

Pharmacologie
Médicale
Toulouse



Hôpitaux de Toulouse



Université
de Toulouse

Médicaments et sommeil

Dr. Maryse Lapeyre-Mestre

Dr. Pietro-Luca RATTI

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Université de Toulouse, CHU de Toulouse

Les Matinales 2013 de Pharmacologie Médicale

Toulouse, Samedi 13 Avril 2013

Plan de l'atelier

- Le sommeil physiologique
- Les troubles du sommeil
- Casse-méninges
- Discussion
- Conclusions

Plan de l'atelier

- Le sommeil physiologique
- Les troubles du sommeil
- Casse-méninges
- Discussion
- Conclusions

Le sommeil

Une forme évoluée de repos



Physiologie

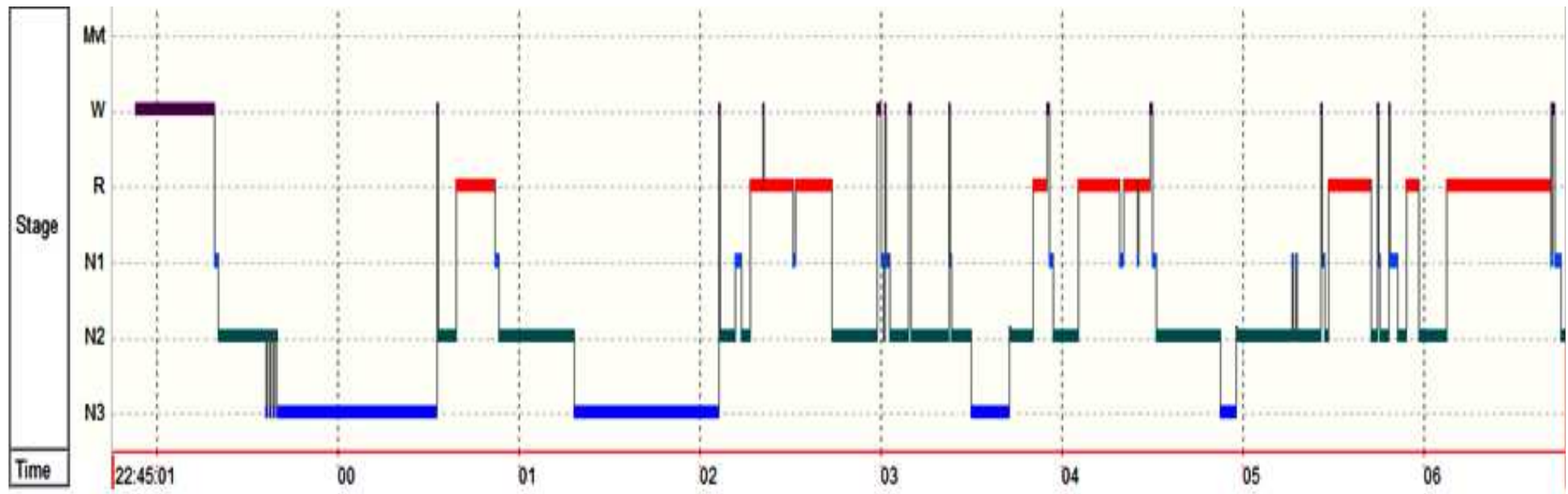
Troubles du sommeil

Casse-méninges

