire en santé mentale Douglas, CHUM, IUCPQ. Biron RDL et Rimouski



### Ressources en Ligne et Applications

Fondation Sommeil (fondationsommeil.com), TCCmontreal.com (guides pratiques), Applications validées (ex: HALEO - soins virtuels).



### Info-Santé 811 et Médecins de Famille

Première porte d'entrée pour l'évaluation et la référence vers les services spécialisés ou les programmes de groupe en CLSC.



### Ressources Éducatives

Campagne "Dormez là-dessus!" (Santé publique Canada), CMQ (Collège des médecins) - guides pour les patients.



### Accès aux soins

Au Québec, l'accès à la TCC-I se fait principalement via le réseau public (CLSC, hôpitaux universitaires) ou le secteur privé. Parlez-en à votre médecin pour une référence adaptée.

# 04

— Chapitre Suivant

## Traitements pharmacologiques de l'insomnie

Utilisation prudente, à court terme, ciblée sur les symptômes; toujours après ou avec TCC-I; plan de déprescription prévu dès l'initiation.



## Mélatonine à Libération Prolongée

Indiquée chez les ≥55 ans. Améliore modérément l'endormissement avec un bon profil de tolérance (pas de dépendance).



## Antagonistes de l'Orexine

Bloquent le système d'éveil. Améliorent la latence et le maintien. Attention aux interactions médicamenteuses (CYP3A4).



## Doxépine Faible Dose (3–6 mg)

Utilisée hors de son effet antidépresseur pour le maintien du sommeil. Effets anticholinergiques réduits à cette dose.



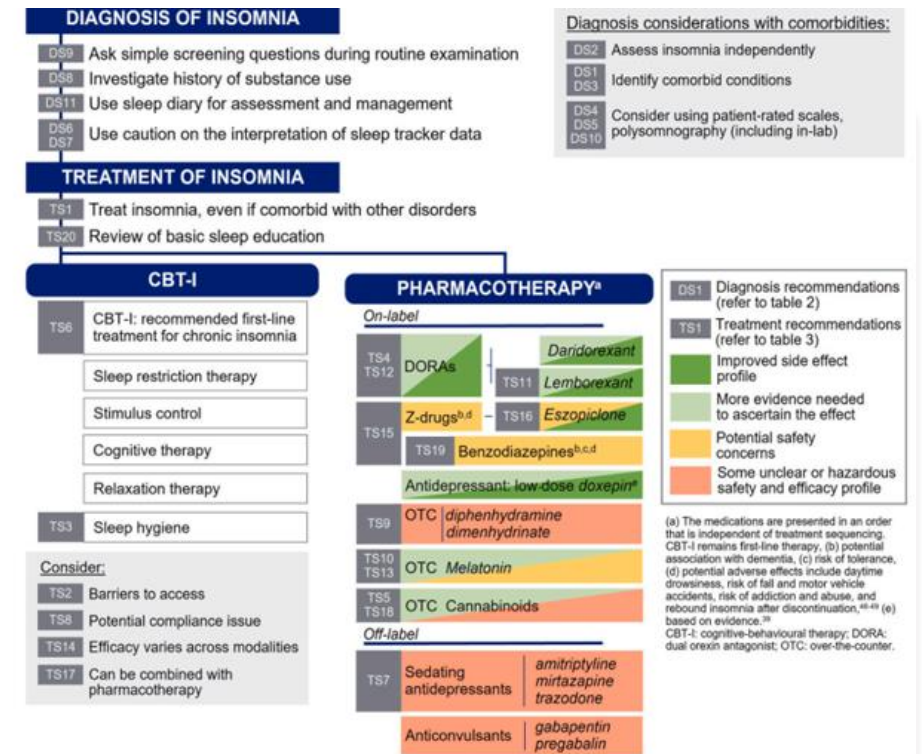
## Antihistaminiques H1 (1re génération)

Non recommandés en traitement chronique : risque de sédation diurne, troubles cognitifs et effets anticholinergiques marqués.








## Molécules Hors Monographie à Éviter

Antipsychotiques, gabapentinoïdes, trazodone : ne pas utiliser pour l'insomnie primaire (réserver aux comorbidités spécifiques).



## Stratégie Thérapeutique: consensus Delphi














Choisir la molécule selon le phénotype de l'insomnie (difficulté d'endormissement vs maintien). Prescrire pour une durée courte et réévaluer systématiquement après 1 à 2 semaines.


Classe Thérapeutique	Molécules (Exemples)	Indication & Place dans le traitement
 <b>Antagonistes Orexine (DORA)</b>	Daridorexant Lemborexant Suvorexant	<b>Insomnie chronique</b> (endormissement et/ou maintien). Efficace, pas de dépendance physique majeure. Option de choix après échec TCC-I.
 <b>Z-drugs (Apparentés BZD)</b>	Zopiclone Zolpidem Eszopiclone	<b>Insomnie aiguë</b> ou transitoire. Durée limitée (< 4 semaines). Risque de parasomnies complexes et dépendance à long terme.
 <b>Benzodiazépines</b>	Témazépam Lorazépam Triazolam Oxazépam	<b>Insomnie aiguë sévère</b> . Risques marqués (chutes, cognition, tolérance). À éviter chez le sujet âgé (Critères de Beers).
 <b>Antidépresseurs sédatifs</b>	Doxépine (faible dose) Mirtazapine* Trazodone*	<b>Insomnie de maintien</b> (Doxépine). Les autres molécules (*) sont utilisées hors AMM pour comorbidités (dépression/anxiété).
 <b>Mélatonine</b>	Mélatonine LP (2 mg) Formes immédiates	<b>Patients ≥ 55 ans</b> (LP) ou troubles du rythme circadien. Profil de sécurité excellent, efficacité modeste sur l'insomnie sévère.

 **Note** : La prescription doit toujours s'accompagner d'un plan de déprescription et de mesures d'hygiène du sommeil.

# Doses usuelles et demi-vies (adultes)

Paramètres pharmacocinétiques clés pour le choix thérapeutique

Classe	Molécule	Dose (au coucher)	Demi-vie d'élimination (t <sub>1/2</sub> )
 DORA	Daridorexant	25 - 50 mg	~ 8 h 
DORA	Lemborexant	5 - 10 mg	17 - 19 h 
 Z-drugs	Zolpidem	5 - 10 mg	2 - 3 h 
Z-drugs	Zopiclone	5 - 7,5 mg	3,8 - 6,5 h 
Z-drugs	Eszopiclone	1 - 3 mg	~ 6 - 7 h 
 Benzodiazépines	Triazolam	0,125 - 0,25 mg	1,5 - 5,5 h 
Benzodiazépines	Témazépam	15 - 30 mg	4 - 18 h 
Benzodiazépines	Nitrazépam	5 - 10 mg	16 - 38 h (Longue) 
 Autres	Doxépine	3 - 6 mg	~ 15 h 
Autres	Mélatonine LP	2 mg	N/A (Libération Prolongée)

 **Implication Clinique :** Une demi-vie longue (> 8h) augmente le risque de sédation résiduelle matinale, de troubles cognitifs et de chutes, particulièrement chez le sujet âgé (accumulation). Privilégier les molécules à demi-vie courte ou intermédiaire.

