



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Les Troubles du Sommeil

Le point de vue du Pharmacologue

Dr François MONTASTRUC

Département de Pharmacologie clinique et médicale

Centre de Pharmacovigilance de Toulouse

CHU Toulouse

Pas de conflit d'intérêt



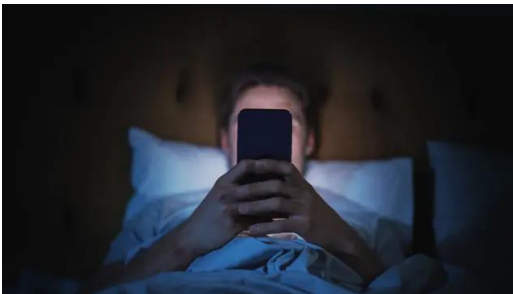
Des généralités

Les patients se plaignant d'insomnie décrivent

- Difficultés d'endormissement
- Éveils nocturnes fréquents ou prolongés
- Eveils matinaux précoces
- Sommeil « non réparateur »

Facteurs de survenue

Environnementaux – Psychiques - Physiques



Les médicaments !!!!



« Et si c'était le médicament ? »

Un reflexe devant un symptôme

OUI ou NON ou Je ne sais pas?



Oui



Non



Je sais pas

Parmi les médicaments suivants le(s)quel(s) est(sont) susceptible(s) de déterminer ou d'aggraver des troubles du sommeil ?

- A. Methylphénidate RITALINE°
- B. Béclometasone BECOTIDE°
- C. Bisoprolol CARDENSIEL°
- D. Venlafaxine EFFEXOR°
- E. Zopiclone IMOVANE°



« Et si c'était le médicament ? »

Un reflexe devant un symptôme

Médicaments qui causent ou aggravent des troubles du sommeil

Insomnies

- Méthylphenidate Ritaline°
- Médicaments sérotoninergiques
IRS fluoxétine Prozac°
- Antiparkinsoniens pramipexole
Sifrol°
- Corticoïdes
- Sympathomimétiques
 - Beta2 mimétiques Salmétérol
SERETIDE°
- Fluoroquinolones
- Antiépileptiques

Cauchemars

- Benzodiazépines et apparentés
- Opioïdes, dont tramadol
- Beta-bloquants : propranolol
- Hypotenseurs centraux :
clonidine
- Anticholinesterasiques :
donépézil Aricept°
- Efavirenz, mefloquine
- ...

RÉSEAU FRANÇAIS DES CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE

Des professionnels de santé à votre écoute

[Découvrez le RFCRPV](#)
[Actualités](#)
[Bulletins](#)


QUOI ?

- TOUT effets indésirables grave potentiellement lié au médicament
- Les effets indésirables notables

COMMENT ?

- Portail national de signalement:
https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

Appel de l'astreinte de pharmacovigilance

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables

[Se connecter](#)

Signaler un événement sanitaire indésirable

Merci de prendre le temps d'effectuer un signalement. Vous recevrez un email de confirmation à la fin.

Je suis un particulier

Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (maire, directeur d'école), une association d'usagers, ...

→

Je suis un professionnel de santé

Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Épae, DSI, RSSI, ...)

→

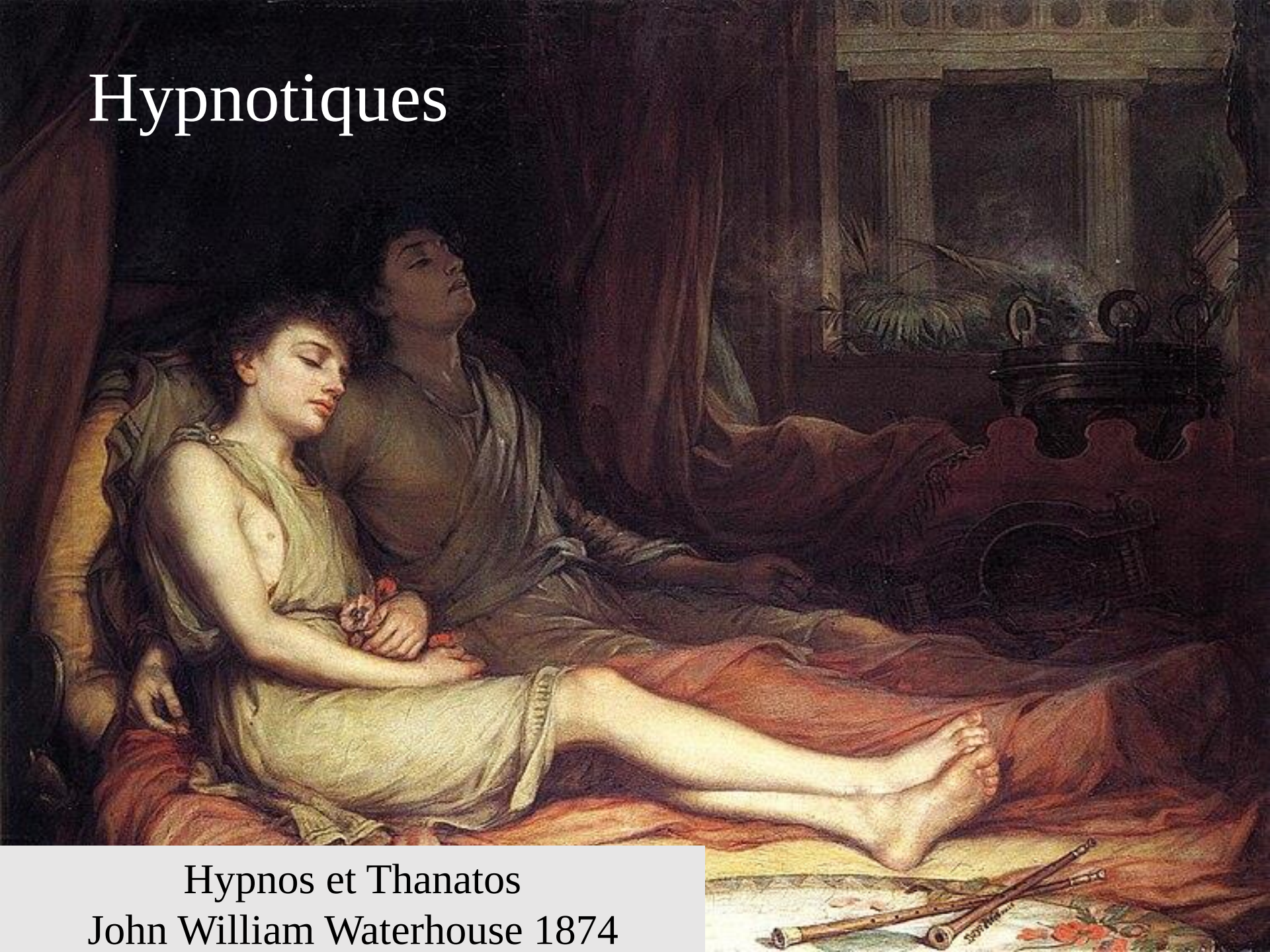
Je suis un autre professionnel

Vous êtes une entreprise ou un organisme exploitant fabricant, distributeur, importateur, mandataire, ou un professionnel de l'esthétique, ...

→

Si vous avez des difficultés à identifier votre profil, cliquez sur "Je suis un particulier".

