



# Les thérapeutiques du sommeil

**Dr Loïc FLORION**

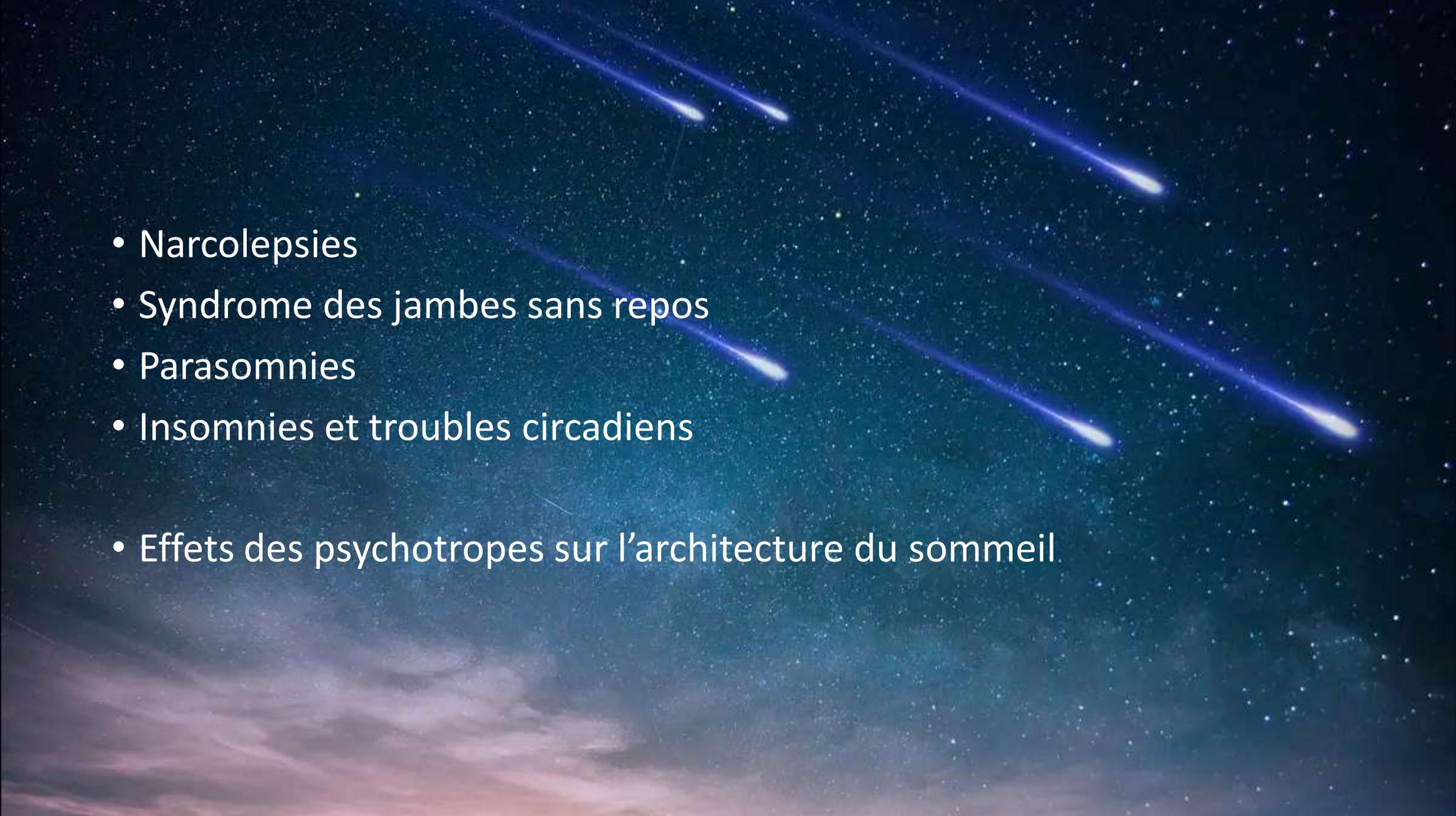
Psychiatre-Médecin du Sommeil

CHRU Nancy

Centre de Médecine et de Recherche sur le Sommeil, service de Neurologie

Centre Psychothérapique de Nancy



- 
- Narcolepsies
  - Syndrome des jambes sans repos
  - Parasomnies
  - Insomnies et troubles circadiens
  