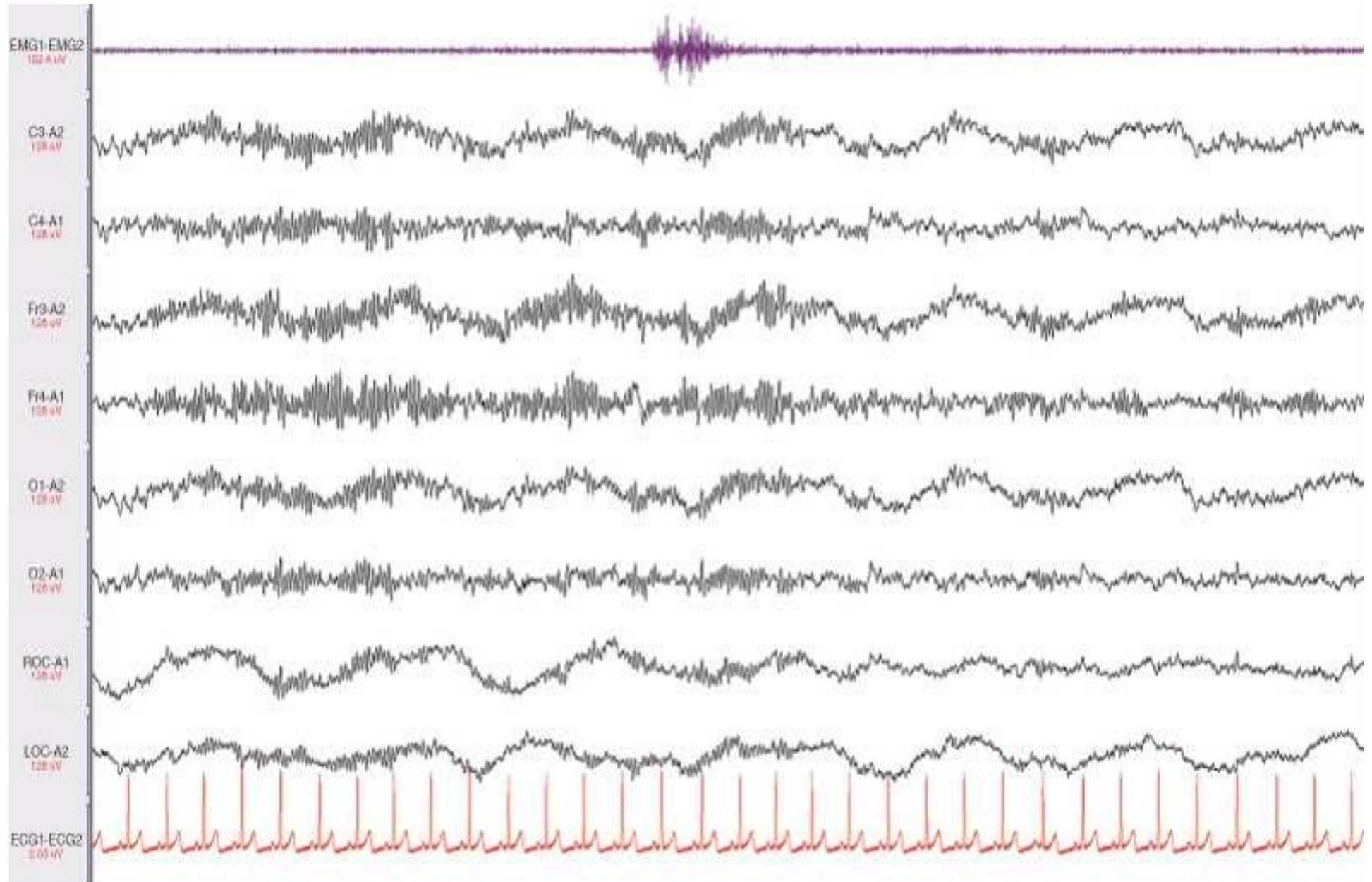
Discussion

Conclusions

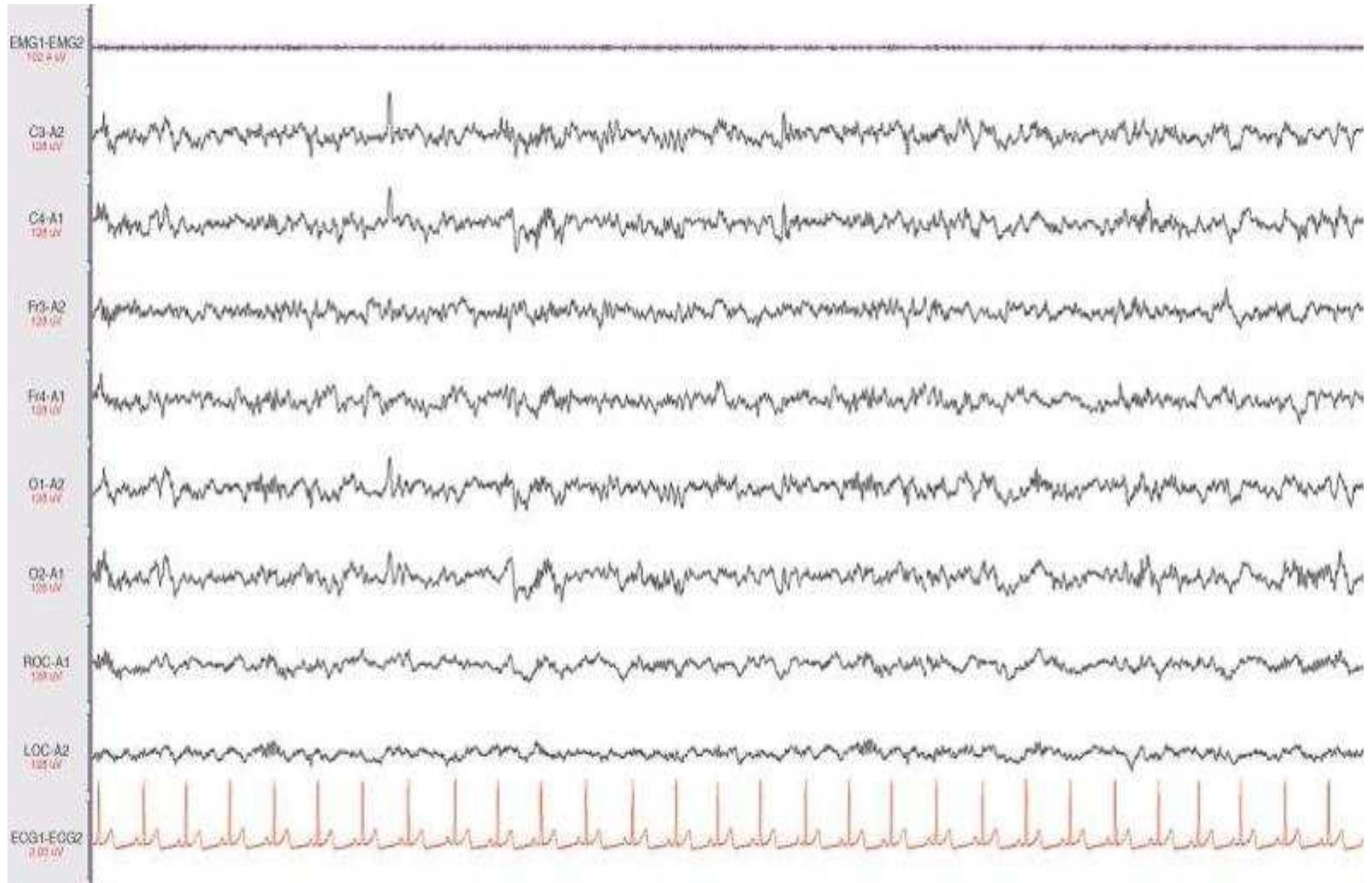
Le sommeil physiologique



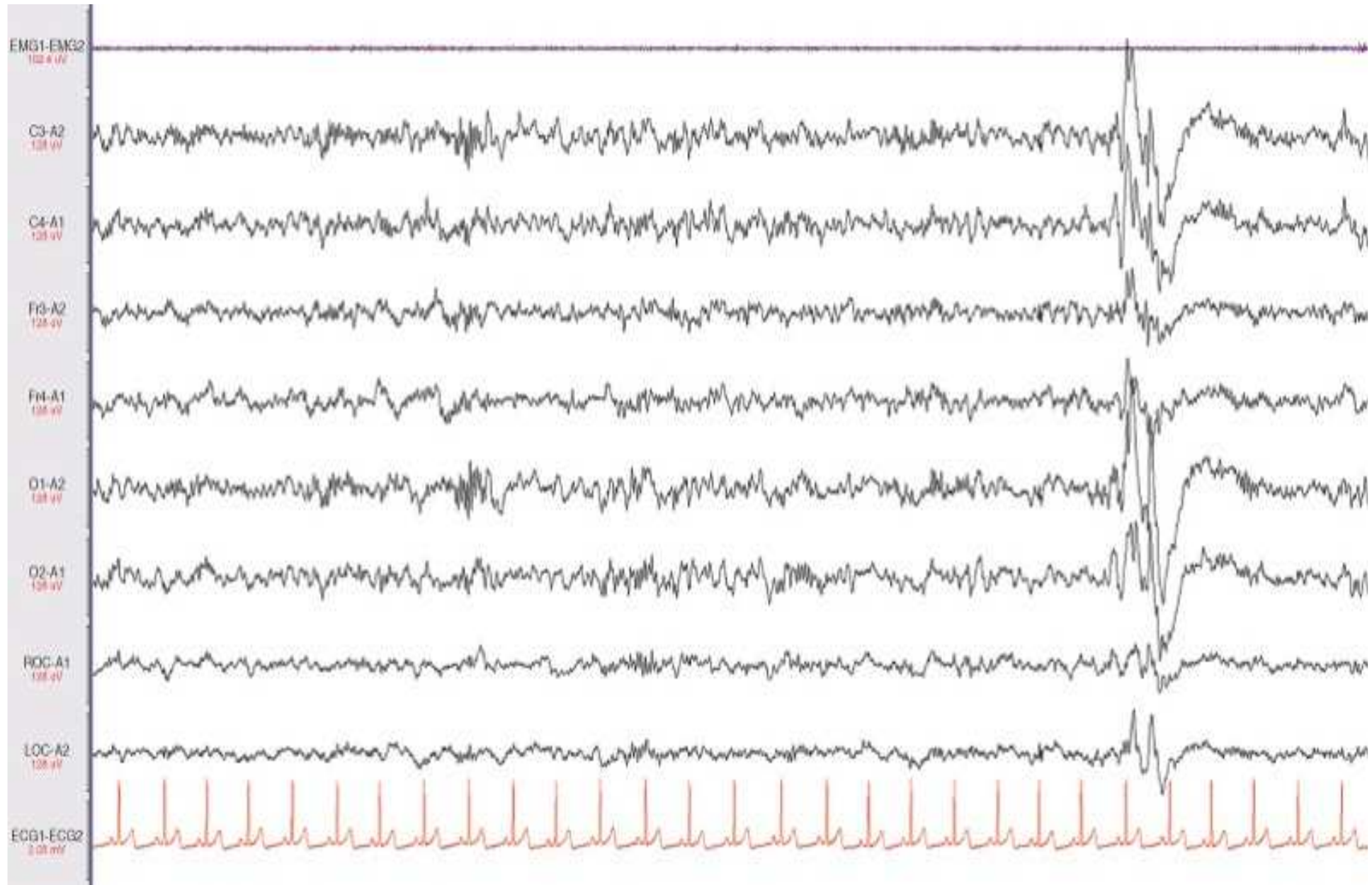
Veille



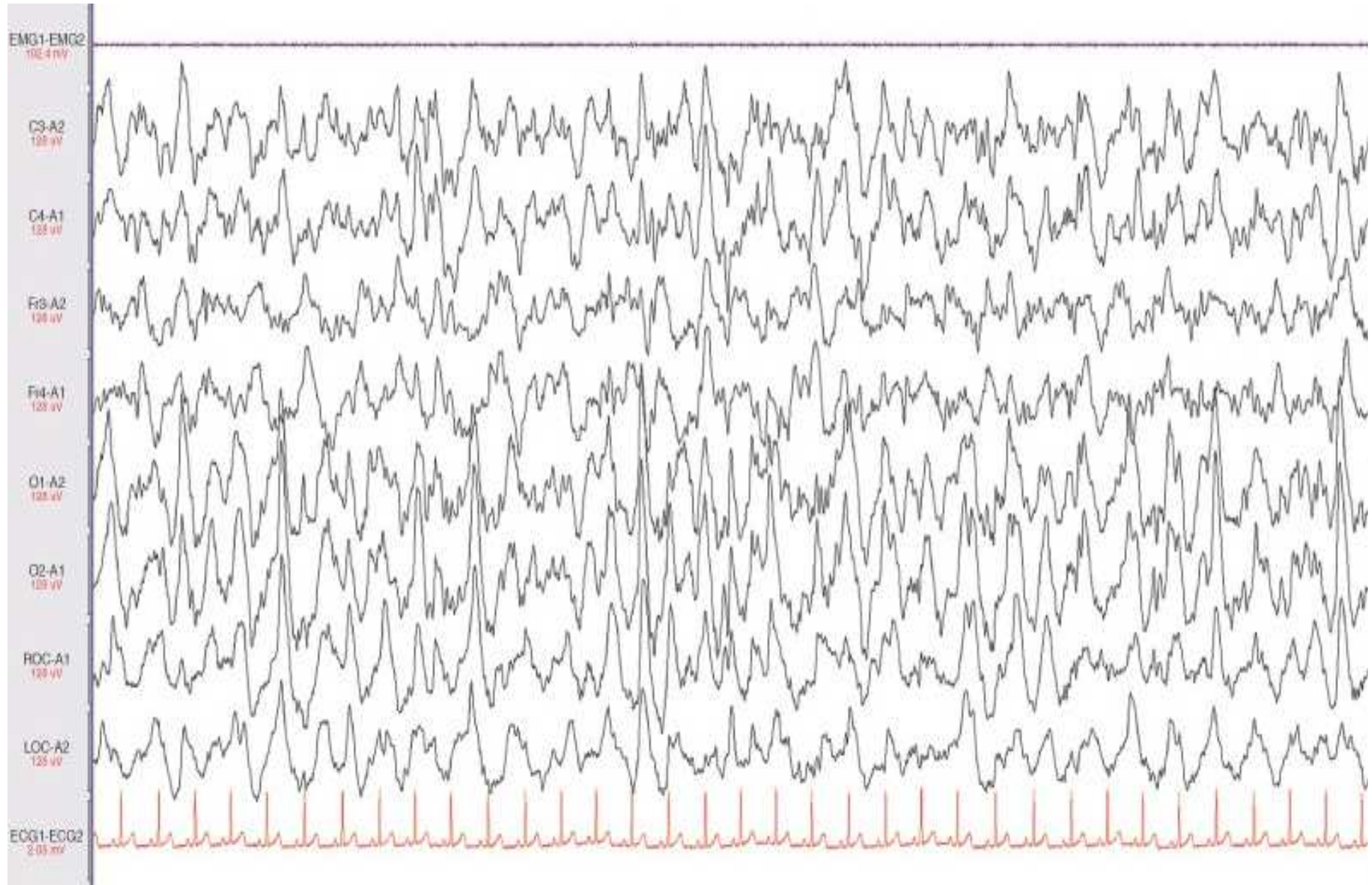
Sommeil léger (N1)