Hypnotiques



Hypnos et Thanatos
John William Waterhouse 1874



Sommeil

Eveil

Système promoteur de l'éveil

Glutamate

Histamine

Sérotonine

Noradrénaline

Acétylcholine

Dopamine



Système promoteur du sommeil

GABA

Adénosine

Mélatonine

Rythme circadien

Système promoteur de l'éveil

Glutamate

Histamine

Sérotonine

Noradrénaline

Acétylcholine

Dopamine



Système promoteur du sommeil

Système promoteur de l'éveil

GABA

Adénosine

Mélatonine

Rythme circadien

Glutamate

Histamine

Sérotonine

Noradrénaline

Acétylcholine

Dopamine

Orexine



Système promoteur
du sommeil

Système promoteur
de l'éveil

Benzodiazépines
et apparentés

GABA

Adénosine

Mélatonine

Rythme circadien

Orexine

Glutamate

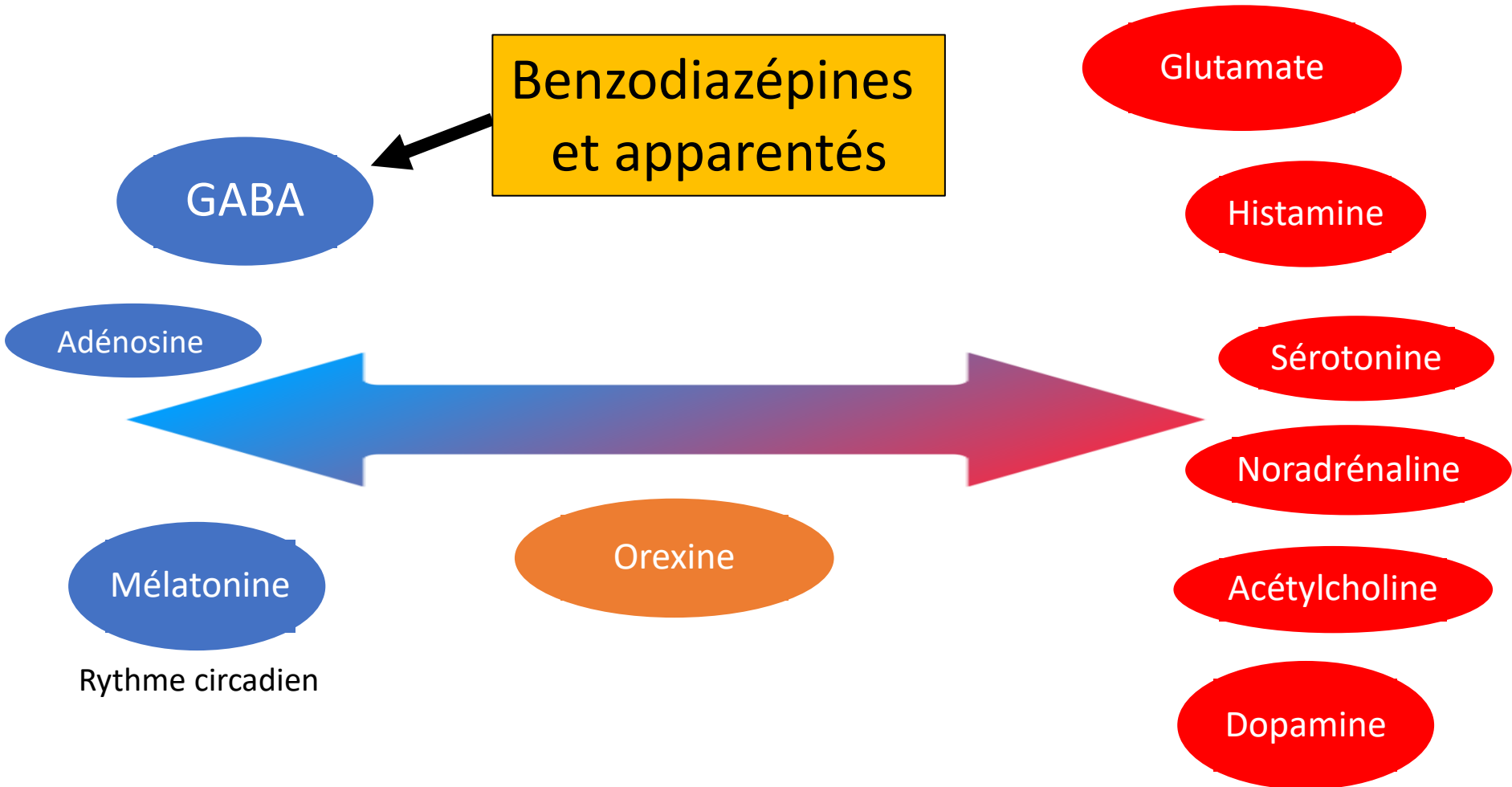
Histamine

Sérotonine

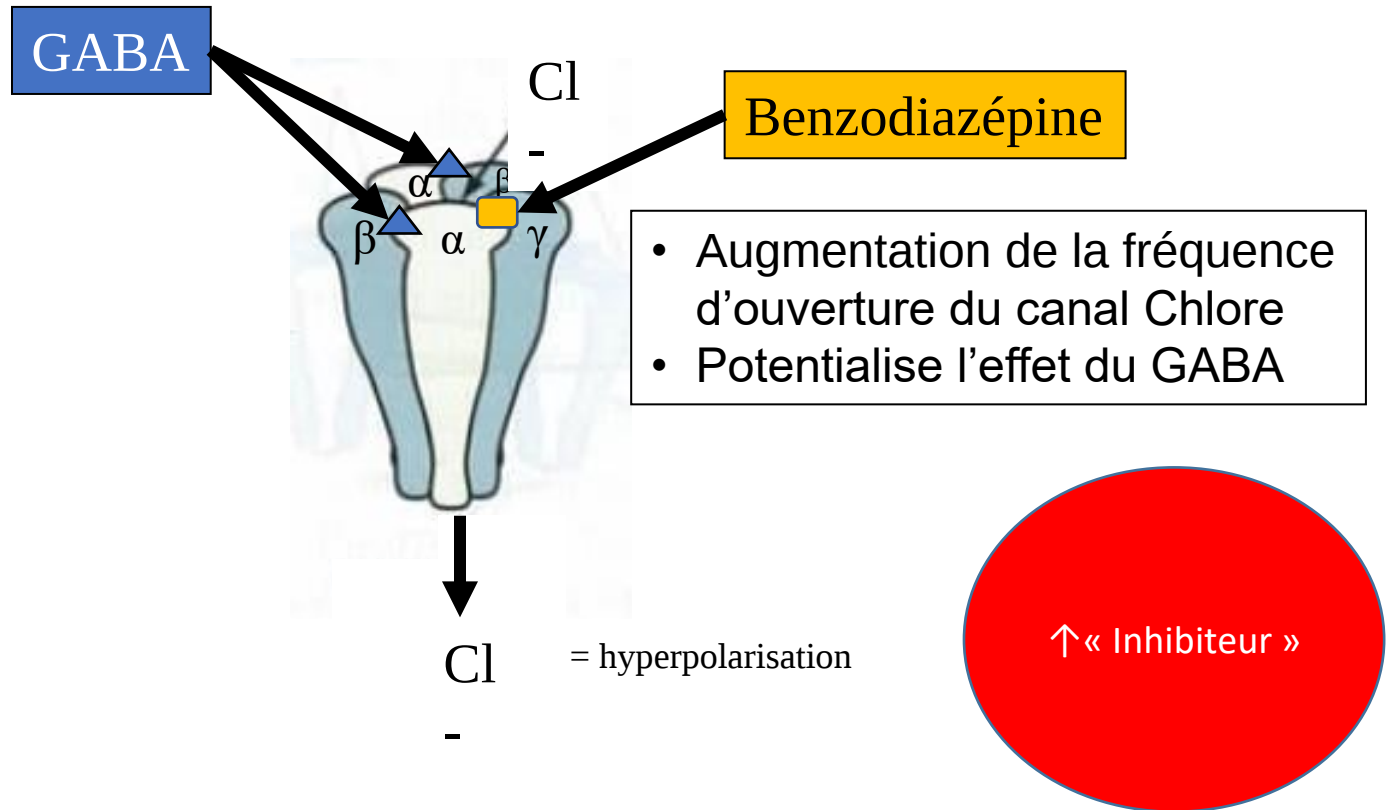
Noradrénaline

Acétylcholine

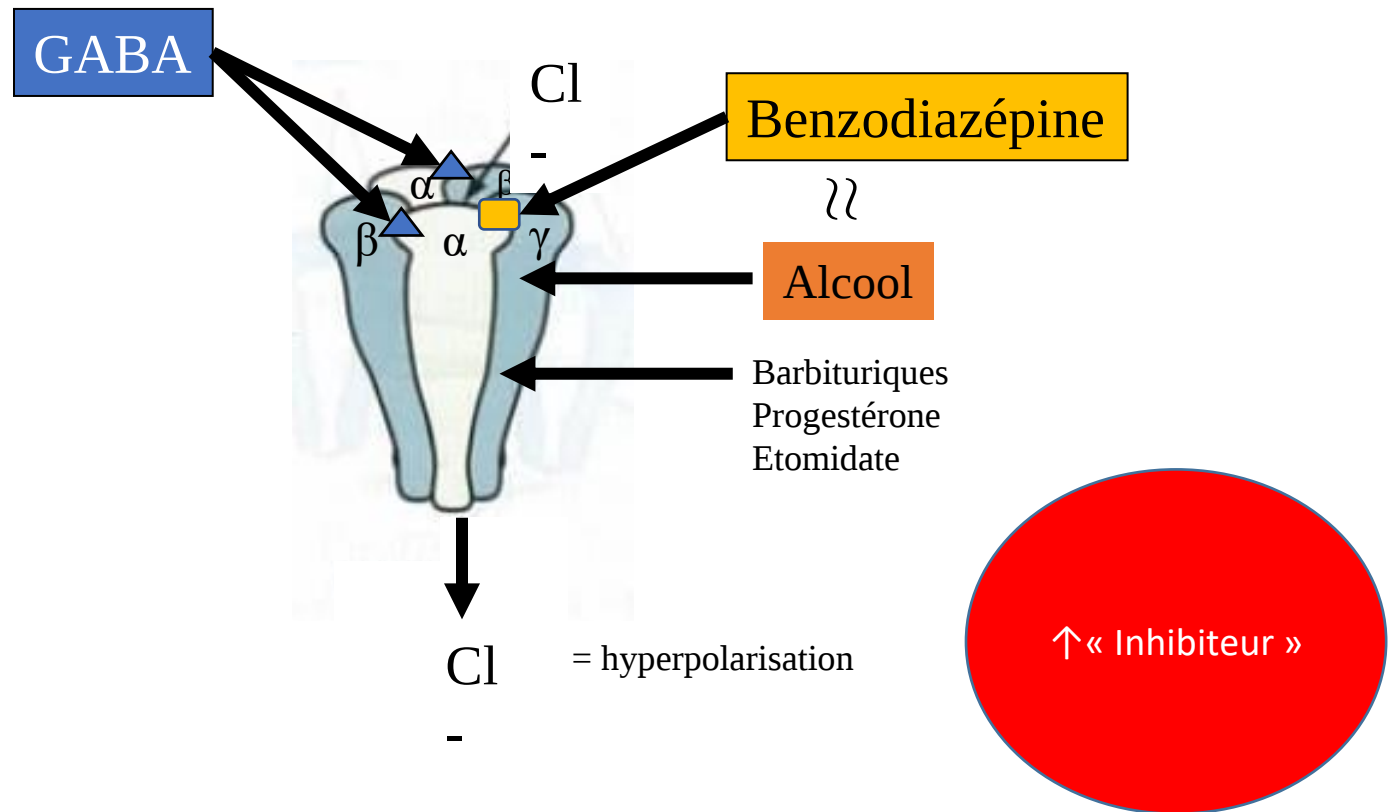
Dopamine



Mécanisme d'action des benzodiazépines



Mécanisme d'action des benzodiazépines

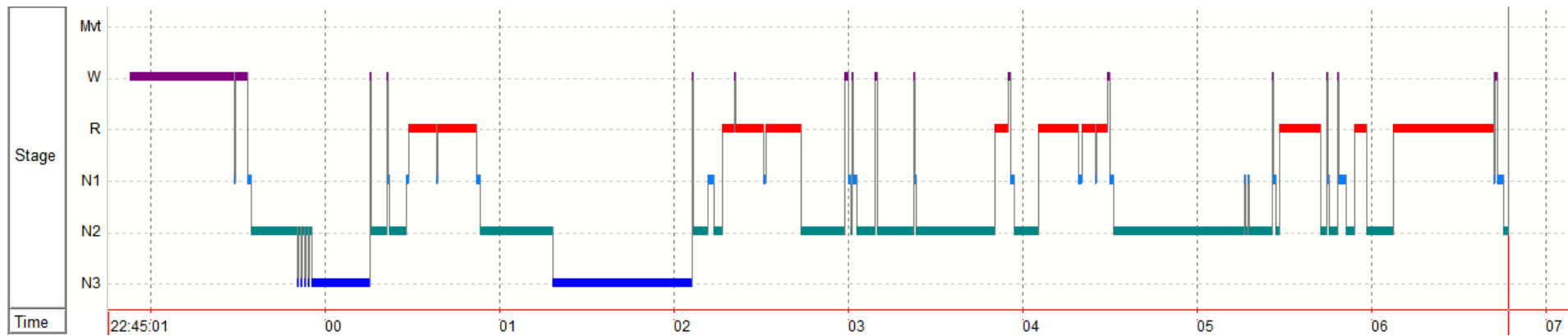


Effet Hypnotique

- BZD à court délai d'action et à demi-vie intermédiaire (effet pendant 8 heures)
 - ↓ **Latence d'endormissement**
 - ↑ **Durée du sommeil**
- Amélioration de la continuité du sommeil



GABA et promotion du Sommeil non paradoxal



↓ **sommeil paradoxal (R)**

↓ **sommeil N3**

↑ **sommeil N2**

Effet sédatifs

- Utilisation en anesthésie
 - Induction d'une anesthésie générale
 - Procédures invasives de brève durée
- Très brefs délai d'action et demi-vie
 - midazolam HYPNOVEL[°]
- **Intérêt dans les états d'agitation**



Effet Anxiolytique

- BZD à demi-vie longue et avec métabolites actifs à longue durée d'action
- **Effet symptomatique** $\Rightarrow$ traitement d'appoint
- Intérêt dans les anxiétés chroniques



Effet anticonvulsivant

- Etat de mal épileptique
- Convulsion fébriles chez le nourrisson
 - clonazépam RIVOTRIL ®
 - diazépam VALIUM ®



Effet Myorelaxant

- Interneurones GABAergiques spinaux et supraspinaux (récepteur GABA_A)
- intégration des informations motrices, sensibles et proprioceptives
- ~~tétrazépam MYOLASTAN®~~

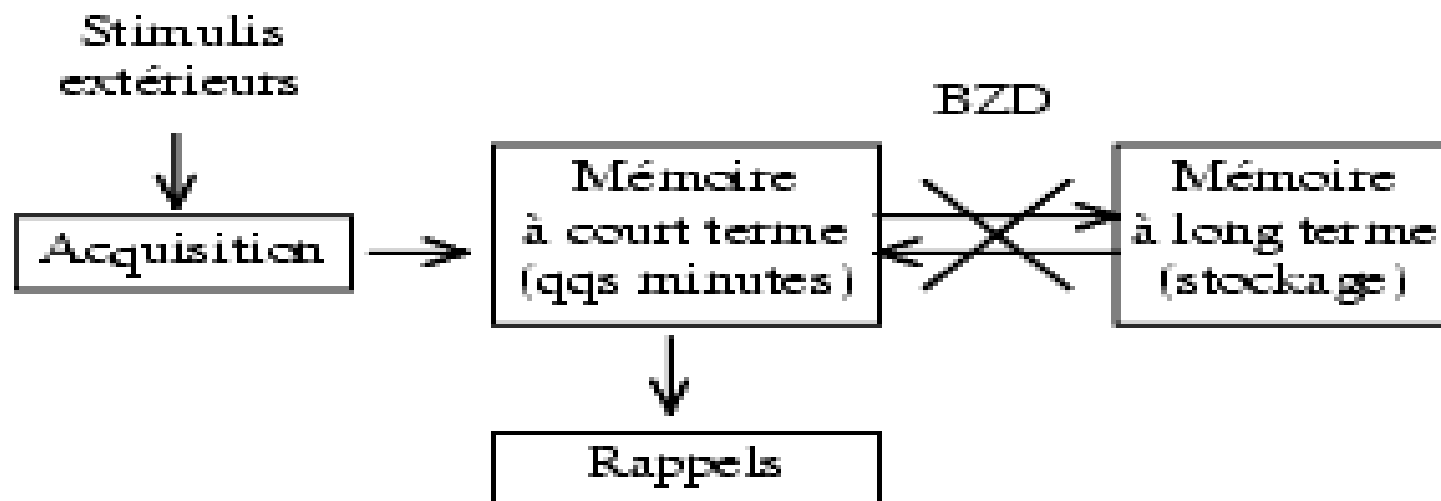


Syndrome de Lyell
Stevens-Johnson

Effet orexigène



Effet amnésiant



Viols de Mazan : un antiépileptique utilisé comme soumission chimique, ce que l'on sait sur le Rivotril

 Lecture 3 mins

Accueil • Faits divers

« le clonazépam (de la famille des benzodiazépines) est fréquemment employée dans les cas de soumission chimique pour ses propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques particulières : délai d'action rapide, accompagné d'une sédation et **d'une amnésie.** »

Effets indésirables

- Somnolences
- Troubles de la concentration



Effets indésirables



Chutes !