Phénotype Clinique	 Molécules Efficaces	 Remarques
 (Latence augmentée)	<b>Zolpidem</b> <b>Eszopiclone</b> <b>Daridorexant</b> <b>Lemborexant</b>	Nécessite une action rapide (Tmax court). Privilégier les molécules à demi-vie courte pour éviter la sédation résiduelle.
 (WASO, Éveils multiples)	<b>Daridorexant</b> <b>Lemborexant</b> <b>Doxépine (3-6 mg)</b> <b>Zopiclone</b>	Cibler les molécules à demi-vie intermédiaire. Les <b>DORA</b> et la <b>doxépine</b> préservent l'architecture du sommeil.
 (Fin de nuit)	<b>Doxépine</b> <b>DORA (Lemborexant/Dari)</b>	Éviter les molécules à demi-vie trop courte (effet dissipé) ou trop longue (risque de "hangover" matinal).
 <b>Approche Clinique</b>	<p><b>Le choix doit être guidé par le phénotype prédominant ET le profil de sécurité.</b></p> <p>Toujours débiter par la dose minimale efficace, particulièrement chez le sujet âgé.</p>	



## 1. Toujours TCC-I en 1re intention

Quel que soit le type d'insomnie chronique, la Thérapie Cognitivo-Comportementale reste le traitement de référence (Gold Standard) avant tout hypnotique.



## 2. Insomnie Aiguë Sévère (< 3 mois)

Si détresse importante : traitement court de Z-drug ou Benzodiazépine ( $\leq$  2-4 semaines) avec plan de sevrage établi dès l'initiation. **??? TDM et DORA???**



## 3. Insomnie Chronique ( $\geq$ 3 mois)

Si échec ou accès limité à la TCC-I, privilégier : DORA (daridorexant, lemborexant), Doxépine (maintien) ou Mélatonine LP ( $\geq$  55 ans).

### Algorithme Simplifié

#### Évaluation Initiale

Anamnèse, Agenda du sommeil, Comorbidités



#### TCC-I + Hygiène du Sommeil

Intervention de 1re ligne universelle



#### AIGUË / DÉTRESSE

Hypnotique court terme  
(BZD / Z-drug)

Max 4 semaines

#### CHRONIQUE / +/-ÉCHEC TCC



DORA  
Mélatonine LP  
Doxépine

Réévaluation régulière

### Les "Z-drugs" (Agonistes GABA-A)




#### Zolpidem

5 - 10 mg

-  **Cible** : Difficultés d'endormissement (Latence). Action rapide.
-  **Demi-vie** : Courte (2-3 heures). Pas d'effet résiduel le matin.

#### Zopiclone / Eszopiclone

3.75 - 7.5 mg / 1 - 3 mg

-  **Cible** : Endormissement ET Maintien du sommeil.
-  **Demi-vie** : Intermédiaire (4 à 7 heures).
-  **El spécifique** : Dysgueusie (goût métallique amer) fréquente.






#### Risques Communs (Z-drugs)

Dépendance physique et psychologique possible. Risque de parasomnies complexes (sommambulisme, alimentation nocturne) et d'amnésie, particulièrement avec le Zolpidem. Prudence chez le sujet âgé (chutes).

### Alternative non-addictive

#### Doxépine (Faible dose)



3 - 6 mg

-  **Mécanisme** : Antagoniste sélectif des récepteurs Histamine H1. Ne touche pas le système GABA.
-  **Indication** : Insomnie de maintien (éveils nocturnes ou précoces).
-  **Demi-vie** : Longue (~15h), mais effet clinique ciblé sur la fin de nuit.
-  **Avantages** : Pas de risque d'abus, pas de tolérance, pas de dépendance.
-  **Sécurité** : Effets anticholinergiques à considérer





#### Comparaison Clinique

##### Z-DRUGS

-  Effet "On/Off" rapide
-  Durée limitée (4 sem)

##### DOXÉPINE

-  Maintien stable
-  Usage long terme OK... *mais tolérance rapide*

# Daridorexant : Antagoniste des Récepteurs de l'Orexine

Mécanisme d'action et données d'efficacité (DORA)

## Mécanisme d'Action Innovant

Le Daridorexant est un antagoniste double des récepteurs de l'orexine (OX1R et OX2R). Contrairement aux benzodiazépines qui induisent une sédation globale, il agit en **diminuant la "pulsion" d'éveil** (wakefulness drive) sans déprimer l'ensemble du système nerveux central.

## Efficacité et Données Probantes

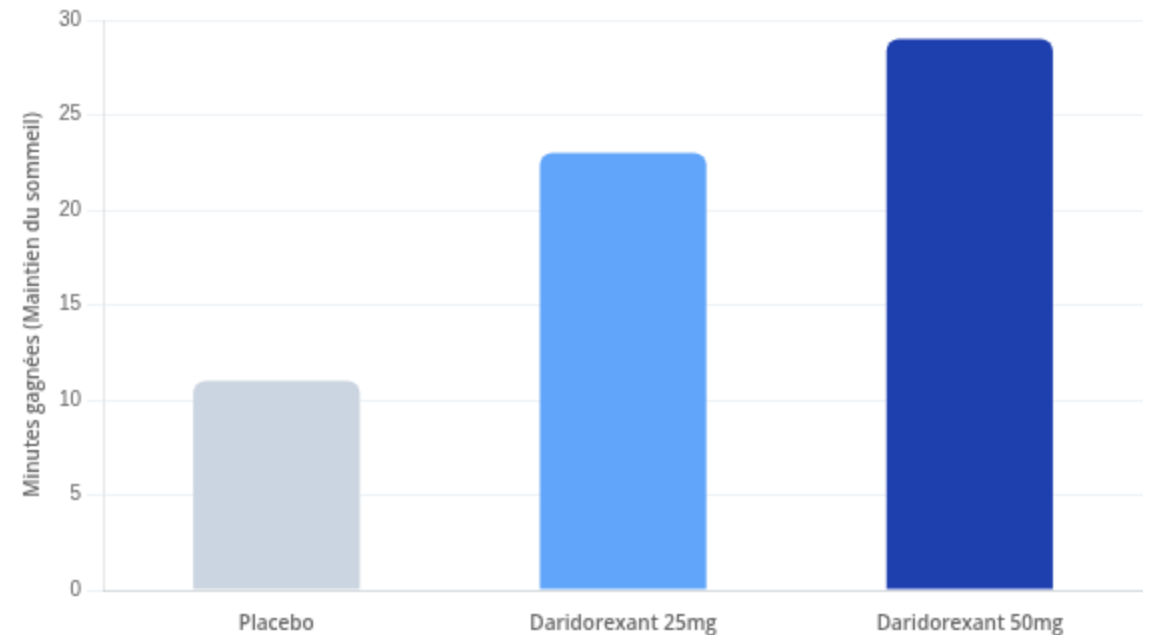
Les études de phase 3 ont démontré des bénéfices cliniques significatifs :