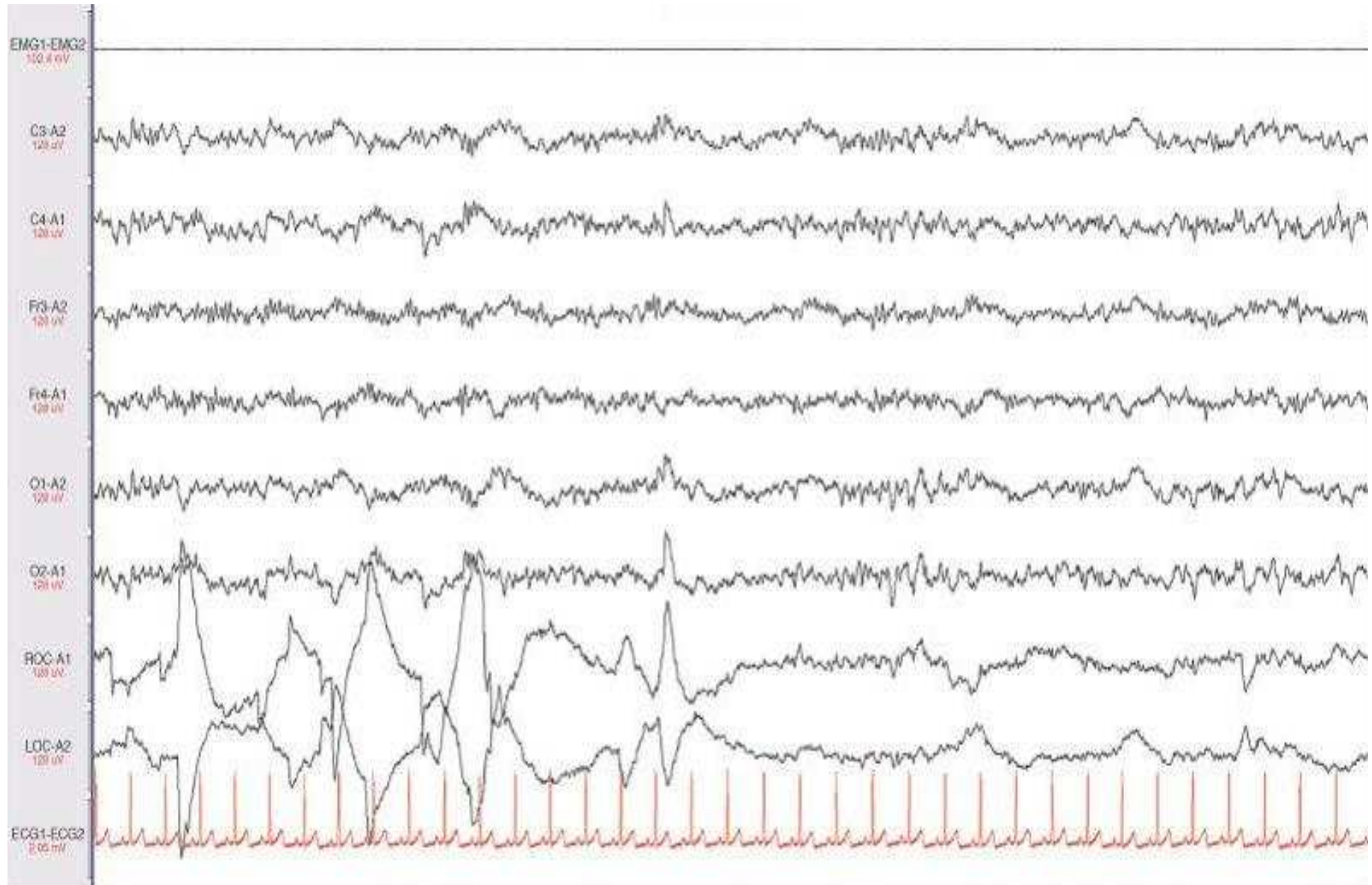
Sommeil non paradoxal stade 2 (N2)