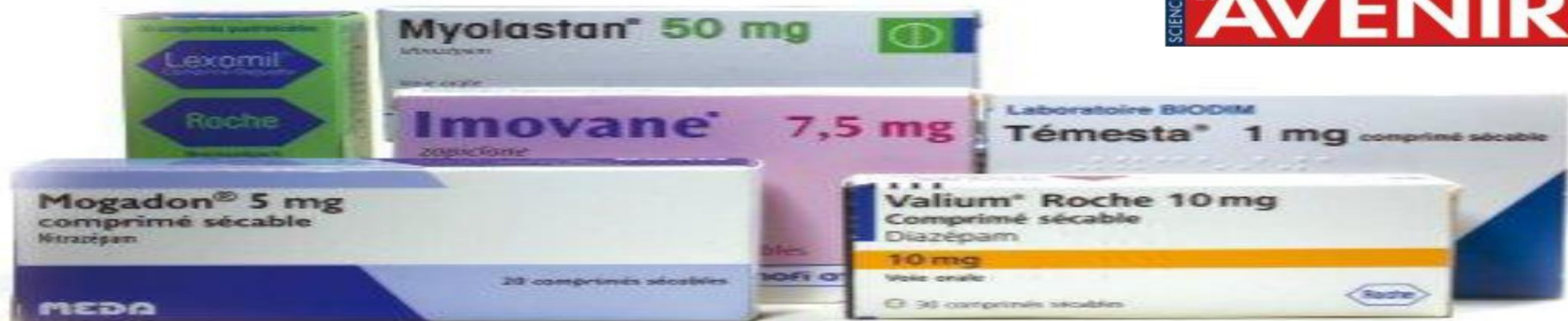
Réactions paradoxales



Syndrome amnesie-automatisme

↑ Mortalité





OCTOBRE 2011 - N° 776

EXCLUSIF

Valium, Lexomil, Temesta, Xanax...

CES MÉDICAMENTS QUI FAVORISENT ALZHEIMER

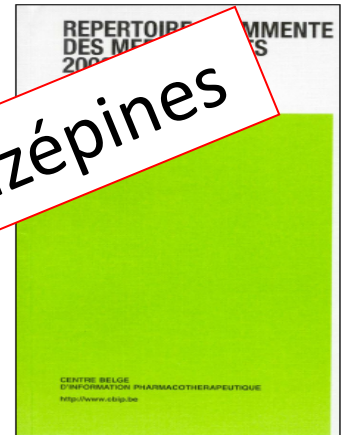
De 16 000 à 31 000 malades supplémentaires par an, estime le professeur Bégaud, auteur de l'étude épidémiologique dont nous révélons les premiers résultats. p.23

Pharmacodépendance

- Tolérance
- Syndrome de sevrage
- Effet rebond à l'arrêt

Équivalences du diazépam 10 mg (valeurs en mg).

alprazolam	0,5 - 1	loflazépate d'éthyle	1 - 3
bromazépam	4,5 - 9	loprazolam	0,5 - 2
brotizolam	0,25 - 0,5	lorazépam	2 - 6
clobazam	10 - 30	lormétazépam	2 - 6
clonazépam	2	midazolam	5 - 15
clorazépate	10 - 30	nitrazépam	5 - 10
clotiazépam	5 - 10	oxazépam	2,5 - 10
cloxazolam	1 - 2	prazépam	15 - 100
flunitrazépam	0,5 - 2	razépam	30 - 60
flurazépam	15	témazépam	15 - 60
kétazolam	15	tetrazépam	25 - 100
		triazolam	0,25 - 0,5



Répertoire commenté des médicaments 2003, CBIP

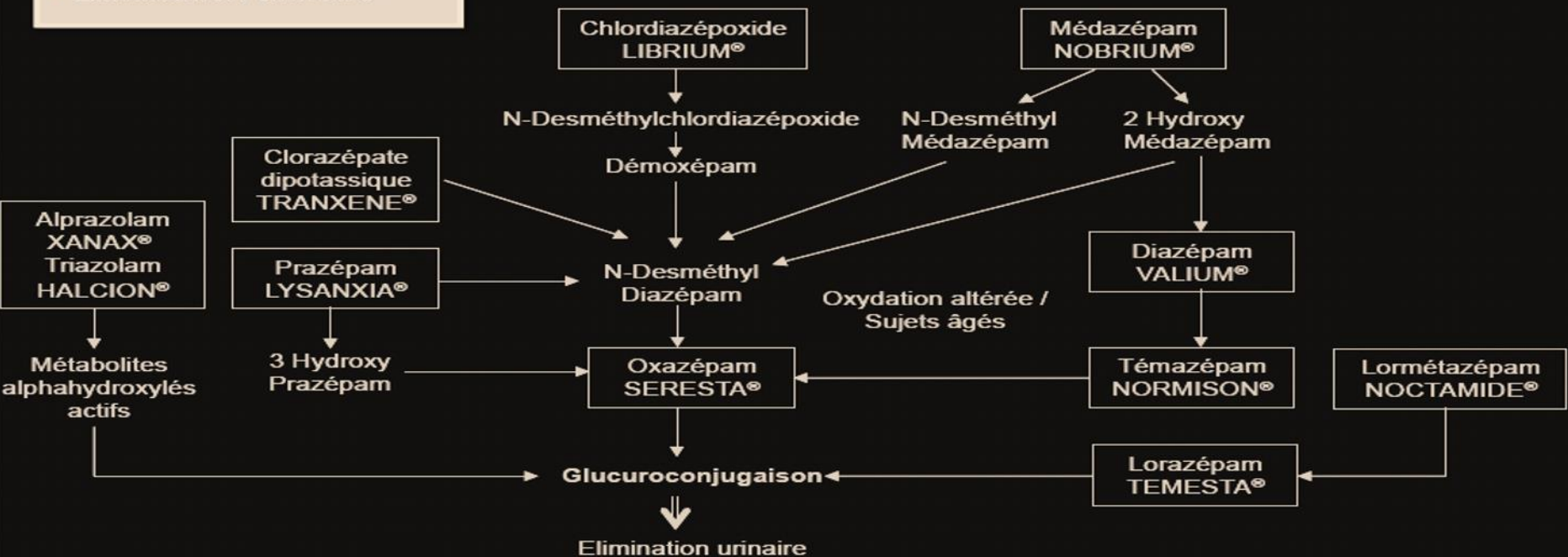
<http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>

Pharmacocinétique

Métabolisation

Quelques transformations métaboliques

- Métabolisme hépatique
- Elimination urinaire



« Demi-vie courte » < 20h

DCI	Commercial	Délai d'action	½ vie (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent (1/2 vie)
Hypnotiques				
Zolpidem	Stilnox	C	2h30	Non
Zopiclone	Imovane	C	5	Non
Lormétazépam	Noctamide	I	10	Non
Anxiolytiques				
Oxazépam	Seresta	I	8	Non
Lorazepam	Temesta	C	10 à 20	Non
Alprazolam	Xanax	C	10 à 20	Non

« Demi-vie Longue » > 20h

DCI	Commercial	Délai d'action	½ vie (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent (1/2 vie)
Hypnotiques				
Flunitrazepam	Rohypnol	C	16 à 35	Oui (15-25)
Anxiolytiques				
Bromazépam	Lexomil	I	20	Non
Diazépam	Valium	C	32 à 47	Oui (50-100)
Prazépam	Lysanxia	L	30 à 150	Oui (50-100)
Clorazépate	Tranxene	C	30 à 150	Oui (50-100)

- A éviter chez la personne âgée

Interactions

Dépresseurs du SNC

Autres psychotropes

Alcool+++



Exemples

Indications « psychiatrique »

- **En cure courte**
 - Insomnies d'endormissement
 - Crise d'angoisse aiguë
 - Etat d'agitation
 - Anxiété excessive
 - Désintoxication alcoolique

Durée de prescriptions

- La plus courte possible !
- **Anxiété**
 - < 12 semaines (y compris la période de sevrage)
- **Insomnie**
 - < 4 semaines (y compris la période de sevrage)

Éléments de choix d'une benzodiazépine

1. La forme pharmaceutique

- Orale, rectale, parentérales

2. La demi-vie

- Courte (hypnotique)
- Moyenne (anxiolytique)

3. Métabolisme

- Pas de métabolite actif
 - = oxazépam SERESTA°

Y compris dans l'insomnie

Car durée de l'effet sédatif court et prévisible +++

Benzodiazépines

Une overdose française

MÉDECINE

Ces psychotropes, pris au long cours, induiraient un risque accru de démence. Un effet secondaire qui s'ajoute à une liste déjà longue. Pourquoi ces molécules sont-elles autant et si mal prescrites ?

FLORENCE ROSIER

Il est certains records dont on se passerait. Telle notre consommation nationale de tranquillisants, somnifères et autres « pilules du bonheur ». nous sommes les champions européens de leur utilisation. Pour les hypnotiques (somnifères), nous sommes en deuxième position derrière la Suède. Pour les anxiolytiques (tranquillisants), nous sommes les deuxièmes derrière le Portugal. Pour les deux réunis, les premiers.

Cette overdose française concerne notamment les benzodiazépines. Ces psychotropes, 22 en tout sur le marché national, sont indiqués dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil, des épilepsies et des contractures musculaires douloureuses. Un Français sur cinq a consommé au moins une fois une benzodiazépine en 2010. Plus de 25 millions de personnes ont été exposées à l'un de ces médicaments entre mi-2006 et mi-2011, note l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Depuis plus de vingt ans, au moins trois rapports ont alerté les pouvoirs publics sur les risques liés à cet abus. « En 2006, nous faisons, comme dans les précédents rapports, des propositions assez simples pour améliorer la situation, indique Bernard Bégaud, pharmaco-épidémiologiste de l'Inserm à l'université de Bordeaux. Rien de notable n'a été fait. Il est difficile de comprendre pourquoi ce problème de santé publique n'a pas été traité plus tôt comme une priorité ».

Les autorités sanitaires, après leur longue léthargie, vont-elles se réveiller ? Un nouveau signal émane dans le nouveau

l'ANSM à envoyer un courrier de mise en garde sur ce risque potentiel à quelque 75 000 médecins généralistes, 2 500 neurologues et 12 000 psychiatres, rappelant les règles de prescription et de bon usage des benzodiazépines. Pour Dominique Maraninchi, directeur général de l'ANSM, « la concordance de ces deux études françaises justifie des actions plus marquées de la part des autorités sanitaires ».

Revirement difficile : dès leur lancement dans les années 1960, les benzodiazépines apparaissent comme des produits miracles, comparées aux barbituriques, très toxiques. Elles procurent une sécurité d'emploi immédiate. Le psychiatre Patrick Lemoine se souvient qu'« à la faculté de médecine de Lyon, les "patrons" nous disaient : "Les benzodiazépines, c'est tant que vous voulez, aussi longtemps que vous voulez" ».