- > **Amélioration objective** : Réduction significative de la latence d'endormissement (LPS) et du temps d'éveil intra-sommeil (WASO- wake after sleep onset).
- > **Performance diurne** : Amélioration rapportée du fonctionnement le lendemain (IDSIQ).
- > **Tolérance** : Pas d'insomnie de rebond, pas de symptômes de sevrage à l'arrêt, profil de sécurité favorable chez les > 65 ans.
- >

💡 **Indication clé : Insomnie chronique caractérisée par des difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil, persistant depuis au moins 3 mois.**

## Efficacité sur le Maintien du Sommeil (WASO)

Réduction du temps d'éveil après endormissement (Minutes) - Mois 3  
Non comparatif



 **Référence :** Rosenberg R, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1918254.

## Méthodologie



**Population :** 1006 adultes âgés ( $\geq 55$  ans, moyenne 63 ans) souffrant d'insomnie chronique.



**Design :** Essai clinique randomisé de Phase 3, double aveugle, contrôlé par placebo.



**Bras :** Lemborexant (5mg, 10mg) vs Placebo vs Zolpidem CR.

## Résultats (Objectifs)



**Latence (LPS) :** Réduction significative du temps d'endormissement par rapport au placebo.



**Maintien (WASO) :** Amélioration supérieure au placebo ET au zolpidem dans la seconde moitié de la nuit.



**Qualité :** Augmentation du temps de sommeil total (TST) sans altérer l'architecture.

## Tolérance & Sécurité



**Stabilité Posturale :** Pas d'altération de l'équilibre le lendemain matin (vs zolpidem).



**Arrêt :** Pas d'insomnie de rebond ni de symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement.




**Effets indésirables :** Somnolence légère à modérée, céphalées.


## Implication Clinique Majeure

Les antagonistes de l'orexine (DORA) améliorent à la fois l'endormissement et le maintien du sommeil chez le sujet âgé, avec un profil de sécurité supérieur aux Z-drugs (notamment sur le risque de chutes au réveil).

 **Référence :** Mignot E, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol.* 2022;21:125-139.


## Méthodologie


 **Population :** 1854 patients (adultes et sujets âgés) souffrant d'insomnie modérée à sévère.

 **Design :** Deux essais pivots de Phase 3, randomisés, double insu vs placebo sur 3 mois.

 **Doses :** Daridorexant 10 mg, 25 mg et 50 mg (évalués pour l'efficacité dose-réponse).

## Résultats (Efficacité)


 **Sommeil :** Amélioration significative du maintien (WASO) et de la latence (LPS) à 25 et 50 mg.

 **Diurne :** Amélioration marquée du fonctionnement diurne (score IDSIQ) à la dose de 50 mg.

 **Maintien :** Effets thérapeutiques soutenus tout au long des 3 mois de traitement.

## Tolérance & Sécurité


 **Effets indésirables :** Incidence globale comparable au placebo (céphalées, fatigue légères).

 **Dépendance :** Aucune preuve de dépendance physique, d'abus ou de symptômes de sevrage.

 **Rebond :** Absence d'insomnie de rebond à l'arrêt brutal du traitement.

## Avancée Thérapeutique

Cette étude pivot démontre non seulement l'efficacité du daridorexant sur les paramètres nocturnes, mais valide surtout son bénéfice sur le **fonctionnement diurne** (échelle IDSIQ), une première pour cette classe thérapeutique.

 **Référence :** Fietze I, et al. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older Adults with Insomnia Disorder. *Drugs Aging*. 2022;39(10):795-810.