  - Effets des psychotropes sur l'architecture du sommeil



# I - Le traitement de la narcolepsie

# Le traitement de la narcolepsie

- Hygiène de vie:
  - siestes programmées
  - hygiène alimentaire
  - activité physique diurne
  - sommeil de nuit plus structuré



# Le traitement de la narcolepsie

- 1<sup>ère</sup> intention:
  - MODIODAL – Modafinil: 100 à 600 mg / jour (1 à 3 prises, matin-midi-16h)
    - Mécanisme: Eveillant, pas de dépendance ni tolérance
      - Blocage recapture NA et Dopamine
    - Précautions: interdit chez sportif de haut niveau, ne pas donner chez la femme en âge de procréer sauf si contraception mécanique
    - Pharmacocinétique:  $\frac{1}{2}$  vie de 15h, pic à 3h, métabolisme par le foie
    - Bilan pré-thérapeutique: ECG, Poids, TA, FC
    - Ell: céphalées, insomnies, tachycardie, nausées, inducteur enzymatique (ne pas associer à ritaline)
    - Introduction:  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$  -0 pendant 1 semaine puis  $\nearrow$  de  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$  -0 / sem jusqu'à un premier pallier de 1,5 -1,5-0 (prescription sur ordonnance de médicament d'exception, renouvellement 1x/an par le Somnologue).
    - Suivi: Si somnolence en fin de journée, possibilité d'ajouter une prise à 16h

# Le traitement de la narcolepsie

- 1<sup>ère</sup> intention:
  - WAKIX – Pitolisant: de 4,5 à 36mg par jour (1 prise le matin)
    - Mécanisme: Eveillant, marche un peu sur les cataplexies, pro-histaminergique H3
    - Cinétique: ½ vie longue (10-12h)
    - Précautions: Très bien toléré, inducteur enzymatique (attention pilule), association possible avec Modiodal/Ritaline/Xyrem
    - EII: Céphalées, digestif, vertiges, irritabilité, allongement du QT, tachycardie
    - Introduction:
      - Wakix 4,5mg 2-0-0 pendant 7 jours
      - Puis 18mg 1-0-0 pendant 7 jours
      - Puis 36mg 1-0-0
      - Possible de s'arrêter à n'importe quel pallier voire même de revenir à 4,5mg/j
      - Prescription 1x/an par le Somnologue

Alternative:

SOLRIAMFETOL (sunosi):

- Effet « modafinil LP », agoniste NA
- 1 prise le matin
- 37,5mg, 75mg, 150mg
  
- Effets II: pics tensionnels, HTA, irritabilité, CI si cardiopathie ischémique récente
  
- Initiation somnologue et RO annuel

# Le traitement de la narcolepsie

- 2<sup>ème</sup> intention:
  - RITALINE/CONCERTA/QUAZYM – Methylphenidate: de 10 à 60 mg par jour (2 ou 3 prises)
    - Mécanisme: Eveillant, blocage recapture de la dopamine /noradrénaline, sérotonine
    - Précautions: interdit chez sportif de haut niveau
    - Cinétique:  $\frac{1}{2}$  vie de 4h, pic à 2h, existe en LP (matin-midi)
    - Bilan pré-thérapeutique: ECG avant, FC, TA, poids
    - Ell: céphalées, insomnies, N-V, anxiété, tachycardie, syndrome paranoïde, TOC, tremblement d'attitude, perte de poids
    - Introduction: Sur ordonnance sécurisée, maximum pour 28 jours, 1x/an par le Somnologue
      - $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$  -0 pendant 1 semaine
      - Puis  $\nearrow$  de  $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$  -0 / sem jusqu'à un premier pallier de 1,5 -1,5-0
      - Puis réévaluation