Mais cette facilité d'utilisation tourne au piège. Enfermant dans la dépendance les patients qui en redemandent, les médecins leur en prescrivent toujours plus. « Les benzodiazépines sont des produits utiles, très utilisés et extrêmement mal utilisés, résume Bernard Bégaud. La moitié des personnes sous benzodiazépines en France sont traitées hors indications ou hors recommandations. » La durée médiane de traitement par un anxiolytique ou un hypnotique est de sept mois en France. Mais la durée maximale de prescription recommandée est de douze semaines pour les anxiolytiques, de quatre pour les hypnotiques. « En maisons de retraite, les benzodiazépines sont trop souvent prescrites au long cours, dans des troubles du comportement où elles ne sont pas indiquées », indique Bruno Vellas, responsable du gériatopôle (CHU de Toulouse, Inserm).

La grande majorité (79 %) des primo-prescripteurs de benzodiazépines sont

de la nécessité de la maîtriser. »

Une enquête menée auprès de médecins généralistes, à Nantes, en 2010-2012, a révélé deux facteurs intervenant dans cette surprescription de benzodiazépines : « La difficulté d'accompagner le sevrage pour les généralistes, et leur volonté revendiquée de répondre aux plaintes des patients dans une logique compassionnelle, explique le professeur Vincent Renard, président du Collège national des généralistes enseignants. Dans le même temps, ils s'efforcent de diminuer les doses. » Pour Patrick Lemoine, « les médecins français ne sont pas formés à la gestion du refus. Et ils croient plus à la chimie qu'à des prises en charge physiques ou psychothérapeutiques. Mais la raison profonde de cette surprescription tient à la non-prise en charge financière des psychothérapies par les psychologues ».

« Il y a en France une frilosité pour parler des inconvénients des benzodiazépines qui frise l'inconscience, se désole le psychiatre. Le conservatisme de l'Afssaps, aujourd'hui ANSM, est énorme. L'Afssaps a ainsi été très longue à réagir pour retirer ou restreindre

« La moitié des personnes sous benzodiazépines en France sont traitées hors indications ou hors recommandations »

BERNARD BÉGAUD
pharmaco-épidémiologiste à l'Inserm

Des mesures éparées ont pourtant été prises. En 1991, la durée maximale de prescription a été limitée pour les anxiolytiques et les hypnotiques. En 2001, elle a été restreinte à quatorze jours pour le Rohypnol, en 2010, à douze semaines pour le Rivotril. Cet antiépileptique, surnommé « drogue du viol », était détourné à des fins de soumission chimique. « Son usage flamboyait », observe Dominique Maraninchi. Pour plusieurs benzodiazépines particulièrement détournées par les toxicomanes, la prescription sur ordonnance sécurisée a été rendue obligatoire. Et en 2012, la prescription du Rivotril a été restreinte aux neurologues et aux pédiatres.

Il y a eu aussi les recommandations répétées de la Haute Autorité de santé sur le bon usage de ces molécules maintes fois adressées aux prescripteurs. Avec un effet dérisoire, en regard des enjeux : les chiffres de l'assurance-maladie montrent, pour 2011, des montants de vente et de remboursement des benzodiazépines désespérément stables par rapport à 2010 et 2009. « La HAS a certes émis des recommandations sur le bon usage de ces médicaments. Mais elles sont difficiles à mettre en pratique. Face à leurs patients qui réclament des benzodiazépines, les médecins généralistes restent en difficulté. La réponse doit être collective », estime le professeur Régis Bordet, neuropharmacologue au CHU de Lille.

En plus du nouveau risque potentiel de démence, les risques liés aux benzodiazépines sont connus et répertoriés dans le Vidal, bible des médicaments. Interactions médicamenteuses, dépendance, risque de chutes notamment chez les personnes âgées, pertes de mémoire, troubles cognitifs et comportemental... « Un sevrage brutal peut entraîner une confusion, une épilepsie et des bouffées délirantes »,

Deprescription ++++



Système promoteur
du sommeil

Système promoteur
de l'éveil

Benzodiazépines
et apparentés

GABA

Adénosine

Mélatonine

Rythme circadien

Mélatonine

Orexine

Glutamate

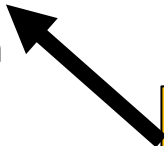
Histamine

Sérotonine

Noradrénaline

Acétylcholine

Dopamine



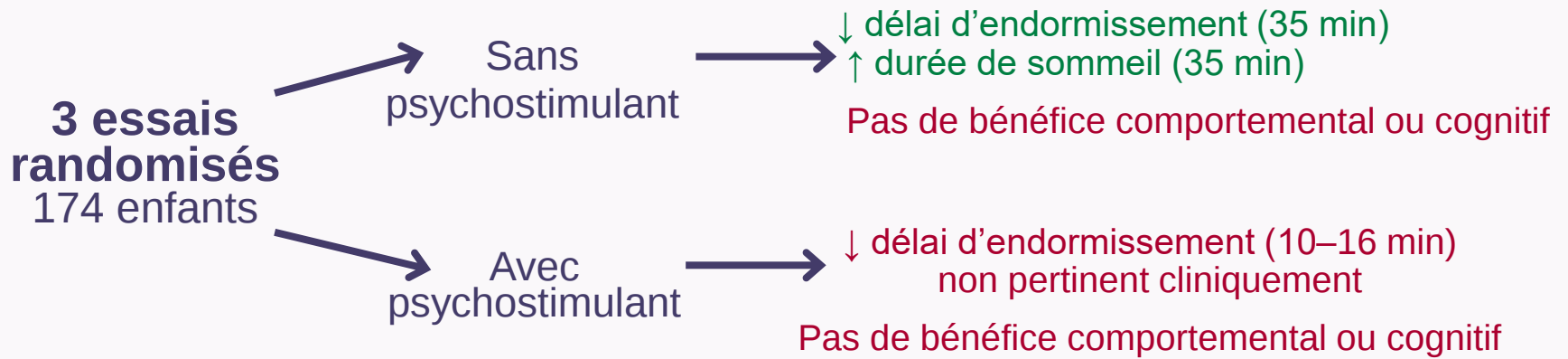
Mélatonine

Agoniste des récepteurs de la mélatonine / rameltéon

- Effet très très modeste de la mélatonine chez l'adulte
 - y compris à forte dose
 - placebo ?
- **Intérêt en Pédiatrie +++**
 - Chez certains enfants autiste
 - Allonge la durée du sommeil et réduit la durée d'endormissement
 - Dans certaines situation dans le TDAH
- **Effets indésirables nombreux !!!!**
 - Céphalées, syncopes, confusion, Irritabilité, cutanés, digestifs, pancréatites
- **Attention interaction CYP SURDOSAGE**
 - Fluoxétine

Mélatonine

Insomnie chez l'enfant TDAH



En pratique → Envisager mélatonine si

- ↗ TDAH + insomnie sévère
- Sans psychostimulant
- ↘ Après échec hygiène du sommeil

(1) Van der Heijden KB et coll. "Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia" J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 ; 46 (2) : 233-241.
(2) Weiss MD et coll. "Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia" J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006 ; 45 (5) : 512-519.
(3) Mohammadi MR et coll. "Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder : a randomized double blind clinical trial" Iran J Psychiatry 2012 ; 7 (2) : 87-92.

Système promoteur
du sommeil

Système promoteur
de l'éveil

Anti-H1

Glutamate

Histamine

GABA

Adénosine

Sérotonine

Noradrénaline

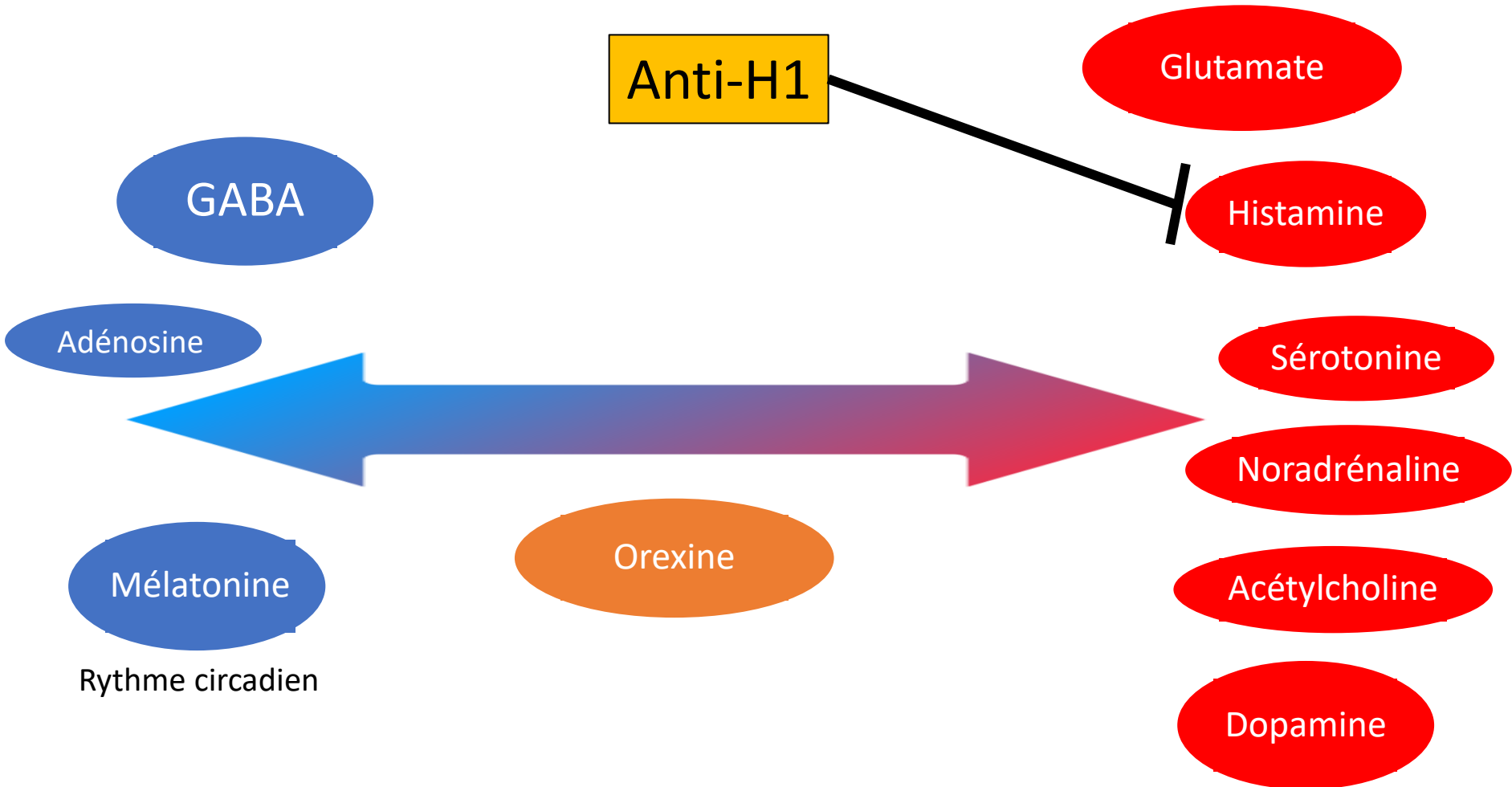
Mélatonine

Rythme circadien

Orexine

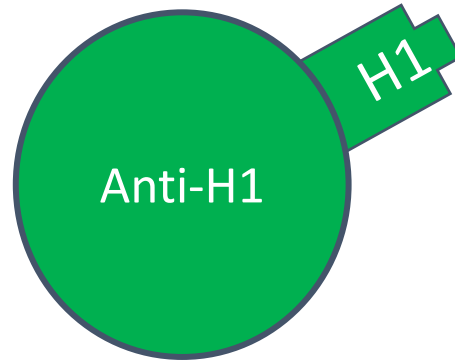
Acétylcholine

Dopamine



Histamine

- Surtout poumon, foie et la peau
 - Mastocytes (*cellules résidentes*)
- Plasma
 - Basophiles (cellules circulantes)
- **Cerveau : neurones histaminergiques**
 - Surtout synapse l'hypothalamus
 - Activité cyclique
 - Maximale lors de l'éveil, **augmente la vigilance**
 - Faible pendant le sommeil
 - **Anorexigène** : déclenche la satiété