## Méthodologie



**Population :** Analyse post-hoc groupée de 2 essais de phase 3 incluant des patients âgés  $\geq 65$  ans.



**Comparaison :** Daridorexant (25 mg et 50 mg) versus Placebo pendant 3 mois.



**Mesures :** Polysomnographie (objectif) et agenda du sommeil (subjectif).

## Résultats Clés



**Maintien (WASO) :** Réduction significative de l'éveil intra-sommeil avec la dose de 50 mg.



**Endormissement :** Amélioration de la latence d'endormissement (LPS) par rapport au placebo.



**Total (TST) :** Augmentation significative du temps de sommeil total subjectif et objectif.



## Sécurité Gériatrique



**Chutes :** Incidence des chutes similaire entre le daridorexant et le placebo.



**Cognition :** Pas d'effets délétères observés sur les fonctions cognitives ou l'équilibre.

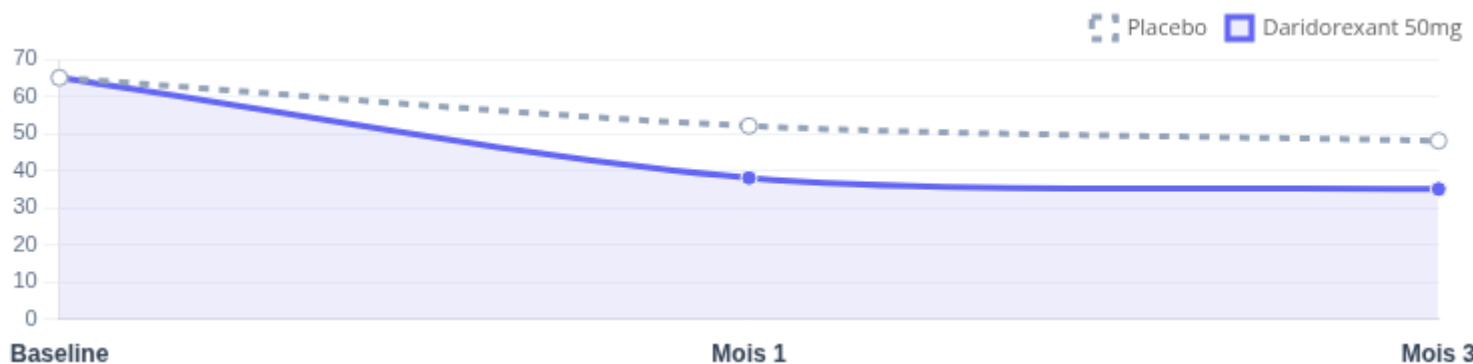


**Tolérance :** Effets indésirables légers (céphalées, fatigue) et pas de rebond à l'arrêt.

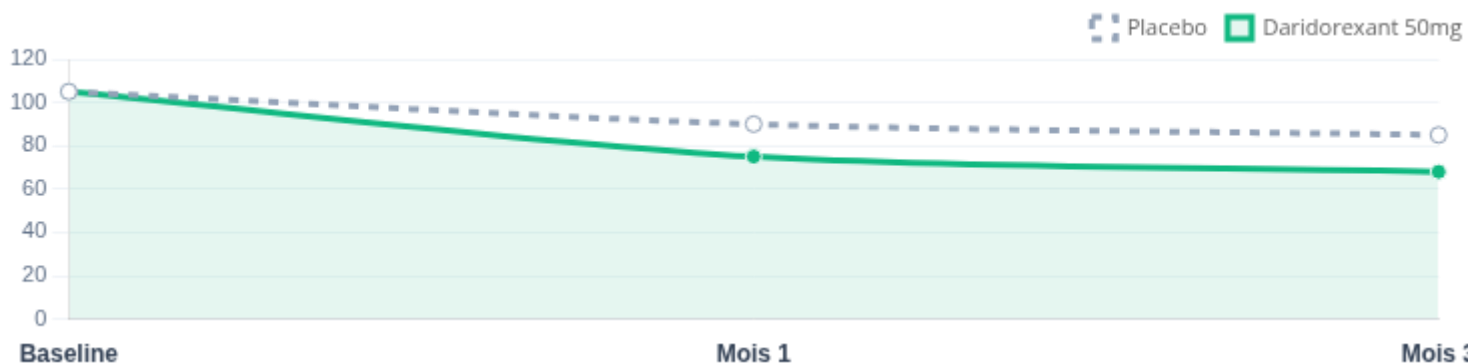
## Message Clinique

Chez le sujet âgé ( $\geq 65$  ans), le daridorexant démontre un rapport bénéfice/risque favorable, améliorant le sommeil sans augmenter le risque de chutes ou de confusion, contrairement aux hypnotiques classiques.

## 🕒 Latence d'Endormissement (LPS) Minutes (Moyenne)



## 🛏 Temps d'Éveil Intra-Sommeil (WASO) Minutes (Moyenne)



## + Résultats Clés (Phase 3)

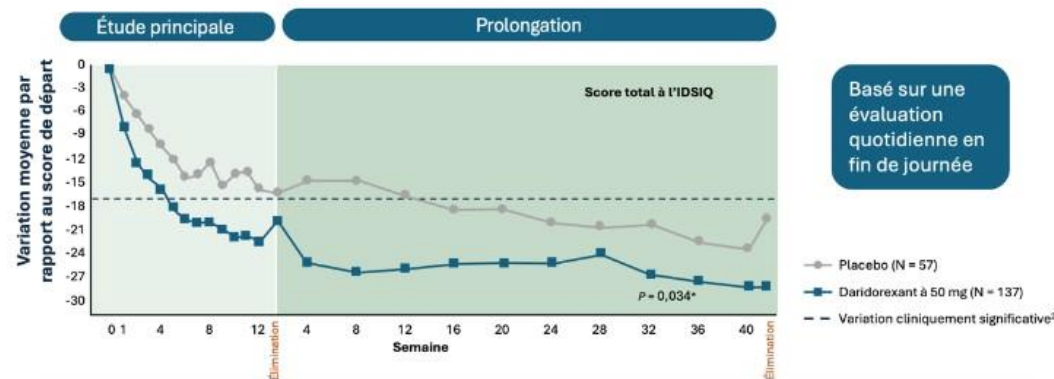
- ✓ **Action Rapide** : Réduction significative de la latence d'endormissement et du temps d'éveil dès le premier mois.
- ✓ **Effet Durable** : Contrairement à l'effet de tolérance observé avec certaines benzodiazépines, l'efficacité des DORA se maintient sans diminution à 3 mois.
- ✓ **Double Bénéfice** : Amélioration concomitante de l'initiation (LPS) et du maintien (WASO) du sommeil.

“

"Le Daridorexant démontre une amélioration soutenue du sommeil objectif et subjectif sur 3 mois, sans signes d'accoutumance ni d'insomnie de rebond à l'arrêt."

- Mignot et al., Lancet Neurol 2022

daridorexant : améliorations le jour cliniquement pertinentes pour tous les domaines de l'IDSIQ



Le daridorexant à 50 mg a été associé à des améliorations constantes, (aux mois 6, 9 et 12) et **cliniquement pertinentes** pour tous les domaines de l'IDSIQ, ainsi que pour le score total, les scores ayant continué de s'améliorer au fil du temps<sup>1</sup>

\* Valeur de  $p$  comparativement au placebo à la semaine 36  
IDSIQ : *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* [questionnaire sur les symptômes et les répercussions diurnes de l'insomnie].

1. Kunz D., et coll. *CNS Drugs*. 2022;37:93–106;  
2. Phillips-Beyer A., et coll. *Pharmaceut Med*. 2023;37:291–303.



Le daridorexant à 50 mg a été associé à des améliorations constantes, (aux mois 6, 9 et 12) et **cliniquement pertinentes pour tous les domaines de l'IDSIQ**, ainsi que pour le score total, les scores ayant continué de s'améliorer au fil du temps<sup>1</sup>.

• Valeur de  $p$  comparativement au placebo à la semaine 36

IDSIQ : *Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire* [questionnaire sur les symptômes et les répercussions diurnes de l'insomnie].

1. Kunz D., et coll. *CNS Drugs*. 2022;37:93–106;

2. Phillips-Beyer A., et coll. *Pharmaceut Med*. 2023;37:291–303.



## DARIDOREXANT

(QUVIVIQ®)



Classe  
**DORA**



Dose Usuelle  
**50 mg (HS)**



Demi-vie (T<sub>1/2</sub>)  
**~8 heures**



Pic Plasmatique  
**1 - 2 heures**



### Mécanisme d'Action

Antagoniste sélectif OX1R et OX2R.

Contrairement aux sédatifs classiques (BZD) qui augmentent l'inhibition (GABA), le daridorexant bloque l'activité des neuropeptides de l'éveil (orexines). Il réduit la "pulsion de veille" (wakefulness drive) sans déprimer globalement le SNC.



### Bénéfices Cliniques

**Endormissement** : Réduction significative de la latence (LPS).

**Maintien** : Réduction du temps d'éveil intra-sommeil (WASO).

**Fonctionnement** : Amélioration prouvée du fonctionnement diurne (score IDSIQ).

Efficacité maintenue à long terme (études jusqu'à 12 mois).



### Interactions Majeures

Substrat du CYP3A4.

**CONTRE-INDIQUÉ** avec inhibiteurs forts du CYP3A4 (ex: clarithromycine, itraconazole, ritonavir).

**ÉVITER** avec inducteurs forts (ex: rifampine, millepertuis).

Prudence avec l'alcool et autres déprimeurs du SNC (effet additif).



### Tolérance & Sécurité

**Pas d'insomnie de rebond** à l'arrêt.

**Pas de symptômes de sevrage** physique.

Effets indésirables : céphalées, somnolence, fatigue (généralement légers).

**Sujet âgé** : Profil de sécurité favorable, pas d'ajustement de dose systématique nécessaire (sauf insuffisance hépatique modérée).