# Le traitement de la narcolepsie

- 3<sup>ème</sup> intention:
  - XYREM– Oxybate de sodium: de 4,5 à 9 g par jour
    - Mécanisme: Améliore les nuits, agonistes GABA B et GHB
    - Précautions: éliminer SAHOS avant, ne pas prescrire si enfant en bas âge ou nécessité de se lever la nuit, dossier patient à remplir au moment de la prescription
    - Bilan pré-thérapeutique: Aucun
    - EII: vertiges, N-V, SDE, énurésie, parasomnies, tb de l'attention, dépression
    - Introduction: ordonnance sécurisée, prescription annuelle par somnologue, possible renouvellement par MT, rétrocession hospitalière
      - 2,25g au coucher et 2,25g 2 à 4h plus tard (préparer la dose avant de dormir et mettre un réveil)
      - Puis ↗ de 0,75g/dose tous les 15 jours
      - Maximum 9g/jour soit 4,5g/dose
  - Autres rarement prescrits: TERONAC- Mazindol, DEXEDRINE - Dexamphétamine

# Le traitement de la narcolepsie

- Traitements de la cataplexie:
  - XYREM
  - EFFEXOR - Venlafaxine (pas d'AMM) : attention effet rebond
- Mauvais sommeil de nuit:
  - XYREM
  - Zolpidem, Zopiclone, Rivotril



## II - Le syndrome des jambes sans repos

# Le syndrome des jambes sans repos

- Eliminer un carence en fer
  - Si Ferritine < 75mg/L → supplémentation martiale pendant 3 mois et réévaluation
- 1<sup>ère</sup> intention = Agonistes dopaminergiques
  - SIFROL 0,18mg – PRAMIPEXOLE -
    - Bien expliquer les effets secondaires (TCI +++, signes digestifs, vertiges, hypotension)
    - Introduction:
      - ½ comprimé 30min avant le début des symptômes
      - Puis 1 comprimé, une semaine plus tard
      - Puis 1,5 comprimé, une semaine plus tard, puis réévaluer
      - Maximum: 3 comprimés/jr
      - Attention au syndrome d'augmentation

# Le syndrome des jambes sans repos

- 1<sup>ère</sup> intention = Agonistes dopaminergiques
  - ADARTREL 0,25mg – ROPINIROLE -
    - Introduction:
      - 0,25mg pendant 2 jours
      - Puis 0,5mg pendant 7 jours
      - Puis 1mg pendant 7 jours
      - Puis 1,5mg pendant 7 jours
      - Puis 2mg (maximum)

# Le syndrome des jambes sans repos

- 1<sup>ère</sup> intention = Agonistes dopaminergiques
  - NEUPRO patch – ROTIGOTINE-
    - Introduction:
      - ½ patch de 2mg pendant 10 jours
      - Puis 1 patch de 2mg pendant 10 jours
      - Puis 1,5 patch de 2mg pendant 10 jours
      - Puis 1 patch de 4mg (maximum)

# Le syndrome des jambes sans repos

- 2<sup>ème</sup> intention = Alpha 2 delta ligands
  - NEURONTIN – GABAPENTINE –
    - Introduction:
      - 100mg à prendre 30min avant le début des symptômes
      - Puis 7 jours plus tard, 200mg
      - Puis 7 jours plus tard, 300mg, puis réévaluer
      - Maximum 1200mg
  - LYRICA – PREGABALIN –
    - Introduction:
      - 50mg à prendre 30 min avant le début des symptômes
      - Puis 100mg au bout de 7 jours
      - Puis 150mg au bout de 7 jours, puis réévaluer
      - Maximum 300mg
- RIVOTRIL
  - De manière ponctuelle, commencer à 3-4 gouttes

# Le syndrome des jambes sans repos

- 2<sup>ème</sup> intention = Dérivés codéinés / opiacés
  - PARACETAMOL CODEINE
    - A donner de manière ponctuelle (long voyage en avion, réunion importante)
- Ne pas oublier de réévaluer l'efficacité +++
  - Si perte d'efficacité:
    - S'assurer du bon diagnostic
    - Chercher la iatrogénie
    - Refaire une ferritinémie
    - Penser au syndrome d'augmentation
    - Revoir l'horaire de la prise (les symptômes peuvent arriver de plus en plus tôt dans la journée, il faut donc avancer la prise du ttt voir passer sur du NEUPRO qui est LP)

A night sky with a meteor shower and a nebula. The sky is dark blue and black, filled with numerous small white stars. Several bright, white and blue streaks representing meteors are visible, moving across the sky from the top left towards the bottom right. At the bottom of the image, there is a soft, pinkish-purple nebula or aurora-like glow.