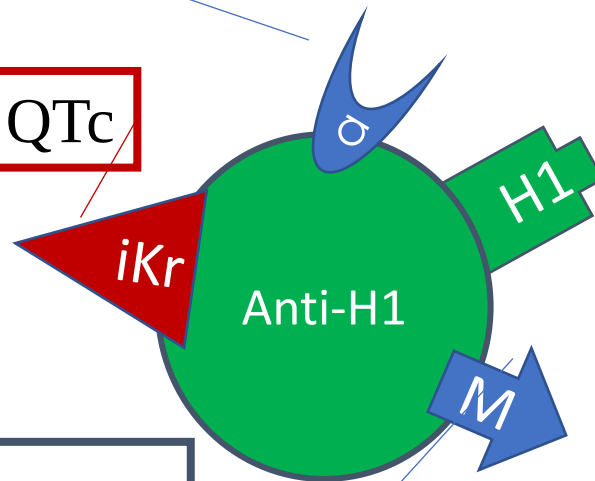


- Anti-allergique
- **Sédation**
- Hypnotique
- Orexigène
- Anti-naupathique

1^{ère} génération Sédatifs/hypnotiques

- Hypotension artérielle
- Vertiges

Allongement du QTc



- Effets atropiniques
 - Centraux
 - Périphérique
 - Bouche sèche, vision floue, constipation

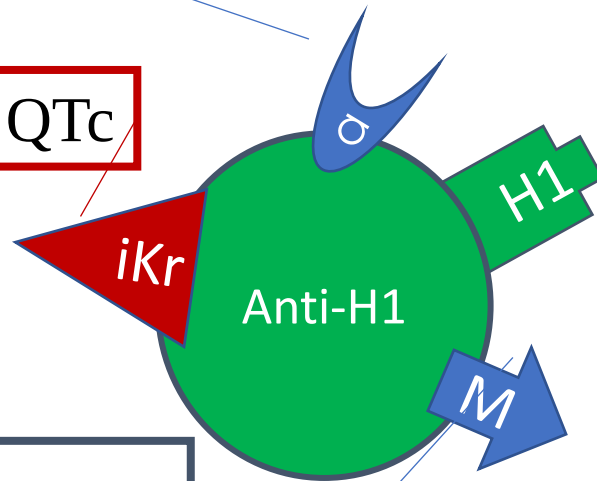
- Anti-allergique
- **Sédation**
- **Hypnotique**
- Orexigène
- Anti-naupathique

1^{ère} génération Sédatifs/hypnotiques

Doxylamine DONORMYL[°]

- Hypotension artérielle
- Vertiges

Allongement du QTc



- Effets atropiniques
 - Centraux
 - Périphérique
 - Bouche sèche, vision floue, constipation

- Anti-allergique
- **Sédation**
- **Hypnotique**
- Orexigène
- Anti-naupathique

~~Alimémazine THERALENE[°]
Hydroxyzine ATARAX
...aussi promethazine PHENERGAN
Et quetiapine XEROQUEL~~

Système promoteur
du sommeil

Système promoteur
de l'éveil

GABA

Adénosine

Mélatonine

Rythme circadien

Glutamate

Histamine

Sérotonine

Noradrénaline

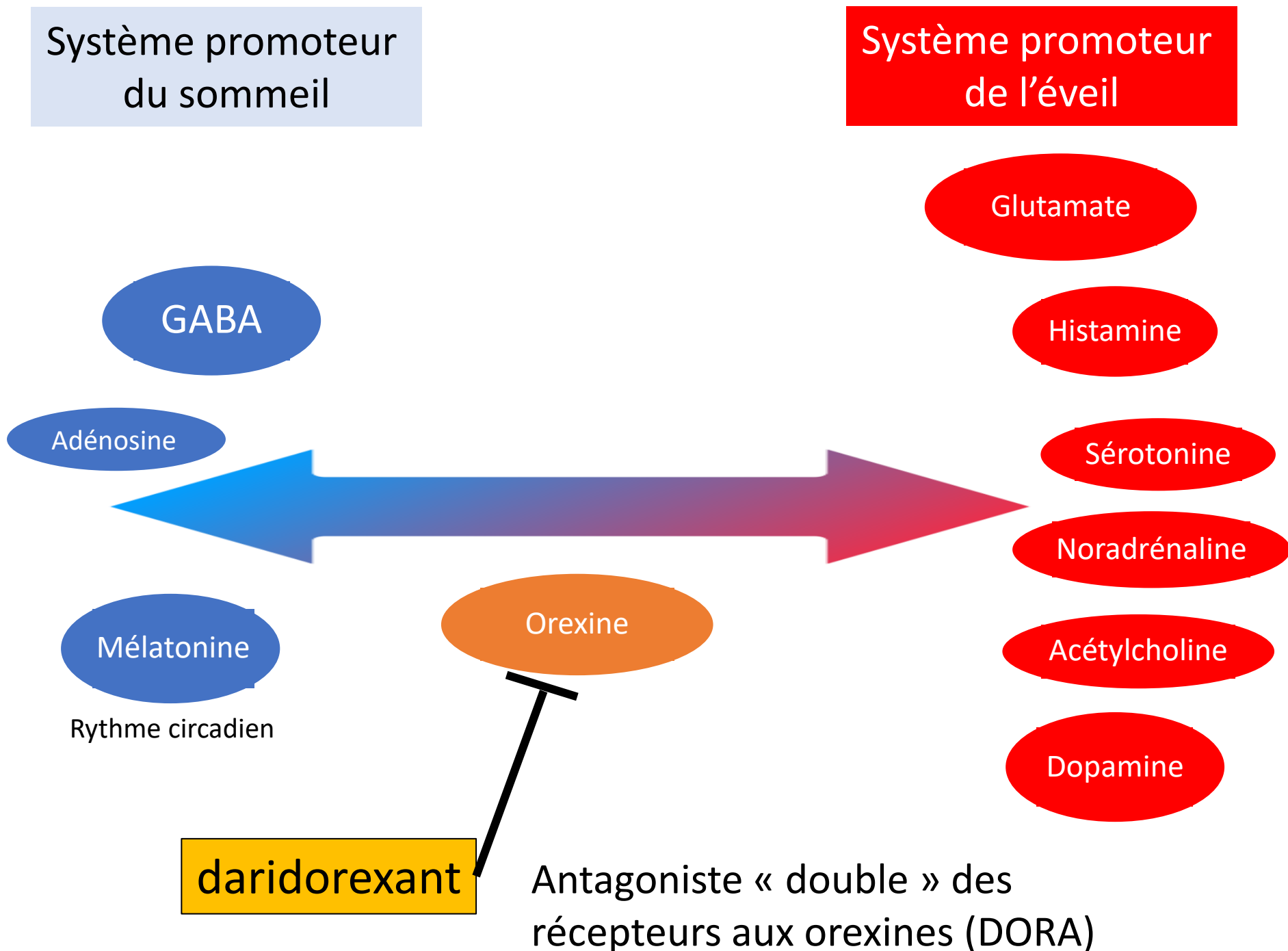
Acétylcholine

Dopamine

Orexine

daridorexant

Antagoniste « double » des
récepteurs aux orexines (DORA)



Sommeil : l'invention d'un somnifère « sans dépendance » et qui préserve « la qualité du sommeil profond »

Ce somnifère fabriqué en Suisse vient d'être validé par l'agence européenne du médicament. Il n'agit pas comme les somnifères traditionnels et n'entraîne ni dépendance ni accoutumance !

Alexandre Bonazzi • 17 décembre 2022 Dernière mise à jour: 17 décembre 2022 0 2 minutes de lecture

SANTÉ ABONNÉ

Vaincre l'insomnie chronique, du rêve à la réalité

Enchaîner les nuits sans sommeil confine au calvaire. En Suisse, 11% de la population est concernée. Alors qu'une nouvelle molécule a été mise au jour par une société suisse, une thérapie non médicamenteuse a déjà fait ses preuves mais demeure méconnue

le Bonbon

Un nouveau traitement miracle contre les insomnies autorisé en Europe

Lila D News Publié le 2 Juin 2022 à 15h24



Idorsia
@Idorsia · Suivre



The good news just keeps on coming! Idorsia has received the European Commission marketing authorization for our new therapy for the treatment of adult patients with insomnia. Read more at idorsia.com

"As our first treatment authorized in the EU, this approval marks a significant medical advancement in the management of insomnia and a big milestone for the company."

Jean-Paul Clozel, CEO of Idorsia

idorsia



7:23 AM · 3 mai 2022



Science & Tech

SCIENCE

The new anti-insomnia pill that won't end the pandemic of sleep disorders

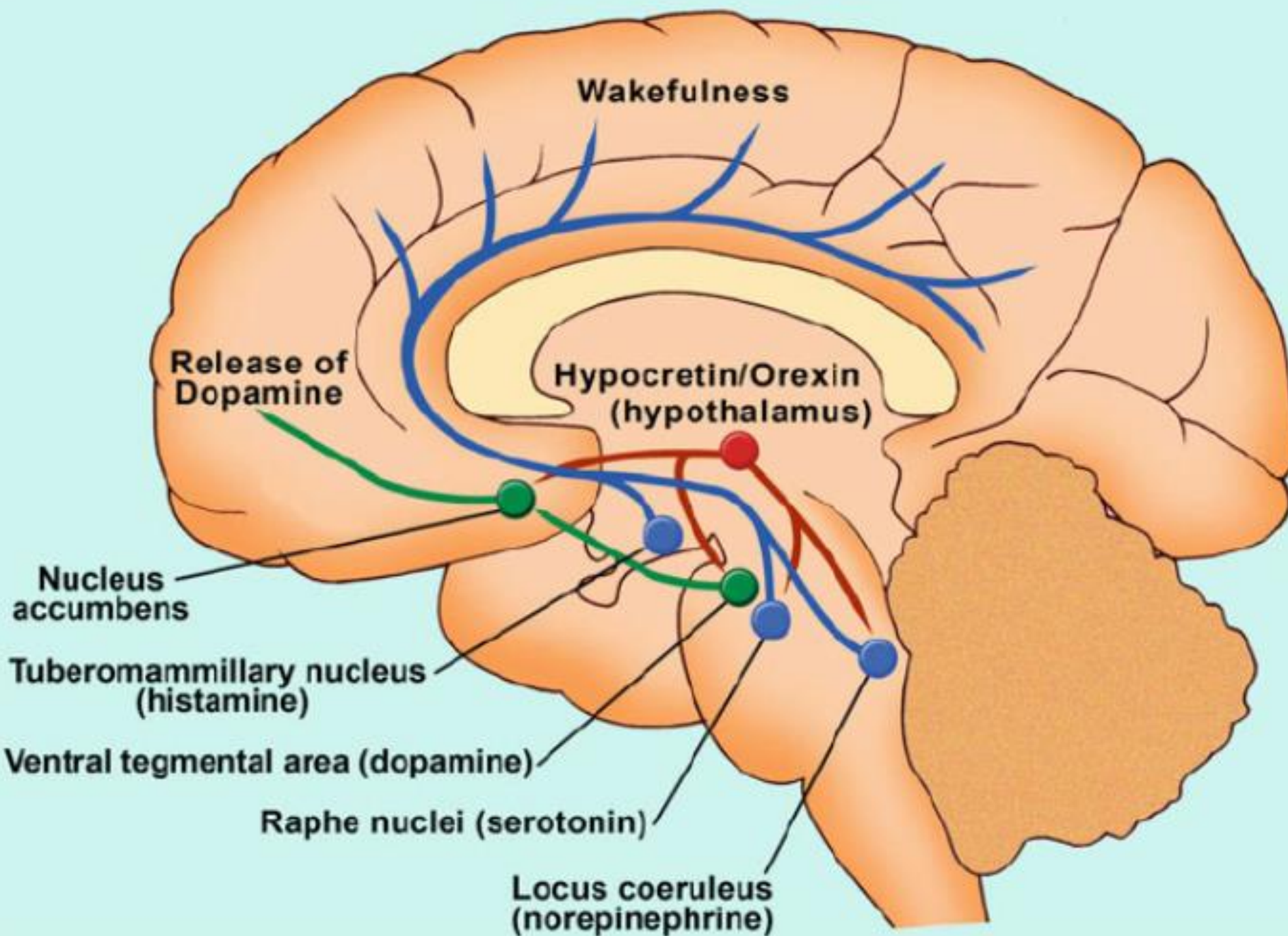
Daridorexant, recently approved in Europe, is safe, has few side effects and does not create tolerance or cause drowsiness the next day, but it is not the solution to sleep troubles