## LEMBOREXANT

(DAYVIGO®)



Classe  
**DORA**



Dose Usuelle  
**5 mg - 10 mg (HS)**



Demi-vie (T½)  
**17 - 19 heures**



Pic Plasmatique  
**1 - 3 heures**



### Mécanisme d'Action

**Antagoniste compétitif des récepteurs OX1R et OX2R.**

Bloque la liaison des neuropeptides d'éveil (orexines A et B) aux récepteurs. Il inhibe l'hyperéveil pathologique et facilite la transition vers le sommeil.



### Interactions Majeures (CYP3A)

**Substrat majeur du CYP3A.**

**CONTRE-INDIQUÉ** : Inhibiteurs forts du CYP3A (ex: clarithromycine).

**ÉVITER** : Inducteurs forts (ex: rifampine, carbamazépine).

**Ajustement** : Max 5 mg avec inhibiteurs modérés du CYP3A (ex: fluconazole).



### Indications & Bénéfices

**Double action** : Efficace sur l'endormissement (latence) ET le maintien (éveils nocturnes).

**Durée d'action** : Couverture efficace sur la seconde moitié de nuit (grâce à T½ plus longue).

Pas de dépendance physique ni d'effet rebond documenté à l'arrêt brutal.



### Tolérance & Sécurité

**Somnolence diurne** : Risque dose-dépendant (plus marqué à 10 mg).

**Rêves** : Rêves vifs ou cauchemars possibles.

**Paralysie du sommeil** : Rare mais possible.

Prudence accrue chez le sujet âgé (risque de chute) et lors de la conduite le lendemain.

# COMISA ET LES HYPNOTIQUES

## De l'evidence de l'innocuite

Daridorexant  
Lemborexant

Zopiclone / Eszopiclone /  
Zolpidem

Temazepam

## Sans evidence

Mirtazapine

H1 Antihistaminiques

Trazodone

## De l'evidence d'effets deleteres

Quetiapine

Opiacies

Flurazepam,  
Triazolam

Baclofene

# Effets indésirables fréquents- RAMQ- rx exception

Usage non conforme aux indications (Off-label)

Classe médicamenteuse	Agent(s)	Préoccupations principales
<b>Benzodiazépines - Anxiolytiques</b>	<b>Clonazépam Lorazépam</b>	Tolérance, dépendance physique, sédation diurne, risque élevé de chutes et troubles cognitifs (surtout chez le sujet âgé).
<b>Antidépresseurs</b>	<b>Mirtazapine</b>	Sédation diurne, étourdissements, augmentation de l'appétit, prise de poids
	<b>Trazodone</b>	Sédation diurne, hypotension orthostatique, étourdissements, sécheresse buccale, nausées, céphalées, priapisme chez l'homme (rare), peut être arythmogène chez certains patients atteints de cardiopathie
	<b>Amitriptyline/Nortriptyline</b>	Effets indésirables anticholinergiques, hypotension orthostatique, sédation diurne, risque grave de complications cardiaques (potentiellement mortelles) en cas de surdosage intentionnel ou non intentionnel
<b>Antipsychotiques atypiques</b>	<b>Quétiapine</b>	Sédation diurne, sécheresse buccale, effets indésirables anticholinergiques, effets extrapyramidaux, prise de poids et autres troubles métaboliques
<b>Anticonvulsivants</b>	<b>Gabapentine Prégabaline</b>	Sédation diurne, étourdissements, prise de poids



## TCC-I (Première Intention) Gold Standard

Recommandée par HAS et AASM. Traite la cause avec une efficacité durable, sans effets secondaires ni accoutumance.



## DORA (Daridorexant, Lemborexant)

Bénéfice global sur l'endormissement et le maintien. Profil de sécurité favorable (peu de dépendance, pas de rebond).



## Z-drugs (Zolpidem, Zopiclone)

Efficacité rapide mais risques de parasomnies, chutes et dépendance. Usage limité au court terme (< 4 semaines).



## Benzodiazépines

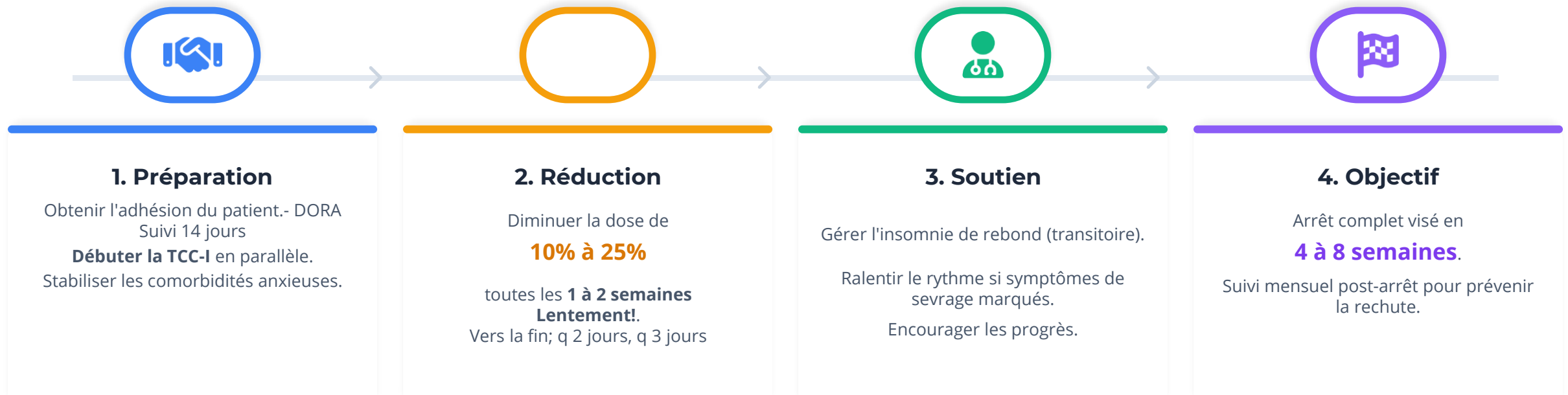
Usage transitoire uniquement. Risque élevé de tolérance, déclin cognitif et chutes, particulièrement chez le sujet âgé.



## Autres (Doxépine, Mélatonine LP)

Doxépine (faible dose) pour le maintien. Mélatonine LP recommandée chez les ≥55 ans (profil sûr).

**"La pharmacothérapie est un adjuvant temporaire, pas une solution à long terme. La TCC-I reste le standard de soin pour l'insomnie chronique."**



**Note Clinique :** Éviter les substitutions inappropriées. Le passage à une benzodiazépine à longue demi-vie (ex: diazépam) n'est pas systématique, sauf si échec de la réduction directe ou demi-vie très courte (ex: triazolam) provoquant un sevrage inter-dose. DORA; c'est comme un antidépresseur, cela prend du temps. Importance de la poursuite. DORA  $\emptyset$  somnifère



Suivi

### Grand-père

88 ans



#### État après intervention

Évolution très positive. Qualité de vie retrouvée et meilleure énergie en journée.