### III- Les parasomnies

# Les parasomnies

- Mesures de protection
  - Pas de lit superposé, pas de lit sur mezzanine, fermer les volets, portes et fenêtres fermées à clef, pas d'objet lourd ou contondant, gaz fermé, dormir en pyjama...
  - Eviter les dettes de sommeil, l'alcool, la drogue, éviter le sport le soir
- Ne traiter que s'il y a un caractère dangereux:
  - Sleep driving
  - Sexsomnies
  - Risque de traumatisme (défenestration etc.)
- Réveil programmé

# Les parasomnies

- Les traitements: A prendre 30 min avant le coucher
  - RIVOTRIL (efficacité 85%), quelques gouttes peuvent suffire
    - éliminer SAOS
    - Ordonnance sécurisée
  - PAROXETINE 20 à 40 mg
  - GABAPENTINE 100 à 400mg
  - TEGRETOL 200 à 400mg
  - EPITOMAX 25 à 100mg
  - Association Paroxetine et Rivotril à privilégier pour les sexsomnies



# IV- Les TCSP

# Les TCSP

- Ne traiter que s'il y a un caractère dangereux:
  - Violence
  - Comportements risqués
- Chercher la iatrogénie: ISRS majorent les TCSP
- Les traitements: A prendre 30 min avant le coucher
  - RIVOTRIL: quelques gouttes peuvent suffire (5 à 20 gouttes généralement)
  - MELATONINE 6 à 10mg en libération immédiate +/- asso à CIRCADIN LP



# V- Les troubles respiratoires

# Place des traitements éveillants

- Ozawade (pitolisant)
  - Sunosi (Solriamfetol)
- 
- Persistance d'une SDE résiduelle sous PPC
  - Exclusion autre étiologie à la somnolence
  - Observance et efficacité PPC optimale

A night sky with a blue aurora borealis and several bright blue meteor streaks. The text "VI- L'insomnie" is centered in white.

# VI- L'insomnie

# L'insomnie

- Insomnie occasionnelle et brève de moins d'un mois

- Possibilité de traiter par:

- STILNOX – ZOLPIDEM 10 mg

- Demi vie très courte, pas de symptômes résiduels au matin
      - Attention au sleep driving
      - Surtout pour les troubles de l'endormissement

- IMOVANE – ZOPICLONE 3,75 et 7,5mg

- Demi vie courte, rares symptômes résiduels
      - Plutôt pour les troubles du maintien du sommeil

- DONORMYL 15mg (anti-histaminique)

- MIANSERINE de 30 à 90mg le soir

- A privilégier dans les insomnies associés à un syndrome dépressif caractérisé

→ Traitement à prendre 30 min avant le coucher, prescription maximale d'un mois

# L'insomnie

- Insomnie chronique
  - Traitement de choix = Thérapie cognitivo-comportementale appliquée à l'insomnie (TCC-i)
    - Contrôle du stimulus
    - Restriction de sommeil
  - Pharmacothérapie en cas d'échec
    - Mélatonine (PA)
    - Hypnotiques (balance bénéfice risque)
    - Daridorexant (cf)
    - Mianserine/mirtazapine (hors AMM, balance bénéfice risque)
    - Théralène, NL: absence d'indication, hors AMM