Chronic insomnia affects between 6% and 12% of European population.
FERNANDO HERNÁNDEZ / GETTY

Daridorexant Quqiviq[®]

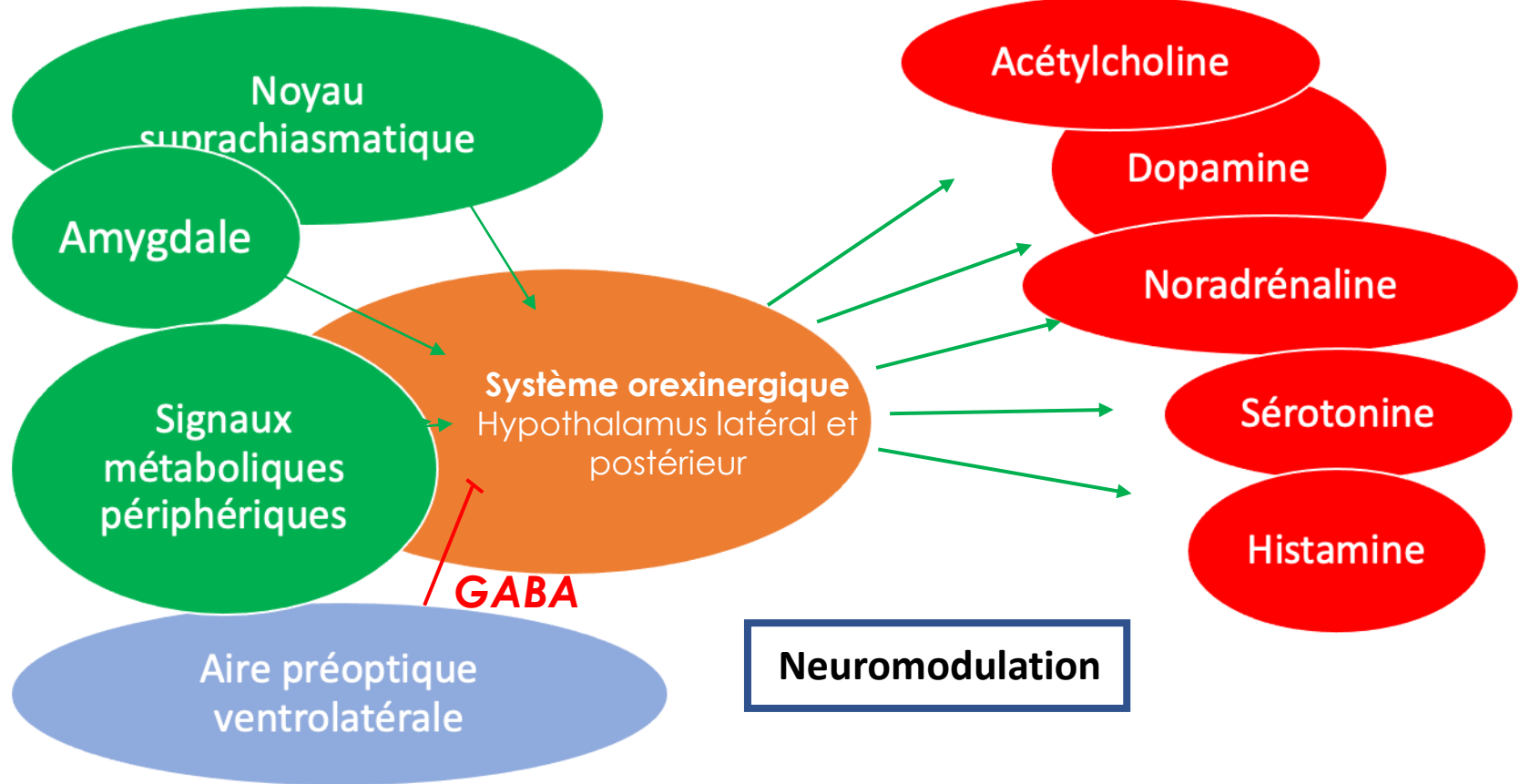
- ➡ Approuvé par l'EMA Avril 2022
- ➡ USA Suvorexant depuis 2014, Lemborexant 2020
- ➡ Arguments Marketing
 - Inhibition des fonctions d'éveil / excitation ?
 - Médicament mainteneur du sommeil ?
 - Moindre dépendance ?



Système des orexines

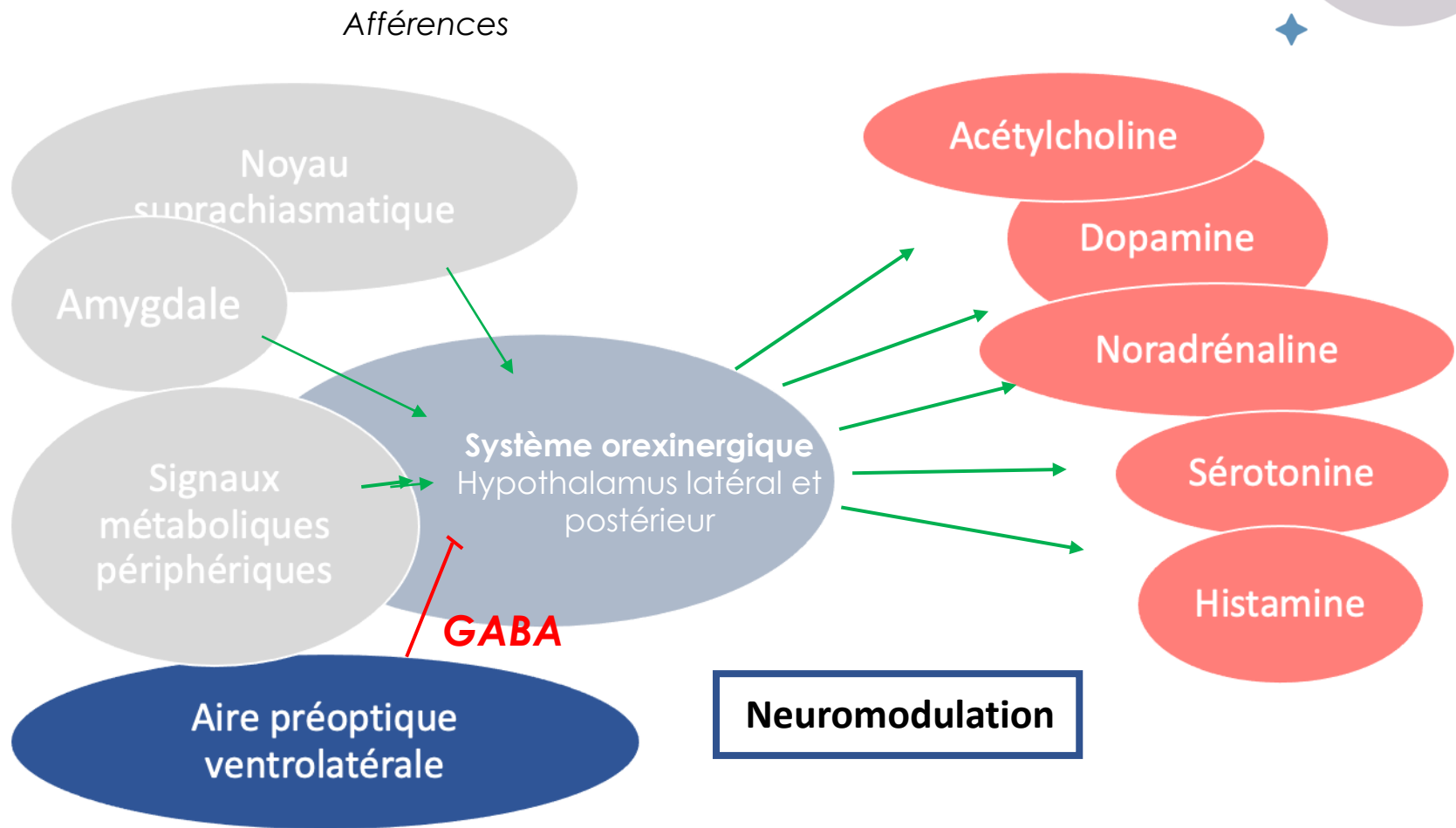
Afférences

Système promoteur
de l'éveil



Neuromodulation

Système des orexines



Neurone Pré-synaptique
(LH/PH)