### Interventions Cliniques

- Refus de TCC-I
- Plan structuré de déprescription des sédatifs;
- Relance tel 14 jours- avait cessé- réexplication- reprise



### Ajustements Pharmacologiques; deprescription après résultats obtenus

Arrêts :

✘ Trazodone

✘ Mirtazapine

Ajout :

✔ Daridorexant 50 mg

*(Faible dose, sécuritaire pour l'âge)*

Maintenus :

Sertraline 75 mg

Traitements somatiques (diabète, HBP...)

✘ Oxazépam



### Résultats Cliniques

- ★ Amélioration significative de la qualité et de la continuité du sommeil
- ★ Réduction marquée de la fatigue diurne (effet du daridorexant et arrêt des sédatifs)
- ★ Meilleure vigilance limitant le risque de chutes lié à la polypharmacie



Suivi

Mère

65 ans



## État après intervention

Amélioration globale. Douleurs mieux gérées et nuits nettement plus réparatrices.



## Interventions Cliniques

- Optimisation du traitement de la douleur de fond
- Tentative d'ajout d'une TCC-I avec stratégies de relaxation face à la douleur nocturne



## Ajustements Pharmacologiques

Ajustement :

↓ Clonazépam

(Diminution progressive pour limiter sevrage 1 mois après efficacité)

Ajout :

✓ daridorexant 50 mg

(Cible le maintien du sommeil de façon sécuritaire)

Maintenus :

Amitriptyline 25 mg

Duloxétine



## Résultats Cliniques

- ★ Diminution de la douleur
- ★ Réduction significative des réveils nocturnes liés à la douleur
- ★ Recul de l'éveil matinal précoce



Suivi

**Fille**

33 ans



### État après intervention

Latence d'endormissement améliorée. Sommeil plus stable.



**Vigilance continue requise (addictions)**



## Interventions Cliniques

- Relance tel pour vérifier efficacité, observance - importance de ne pas faire de sieste
- Éducation sur les risques liés au partage de médication (clonazépam maternel)



## Ajustements Pharmacologiques (Simplification)

Arrêts :

✘ Zopiclone

✘ Clonazépam (emprunté)

✘ quetiapine

Ajout :

✔ Daridorexant 50 mg

*(Pas de potentiel d'abus, cible induction et maintien)*

Maintenus :

Latuda

Sertraline

Vyvanse

Campral



## Résultats Cliniques

- ★ Endormissement plus rapide (amélioration de la latence)
- ★ Diminution des réveils nocturnes
- ★ Meilleure sécurité pharmacologique (arrêt des substances à risque d'abus)



Suivi

## Cousine

32 ans



### État après intervention

Sommeil stabilisé permettant une meilleure efficacité du traitement du TDAH.




### Interventions Cliniques (Première intention)

- Refus de Thérapie Cognitivo-Comportementale pour l'Insomnie (TCC-I)
- Technique de restriction du sommeil= échec
- Optimisation rigoureuse de l'hygiène du sommeil



### Ajustements Pharmacologiques

Maintenu :  **Vyvanse 40 mg** (Pris tôt le matin)

Ajout PRN :  **Lamborexant 5 mg** (Au besoin pour contrer l'effet résiduel du stimulant)



### Résultats Cliniques

- ★ Latence d'endormissement significativement réduite
- ★ Meilleur maintien du sommeil au cours de la nuit
- ★ Amélioration des symptômes du TDAH diurnes grâce à un sommeil réparateur



### Sujet Âgé ( $\geq 65$ ans)

Privilégier DORA, mélatonine ou doxépine. Éviter BZD/Z-drugs (risque de chutes, confusion). Appliquer la règle "Start low, go slow".



### Insuffisance Hépatique ou Rénale (IH/IR)

Ajustement de dose nécessaire (ex: prudence avec lemborexant en IH). Zolpidem : dose réduite (5 mg) recommandée chez la femme et le sujet âgé.



### Apnée du Sommeil (SAS) et BPCO

Éviter les dépresseurs respiratoires (BZD, Z-drugs) qui aggravent l'hypoxie nocturne. Les DORA présentent un profil de sécurité respiratoire favorable.



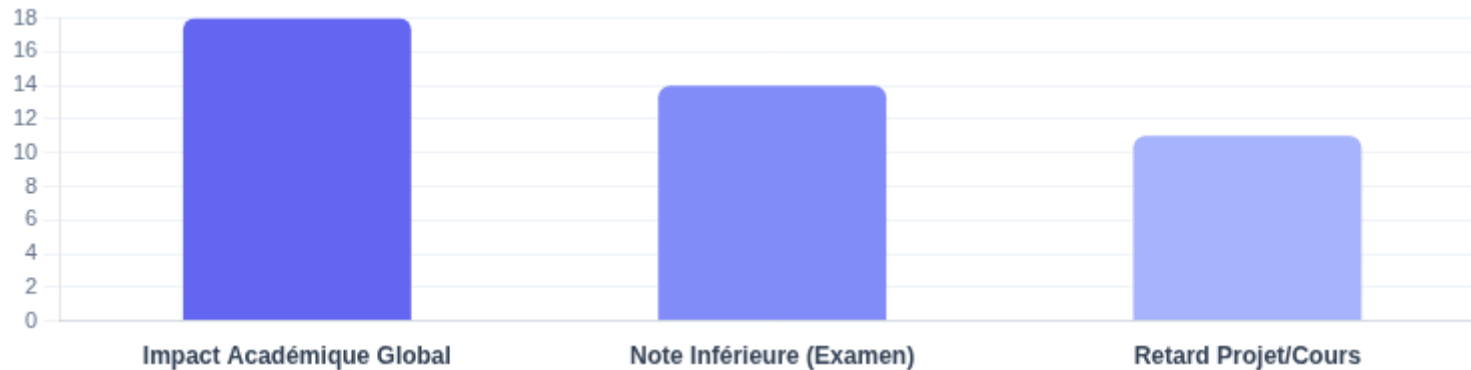
### Grossesse et Allaitement

Éviter les hypnotiques (risques tératogènes ou néonataux). La TCC-I et les mesures non-pharmacologiques sont impératives en première intention.