## The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023

Dieter Riemann<sup>1,2</sup> | Colin A. Espie<sup>3</sup> | Ellemarije Altena<sup>4</sup> |  
 Erna Sif Arnardottir<sup>5,6</sup> | Chiara Baglioni<sup>7</sup> | Claudio L. A. Bassetti<sup>8</sup> |  
 Celyne Bastien<sup>9</sup> | Natalija Berzina<sup>10</sup> | Bjørn Bjorvatn<sup>11</sup> | Dimitris Dikeos<sup>12</sup> |  
 Leja Dolenc Groselj<sup>13</sup> | Jason G. Ellis<sup>14</sup> | Diego Garcia-Borreguero<sup>15</sup> |  
 Pierre A. Geoffroy<sup>16</sup> | Michaela Gjerstad<sup>17</sup> | Marta Gonçalves<sup>18</sup> |  
 Elisabeth Hertenstein<sup>19</sup> | Kerstin Hoedlmoser<sup>20</sup> | Tuulikki Hion<sup>21</sup> |  
 Brigitte Holzinger<sup>22</sup> | Karolina Janku<sup>23</sup> | Markus Jansson-Fröjmark<sup>24,25</sup> |  
 Heili Järnefelt<sup>26</sup> | Susanna Jernelöv<sup>24,25</sup> | Poul Jørgen Jennum<sup>27</sup> |  
 Samson Khachatryan<sup>28</sup> | Lukas Krone<sup>3,8,19</sup> | Simon D. Kyle<sup>3</sup> |  
 Jaap Lancee<sup>29</sup> | Damien Leger<sup>30</sup> | Adrian Lupusor<sup>31</sup> |  
 Daniel Rulvo Marques<sup>32,33</sup> | Christoph Nissen<sup>34</sup> | Laura Palagini<sup>35</sup> |  
 Tiina Paunio<sup>36</sup> | Lampros Perogamvros<sup>34</sup> | Dirk Pevernagie<sup>37</sup> |  
 Manuel Schabus<sup>20</sup> | Tamar Shochat<sup>38</sup> | Andras Szentkiralyi<sup>39</sup> |  
 Eus Van Someren<sup>40,41</sup> | Annemieke van Straten<sup>42</sup> | Adam Wichniak<sup>43</sup> |  
 Johan Verbraecken<sup>44</sup> | Kai Spiegelhalter<sup>1</sup>

- Première intention:  
Hygiène du sommeil et des rythmes
- Deuxième intention:  
TCC-i bien conduite
- Troisième intention  
Prescription possible