Neurone
Post-synaptique

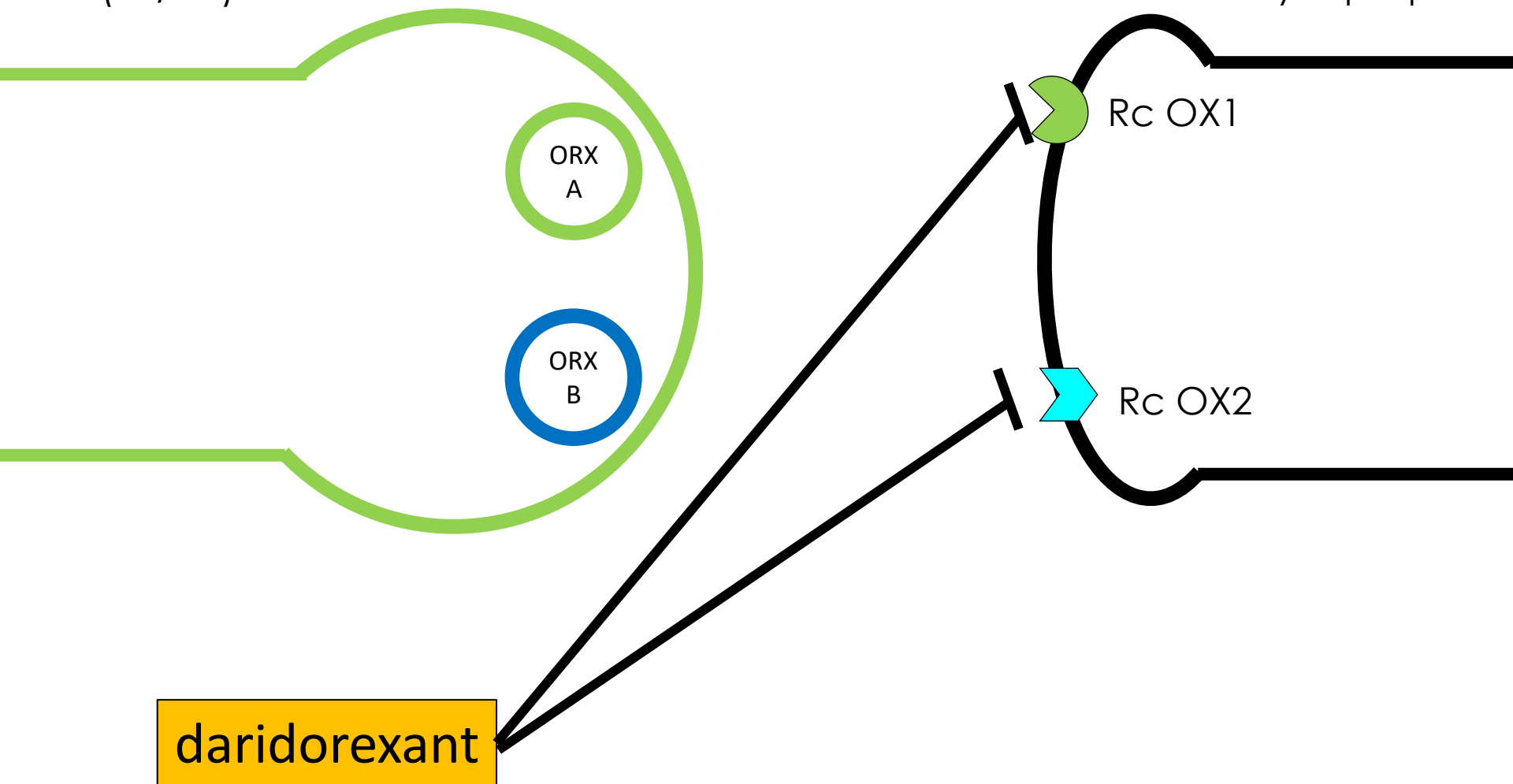
ORX
A

ORX
B

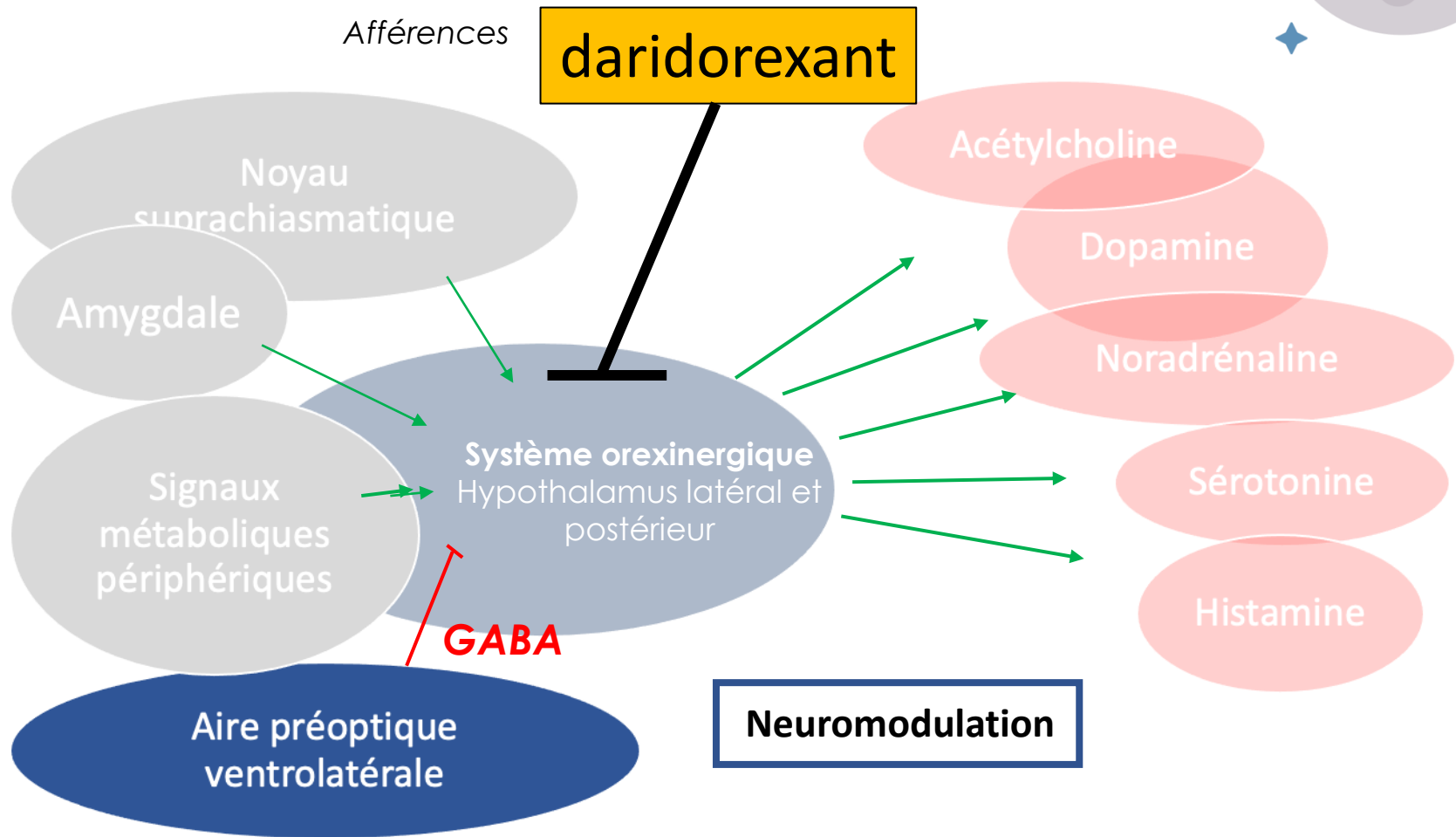
Rc OX1

Rc OX2

daridorexant



Système des orexines



Pharmacocinétique du daridorexant

➤ Absorption

- Tmax en **1 à 2h**, biodisponibilité de 62%

➤ Distribution

- Volume de distribution de 31L, forte liaison aux protéine plasmatiques (99,7%)

➤ Métabolisme

- **Métabolisé à quasiment 90% par le CYP 3A4**, pas de métabolite actif
- Inhibiteur du CYP 3A4 /!\ **Interactions médicamenteuses** /!\

➤ Elimination

- **Demi vie 8h**
- Elimination majoritairement dans les selles et urines (57 et 28%)
- Nécessité ajustement posologique pour insuffisants hépatiques, pas d'ajustement à la fonction rénale

Indication du daridorexant - RCP

« QUQIVIQ[®] est indiqué 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 »

- 50mg 1 fois par jour, 30 minutes avant le coucher
- Durée du traitement aussi courte que possible
- Peut être interrompu sans diminution progressive de la dose

Efficacité ?

► - Dans le groupe Daridorexant 50mg vs placebo :

► éveil intra sommeil

- Réduction de 23 minutes à M1
- Réduction de 18 minutes à M3

► latence endormissement

- Réduction de 11 minutes à M1
- Réduction de 35 minutes à M3

► Temps de sommeil total

- Gain de 22 minutes à M1
- Gain de 20 minutes à M3

Cliniquement significatif ??

Daridorexant Quqiviq[®]

HAS

- SMR modéré
- ASMR mineur IV
- « Petit médicament »
- Pas de donnée comparative avec les benzodiazépines

Effets indésirables

➡ 2 principaux : céphalées et somnolence

Mais aussi hallucinations à l'endormissement, sensation vertigineuse, paralysie du sommeil, somnambulisme, nausée, fatigue

Effets de « type narcolepsie »

➡ **Profil mal cerné encore**

- ➡ Augmentation du cholestérol ?
- ➡ Comportement suicidaire ? Dépression ?
- ➡ Effet anorexigène ?
- ➡ Diminution de la vigilance et autres comportements adaptatifs ?
- ➡ **Risque de pharmacodépendance ???!!!!**
- ➡ **Quid des cas de surdosage ?**

Plante à visée sédative

- Représentations variées
 - Naturel = « doux »
 - Mais aussi très faiblement efficace ou « inefficace »
- Problèmes rencontrés
 - Manque de précision sur plante/partie de la plante
 - **Substances actives mal identifiées**
 - **Effets indésirables mal connus**

Plante à visée sédative

Intérêt dans les troubles mineurs du sommeil

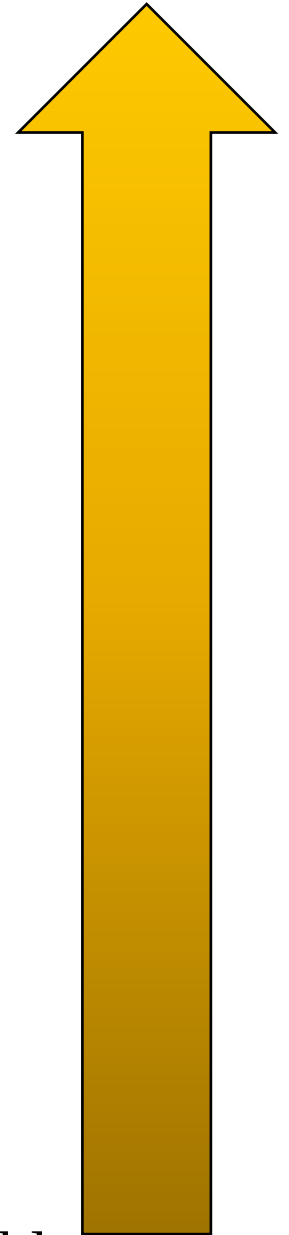
- Racines et Rhizomes de Valériane
 - Propriétés sédatives
 - Pas d'effet indésirables si extrait aqueux ou hydroalcoolique de titration faible
- Extrait de Tilleul, feuilles de verveine, mélisse, fleurs d'oranger, fleurs d'aubépines, les parties aériennes de passiflore
 - Sédatifs ?
 - Pas d'efficacité démontré et pas d'effet indésirables
- ~~Racines et rhizomes de cimifuga, somités de ballote, plante entières d'anémone pulsatile~~
 - Balance B/R défavorable =>> atteinte hépatiques, neurologiques et rénales, tératogène ?
- Idem pour les huiles essentielles de lavande

Conclusion

Taille d'effet

**Traitement de l'insomnie
chez l'adulte**

Très Important 1



Très Faible 0

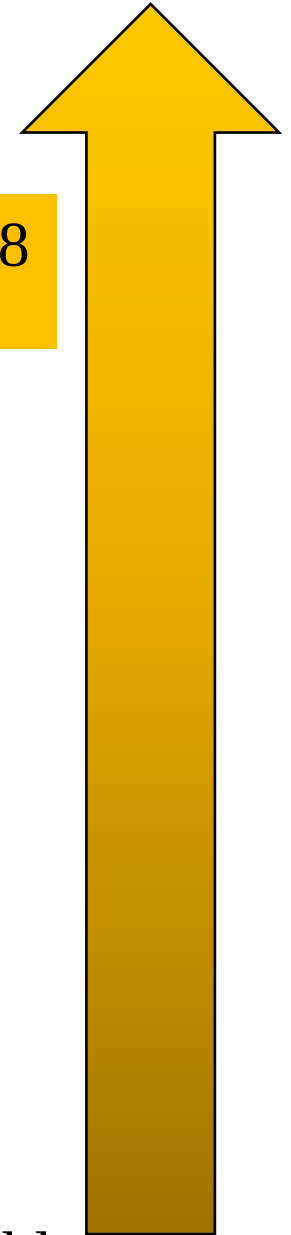
Conclusion

Taille d'effet

**Traitement de l'insomnie
chez l'adulte**

Benzodiazépines = 0,6 - 0,8
Qualité du sommeil

Très Important 1



Très Faible 0

Conclusion

Taille d'effet

Traitement de l'insomnie
chez l'adulte

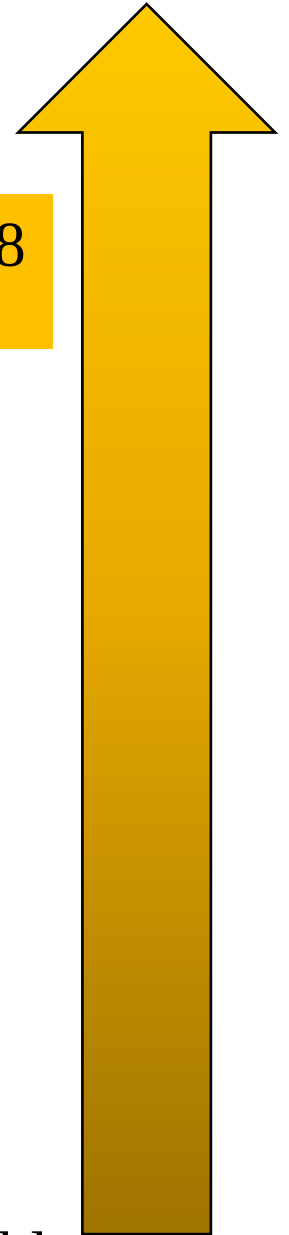
Benzodiazépines = 0,6 - 0,8
Qualité du sommeil

Daridorexant = 0,23

Mélatonine = 0,13

Valériane = 0,0..