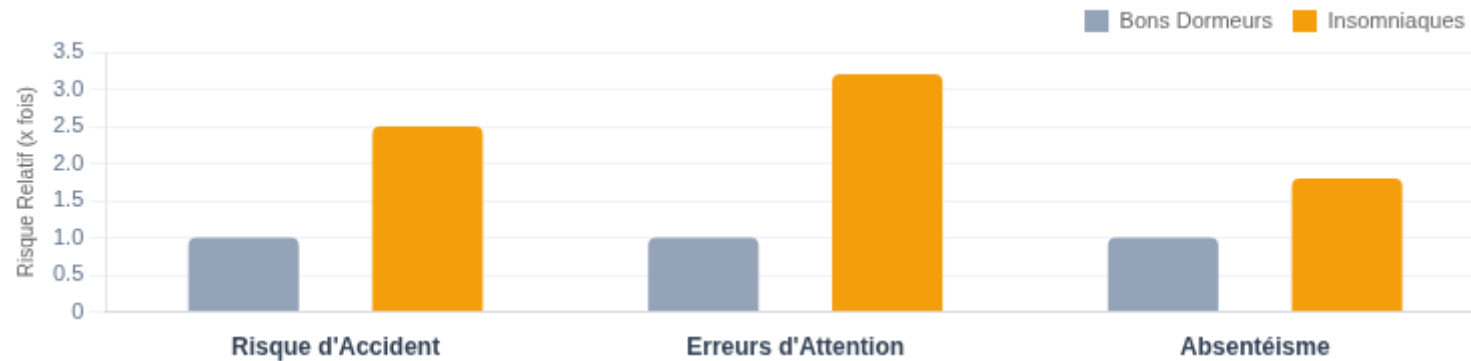


**L'individualisation du traitement est cruciale pour maximiser la sécurité et minimiser les risques iatrogènes chez les populations vulnérables.**

## 🎓 Impact Académique Rapporté % des Étudiants



## ⚠️ Risques Fonctionnels & Sécurité Risque Relatif



## 📈 Conséquences Diurnes

- ↓ **Performance Cognitive** : Altération significative de l'attention, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives.
- ↑ **Erreurs et Accidents** : Augmentation du risque d'erreurs professionnelles et d'accidents de la route due à la somnolence.
- ! **Réussite Scolaire** : L'insomnie non traitée est un facteur prédictif d'échec académique et de baisse des notes.

“

*"18 % des étudiants ont rapporté que des difficultés de sommeil ont affecté leur performance académique, et 14 % estiment que cela a entraîné une note plus faible à un examen."*

- Turner et al., 2019

Le sommeil perçu (qualité subjective) est fortement corrélé à l'intégrité structurelle du cerveau. Une mauvaise qualité de sommeil auto-rapportée est associée à une atrophie de l'hippocampe, région clé de la mémoire.



Facteur Déterminant

## Qualité Subjective

La plainte d'insomnie chronique est un indicateur fort de stress neurobiologique, indépendamment parfois de la durée objective.



Conséquence Anatomique

## Atrophie Hippocampique

Réduction du volume de l'hippocampe observée chez les insomniaques chroniques, affectant la plasticité neuronale.



Impact Clinique

## Déclin Cognitif

Risque accru de troubles de la mémoire épisodique et de progression vers des troubles neurocognitifs.



Importance cruciale d'évaluer le retentissement cognitif chez le patient âgé insomniaque.



La TCC-I et l'hygiène du sommeil pourraient avoir un effet neuroprotecteur.



L'insomnie est un facteur de risque modifiable des troubles cognitifs.



## Hypertension & Risque Cardiovasculaire

Lien fort avec l'insomnie courte (<6h) et l'apnée. Risque accru d'HTA résistante, fibrillation auriculaire (FA) et AVC.



## Diabète de Type 2 & Métabolisme

La fragmentation du sommeil et l'hypoxie favorisent la résistance à l'insuline et l'altération du métabolisme glucidique.



## Synergie COMISA (Insomnie + SAHOS)

L'association des deux troubles multiplie le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires majeurs.



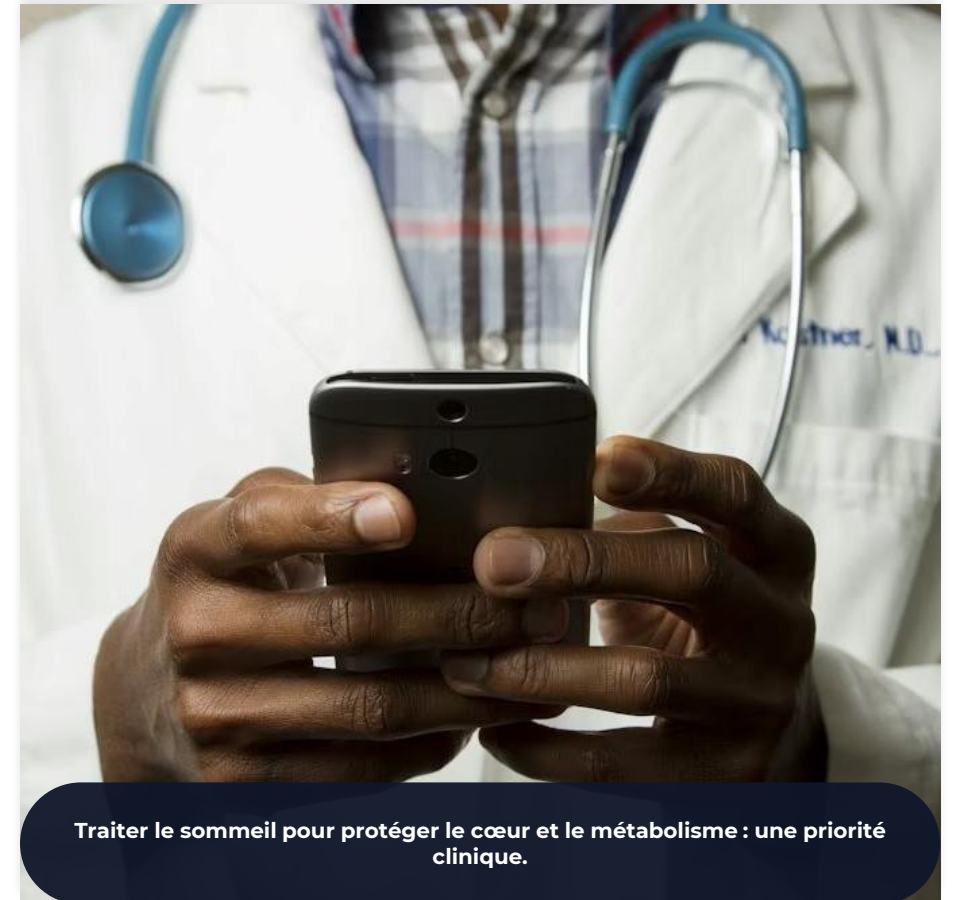
## Prise en Charge Combinée

L'association PPC (pour l'apnée) + TCC-I (pour l'insomnie) est essentielle pour réduire le risque global.



## Précautions Pharmacologiques

Éviter les sédatifs et benzodiazépines qui aggravent l'hypoxie nocturne et le collapsus des voies aériennes.



**Traiter le sommeil pour protéger le cœur et le métabolisme : une priorité clinique.**



## Étude retrospective en cours

Évaluation effet daridorexant sur santé mentale et trouble usage






# 05

— Chapitre Suivant

# Interactions médicamenteuses

Lignes directrices : identifier CYP, éviter combinaisons à risque, adapter doses, documenter et réévaluer.

**▲ Règle générale :** L'association de tout hypnotique avec l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (opioïdes, antihistaminiques) majore les risques de sédation et d'accidents.