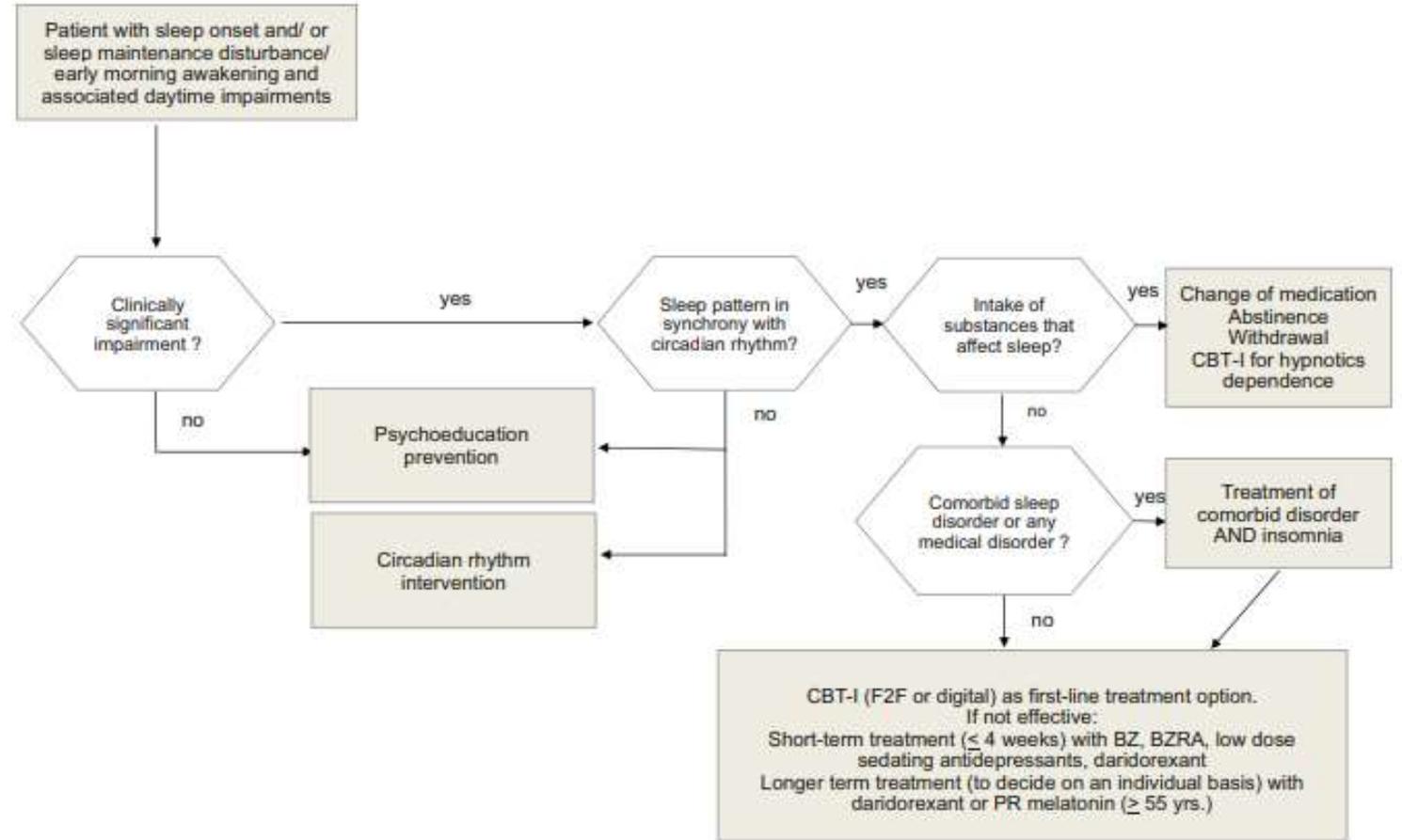
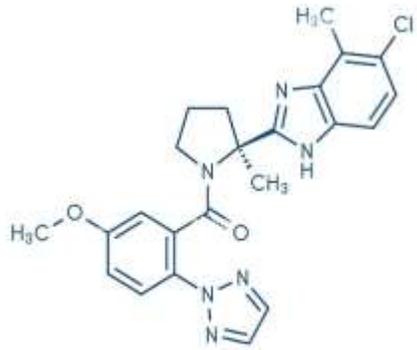


FIGURE 1 Clinical algorithm. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)]

# Focus Daridorexant

AMM 2023

Mise sur le marché mars 2024



daridorexant





Daridorexant: double antagoniste des récepteurs à orexine (DORA)