Très Important 1



Très Faible 0

Conclusion

Taille d'effet

Traitement de l'insomnie
chez l'adulte

Benzodiazépines = 0,6 - 0,8
Qualité du sommeil

Anti-histaminiques H1 = ?
Doxylamine
sédatifs

Mirtazapine NORSET

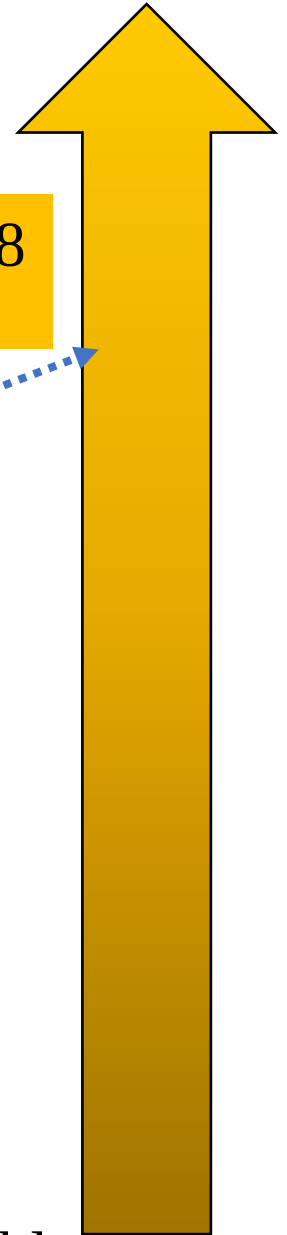
Daridorexant = 0,23

Mélatonine = 0,13

Valériane = 0,0..

Très Important 1

Très Faible 0



Conclusion

Taille d'effet

Traitement de l'insomnie chez l'adulte

Gabapentine NEURONTIN[°]
Prégabaline LYRICA[°]
Quetiapine XEROQUEL[°]



Benzodiazépines = 0,6 - 0,8
Qualité du sommeil

Anti-histaminiques H1 = ?
Doxylamine
sédatifs

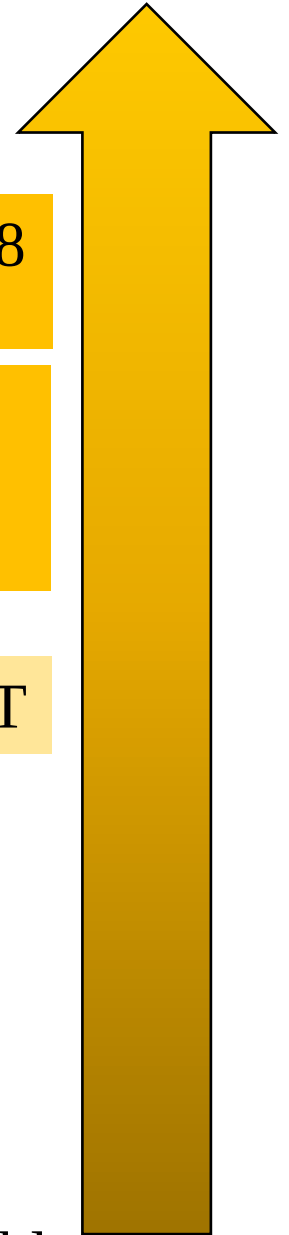
Mirtazapine NORSET

Daridorexant = 0,23

Mélatonine = 0,13

Valériane = 0,0..

Très Important 1



Très Faible 0

3 conclusions

1. Traitement de l'insomnie d'abord non médicamenteux !!!

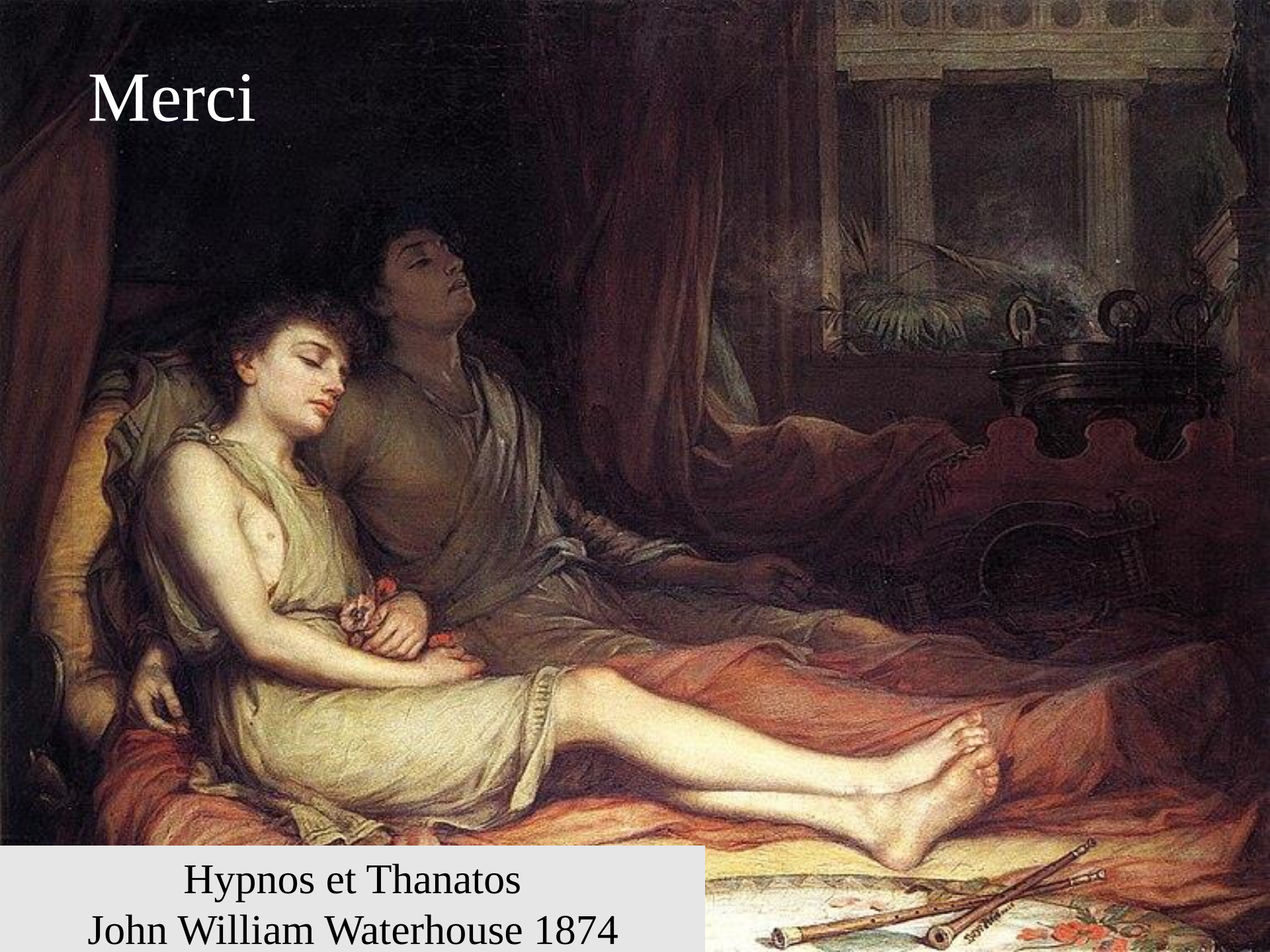
- TCC
- Valériane

2. Troubles du sommeil = Et si c'était le médicament ?

3. Non à la banalisation des benzodiazépines !!!

- Des bénéfices oui mais aussi des risques nombreux ++++
- Intérêt de l'oxazepam

Merci



Hypnos et Thanatos
John William Waterhouse 1874



Hunter Biden blames his father's poor 2024 debate performance on sleeping pill.



Pharmacocinétique

Absorption

- Orale
 - Rapide et complète = 30 min à 6h
 - Pic plasmatique
 - **Rapide**
 - Midazolam = 1h
 - Diazépam = 1-2h
 - **Lent**
 - Oxazépam, lorazépam
 - Biodisponibilité = 80-95%
- IV
 - Rapide, donc IV lente +++
- Rectale
 - Rapide, incomplète
 - Enfant
- IM
 - Irrégulière et plus lente
 - Fixation sur les protéines musculaires

Pharmacocinétique

Distribution

- Fixation aux protéines plasmatiques (60-95%)
 - Risque d'interactions médicamenteuses **en théorie**
 - **En pratique rare car adaptation de l'excrétion...**
 - **Mais possible chez la personne âgée !**
- **Lipophilie**
 - Importante, donc bonne distribution
 - Bonne accessibilité au site d'action
 - Diazépam = très liposoluble
 - Lorazépam = moyennement liposoluble

Pharmacocinétique

Distribution

- Lipophilie
 - Passage de la barrière hémato-encéphalique +++
 - **Personne âgée**
- Passage de la barrière placentaire +++
- Passage dans le lait maternel

Pharmacocinétique

Métabolisation

- **CYP 3A4**
 - alprazolam, clonazepam, midazolam, zolpidem, zopiclone
- **CYP 3A4 + 2C19**
 - Diazepam, clorazepate, flunitrazepam
- **Glucuroconjugaison seule**
 - Lorazepam, Oxazepam

Pharmacocinétique

Elimination

- Excrétées dans les urines sous formes hydrosolubles et conjuguées
- Réactions de phase 1 affecte l'élimination +++
 - ex = Clorazepate
- Demi-vie !

Pharmacocinétique des BZD

Médicaments	T _{1/2} (heures)	
	Adulte jeunes	Personne Agées
Diazepam	20	80
Digoxine	30	75
Indométhacine	1,5	3
Paracétamol	2	4

Pharmacocinétique

Elimination

- Facteurs modifiant la demi-vie

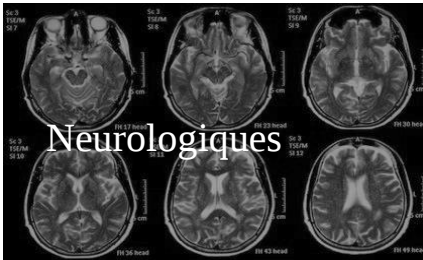
Plan

1. Acides Aminés Médiateurs
2. Acide Gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur
3. Récepteurs GABA
4. Benzodiazépines
 - a. Pharmacodynamie
 - b. Pharmacocinétique
 - c. Effets indésirables
 - d. Indications
 - e. Déprescription
 - f. Pharmacologie sociale

Pharmacodépendance

- Tolérance
- Syndrome de sevrage
- Effet rebond à l'arrêt

Syndrome de sevrage



Neurologiques

Tremblements,
paresthésies, vertiges,
lipothymies, crises
convulsives



Nausées,
vomissements,
diarrhées



Tachycardie,
Hypotension
orthostatique



Agitation, Anxiété,
crise de larmes,
Irritabilité,
Insomnie,
Confusion,
Hallucinations

Signes aspécifiques



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé

Octobre 2007

Plan

1. Acides Aminés Médiateurs
2. Acide Gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur
3. Récepteurs GABA
4. **Benzodiazépines**
 - a. Pharmacodynamie
 - b. Pharmacocinétique
 - c. Effets indésirables
 - d. **Indications**
 - e. Déprescription
 - f. Pharmacologie sociale

Indications

Propriétés pharmacodynamique

- Anxiolytique
- Hypnotique
- ~~Myorelaxant~~
- Anti-convulsivant
- Sédatif (anesthésie)

Plan

1. Acides Aminés Médiateurs
2. Acide Gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur
3. Récepteurs GABA
4. Benzodiazépines
 - a. Pharmacodynamie
 - b. Pharmacocinétique
 - c. Effets indésirables
 - d. Indications
 - e. Déprescription
 - f. Pharmacologie sociale

Réussir sa déprescription !



Durée de prescriptions

La plus courte possible !

Anxiété

- < 12 semaines (y compris la période de sevrage)

Insomnie

- <4 semaines (y compris la période de sevrage)

Privilégier les prescriptions non-médicamenteuses !

Plan

1. Acides Aminés Médiateurs
2. Acide Gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur
3. Récepteurs GABA
4. Benzodiazépines
 - a. Pharmacodynamie
 - b. Pharmacocinétique
 - c. Effets indésirables
 - d. Indications
 - e. Déprescription
 - f. Pharmacologie sociale