Classe	Métabolisme (CYP)	SNC & Alcool	Populations à Risque
 <b>DORA</b> Daridorexant, Lemborexant	Contre-indication avec inhibiteurs forts (ex: antifongiques azolés) et inducteurs forts.	Pas de dépression respiratoire majeure, mais somnolence accrue avec alcool.	Profil de sécurité acceptable chez >65 ans et BPCO modéré. Ajuster si Insuffisance Hépatique.
 <b>Z-Drugs</b> Zolpidem, Zopiclone	Moins sensibles que les DORA, mais métabolisme réduit par inhibiteurs (ex: kétoconazole).	Risque élevé de parasomnies, amnésie et confusion si associé à l'alcool.	Risque de chutes et délirium (Critères de Beers). Ajuster dose femme/sujet âgé.
 <b>Benzodiazépines</b> Témazépam, Lorazépam...	Témazépam/Lorazépam : Glucuroconjugaison (pas d'interaction CYP). Triazolam : CYP3A4.	<b>DANGER :</b> Dépression respiratoire fatale potentielle avec opioïdes.	Apnée du sommeil, BPCO sévère, Sujet âgé (chutes, cognitif).
 <b>Doxépine</b> Faible dose (3-6 mg)	Attention aux métaboliseurs lents ou inhibiteurs (ex: fluoxétine).	Effet sédatif additif. Moins de risque respiratoire.	Rétention urinaire (HBP), Glaucome. Risque confusionnel modéré.
 <b>Mélatonine LP</b> Agoniste MT1/MT2	Augmentation forte des taux avec Fluvoxamine ou Ciprofloxacine. Tabac diminue l'effet.	Somnolence possible. Peu d'interaction sévère.	Option de choix pour >55 ans. Peu de contre-indications.



Le daridorexant est principalement métabolisé par le cytochrome **CYP3A4**. L'administration concomitante de médicaments affectant cette enzyme modifie significativement son exposition plasmatique.



### Inhibiteurs PUISSANTS du CYP3A4

**Antifongiques** : Itraconazole, Kétoconazole, Voriconazole

**Antibiotiques** : Clarithromycine, Télithromycine

**Antiviraux** : Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir

Usage Contre-Indiqué



### Inducteurs PUISSANTS du CYP3A4

**Antibiotiques** : Rifampicine

**Antiépileptiques** : Carbamazépine, Phénytoïne

**Plantes** : Millepertuis (St. John's Wort)

**Autres** : Mitotane

Usage Déconseillé (Perte d'efficacité)



### Inhibiteurs MODÉRÉS du CYP3A4

**Antibiotiques** : Érythromycine, Ciprofloxacine

**Cardio** : Diltiazem, Vérapamil

**Antifongiques** : Fluconazole

**Alimentaire** : Jus de pamplemousse

Dose Max 25 mg ou Éviter



### Dépresseurs du SNC & Alcool

**Alcool** : Éviter la consommation concomitante.

**Opiïdes, Benzodiazépines** : Risque d'effet additif sur la sédation et la performance psychomotrice.

**Antidépresseurs sédatifs**

Prudence & Surveillance Accrue

⚠ Le lemborexant est principalement métabolisé par le **CYP3A**. Les concentrations plasmatiques peuvent augmenter significativement avec les inhibiteurs (risque de somnolence) ou diminuer avec les inducteurs (perte d'efficacité).

## Inhibiteurs PUISSANTS du CYP3A

**Antifongiques** : Itraconazole  
**Antibiotiques** : Clarithromycine  
**Antiviraux** : Ritonavir, Indinavir

Éviter l'utilisation concomitante

## Inducteurs PUISSANTS du CYP3A

**Antibiotiques** : Rifampicine  
**Antiépileptiques** : Carbamazépine, Phénytoïne  
**Plantes** : Millepertuis (St. John's Wort)

Éviter (Risque d'inefficacité)

## Inhibiteurs MODÉRÉS du CYP3A

**Antibiotiques** : Érythromycine  
**Cardio** : Diltiazem, Vérapamil, amlodipine  
**Antifongiques** : Fluconazole  
**Alimentaire** : Jus de pamplemousse

Dose Max 5 mg (Dose minimale)

## Dépresseurs du SNC & Alcool

**Alcool** : Éviter la consommation concomitante.  
**Opiïdes, Benzodiazépines** : Risque d'effet additif sur la sédation, l'ataxie et la dépression respiratoire.

Prudence & Surveillance Accrue

**i** L'additivité pharmacodynamique sur le SNC est la cause principale de morbidité iatrogène avec les benzodiazépines.

## **Additivité : Opioides & Alcool**

Risque vital de dépression respiratoire, coma et décès. L'association BZD + Opioides nécessite la dose minimale efficace et une surveillance accrue.

**Surveillance Accrue / Dose Minimale**

## **Substrats du CYP3A4**

**Molécules** : Triazolam, Midazolam, Alprazolam.  
Contre-indication avec inhibiteurs forts (azolés, IP) qui augmentent massivement l'exposition plasmatique.

**Contre-indication (Inhibiteurs Forts)**

## **Métabolisme par Conjugaison (Sûr)**

**Molécules** : Témazépam, Oxazépam, Lorazépam.  
Pas de métabolisme CYP. Moins d'interactions : à privilégier chez l'insuffisant hépatique ou le patient polymédiqué.

**Option Privilégiée**

## **Effets Dépresseurs Cumulatifs**

Majoration de la sédation avec antihistaminiques, antipsychotiques ou anticonvulsivants.  
Risque majeur de chutes et fractures chez le sujet âgé.

**Prudence (Sujet Âgé)**

## 4 Règles d'Or Cliniques



### Vérifier le statut CYP3A4

01

Pour tout DORA (Daridorexant, Lemborexant) et certaines BZD (Triazolam, Midazolam). L'inhibition peut augmenter l'exposition de >400% (risque de sédation majeure).



### Risque cumulatif SNC (Alcool/Opioides)

02

Éviter formellement l'association avec l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC (opioïdes, antihistaminiques). Risque d'additivité et de dépression respiratoire.



### Sujet Âgé (≥ 65 ans)

03

Éviter systématiquement les BZD et Z-drugs (Risque de chutes, confusion, dépendance). Privilégier : TCC-I > DORA > Mélatonine LP > Doxépine.



### Plan de Déprescription

04

Documenter la durée prévue dès l'initiation (max 4 semaines pour BZD/Z-drugs). Réévaluer systématiquement l'efficacité et les effets indésirables à 1-2 semaines.

## Aide-Mémoire Interactions (CYP3A4)

### Inhibiteurs Forts

CONTRE-INDIQUÉS

Clarithromycine Itraconazole Kétoconazole Ritonavir  
Télithromycine

### Inhibiteurs Modérés

RÉDUIRE LA DOSE / PRUDENCE

Érythromycine Diltiazem Verapamil Fluconazole  
Jus de Pamplemousse

### Inducteurs Forts

PERTE D'EFFICACITÉ

Rifampine Carbamazépine Phénytoïne  
Millepertuis (St. John's Wort) Phénobarbital

\*Liste non exhaustive. Toujours consulter le pharmacien ou une base de données d'interactions (ex: Lexicomp, Epocrates).