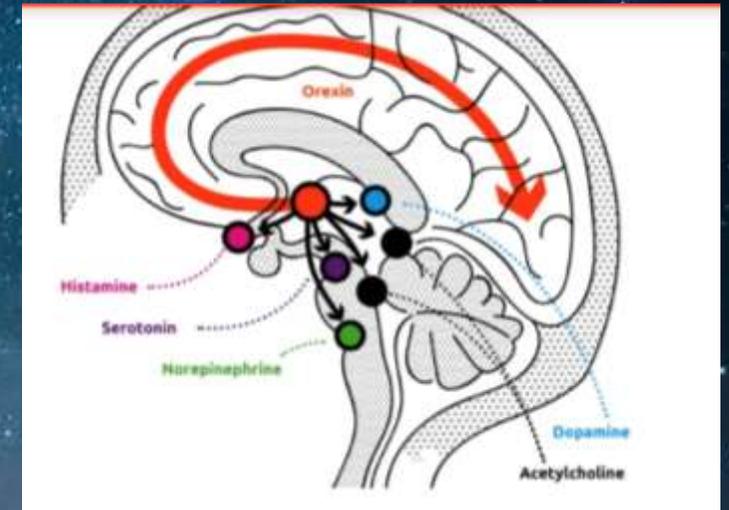
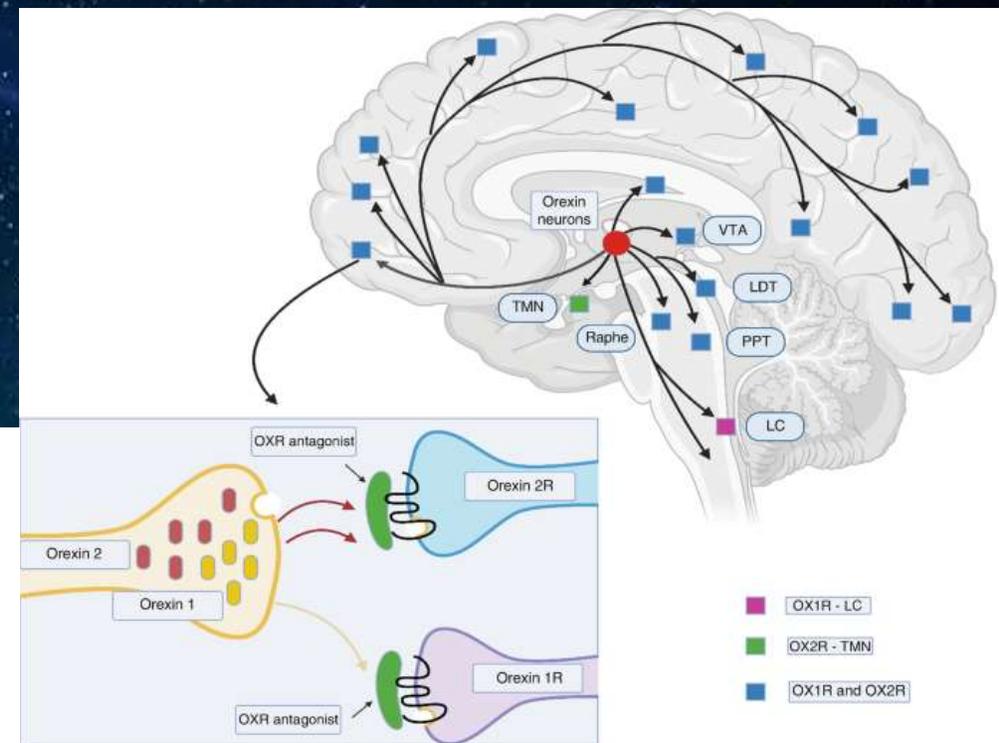


- Pas d'induction de sommeil GABAergique en inhibant largement l'activité cérébrale (hypnotiques connus: Benzodiazépines, Z- drugs)
- Blocage sélectif des récepteurs de l'orexine (« anti éveil »).
- Seule molécule de cette classe en France

Aux USA/Canada++, Japon, autres molécules disponibles (Suvorexant, Filorexant, Lemborexant, parfois antagoniste uniquement ORX2R Seltorexant)

# Le système à orexine (=hypocrétine)

- Deux isophormes, Orexine A et B synthétisées par les neurones situés dans l'hypothalamus latéral et dorsal qui se lient à des récepteurs couplée aux protéines G **OX1R** et **OX2R**.
- Modulation du cycle veille sommeil, contribution au maintien de l'éveil. L'orexine projette sur les systèmes monoaminergiques et la voie de l'histamine avec régulation de l'état d'éveil favorisant la synchronisation circadienne.
- Autres fonctions: régulation thymique, du stress, circuit de la récompense, alimentation et cognition
- Principale cible connue en physiopathologie : la Narcolepsie-cataplexie de type I (agonistes à orexine en cours d'étude)
- Piste thérapeutique récente dans l'insomnie chronique



# Indication

- Insomnie chronique (critères ICSD-3), invalidante avec retentissement diurne important
  - ✓ Critères cliniques peu restrictifs
  - ✓ Prescription ouverte à tout médecin

...en suivant les recommandations (?)



REVIEW ARTICLE | Open Access |

## The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023

Dieter Riemann Colin A. Espie, Ellemarije Altena, Erna Sif Arnardottir, Chiara Baglioni, Claudio L. A. Bassetti, Celyne Bastien, Natalija Berzina, Björn Bjorvatn ... [See all authors](#)

First published: 28 November 2023 | <https://doi.org/10.1111/jsr.14035> | Citations: 2

### AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

daridorexant

## QUVIVIQ 25 mg et 50 mg,

Comprimé pelliculé

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

- Insomnie chronique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

### Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement « chez l'adulte pour le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée »**

|   |   |
|---|---|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>        | QUVIVIQ (daridorexant) 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé, est un traitement de seconde intention chez l'adulte, dans le traitement de l'insomnie caractérisée par des symptômes présents depuis au moins 3 mois et avec un impact significatif sur le fonctionnement pendant la journée.<br><br>La Commission rappelle qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux indiqué dans l'insomnie chronique. |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <b>MODERE</b>   |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.  |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <b>ASMR mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.</b><br>Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"><li>- de la démonstration d'une supériorité <i>versus</i> placebo après 12 semaines de traitement du daridorexant 25 mg (N=2 études) et du daridorexant 50 mg (N=1 étude), avec une faible quantité d'effet sur :<ul style="list-style-type: none"><li>• les paramètres du sommeil objectifs, de l'ordre de -5 à -25 minutes <i>versus</i> placebo selon les doses, sur le temps d'éveil intra-sommeil (-10,3 à</li></ul></li></ul>   |

A night sky with a blue aurora borealis and several bright blue meteor streaks. The text "VII- Troubles circadiens" is overlaid in white.

# VII- Troubles circadiens

- 
- Place uniquement de la mélatonine dans le syndrome de retard de phase (sera abordé cet AM)

# Psychotropes et sommeil

- Antidépresseurs
- Hypnotiques et BZD
- Antipsychotiques et NL sédatifs
- Thymorégulateurs

# Antidépresseurs

- **ISRS, ISRSNA**

- Les monamines (5HT-NA) inhibent le SP, déficit en monamines dans la dépression
- **Effet inhibiteur du SP**
- Peu d'effet sur le SL
- IRSNA éveillant: Venlafaxine, Duloxétine

- **Tricycliques**

- Effet sédatif du Laroxyl<sup>®</sup>, légère augmentation du SL
- Idem inhibe le SP

- **Antagonistes alpha-2: Miansérine, Mirtazapine (AD « atypiques »)**

- Effet comparable sur la sérotonine, inhibition récepteurs 5HT<sub>2A</sub>: majoration transmission dopaminergique, action aussi sur récepteurs histaminiques: effet sédatif
- Inducteur sommeil, augmentation SL (mirtazapine++), faible inhibition voir pas d'effet sur SP

# Hypnotiques et BZD

- **Benzodiazépines:**
- Action GABAergique favorisant l'apparition du sommeil
- Effets à long terme:
  - Augmente la quantité de sommeil lent N2
  - Inhibition transitoire du SP
  - Baisse du SL (N3)
- **Z-drugs (Zolpidem et Zopiclone)**
- Action GABAergique
- Peu de modification de l'architecture du sommeil
- Efficacité dans l'insomnie d'endormissement transitoire (<1 mois)
- **Pas d'intérêt dans l'insomnie chronique**
- **Risque de dépendance+++**

# Antipsychotiques

- AP « classiques » (Tercian<sup>®</sup>, Haldol<sup>®</sup> ...)
  - Initiation sommeil, raccourcissement LE, augmentation TTS, efficacité de sommeil
  - N3 et SP peu ou pas influencés
- AP atypiques
  - Effets très variables
  - Risperidone, olanzapine, quétiapine: raccourcissement LE, effet sédatif initial
  - Augmentation SL pour risperidone et olanzapine
  - Diminution SP pour quétiapine et olanzapine

# Thymorégulateurs

- Sels de lithium

- auraient un effet chronobiologique positif (études récentes)
- SDE++ si surdosage
- Effets sur architecture du sommeil?

- Anticonvulsifiants (Valproate, Lamotrigine, Carbamazépine )

- Principalement sédation induite : effet indésirable ou surdosage
- Architecture sommeil?



MERCI DE VOTRE ATTENTION