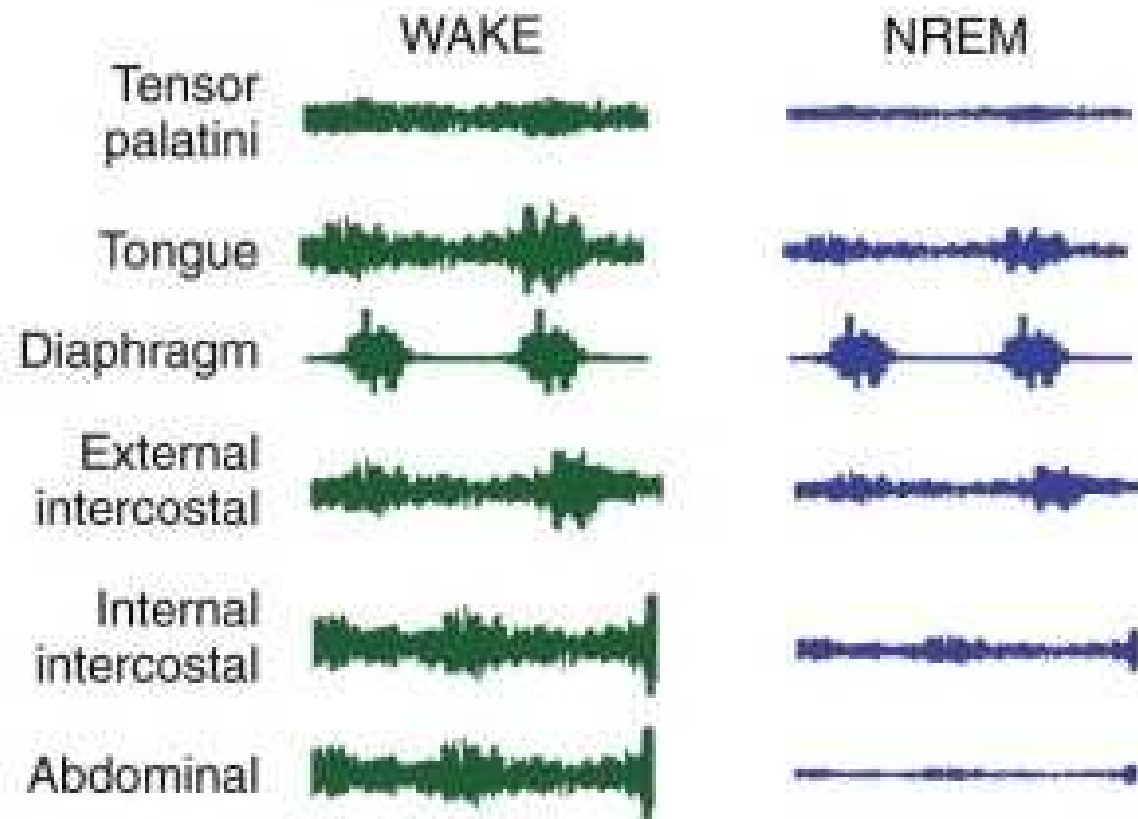
Sommeil lent profond (N3)



Sommeil paradoxal ou REM (R)

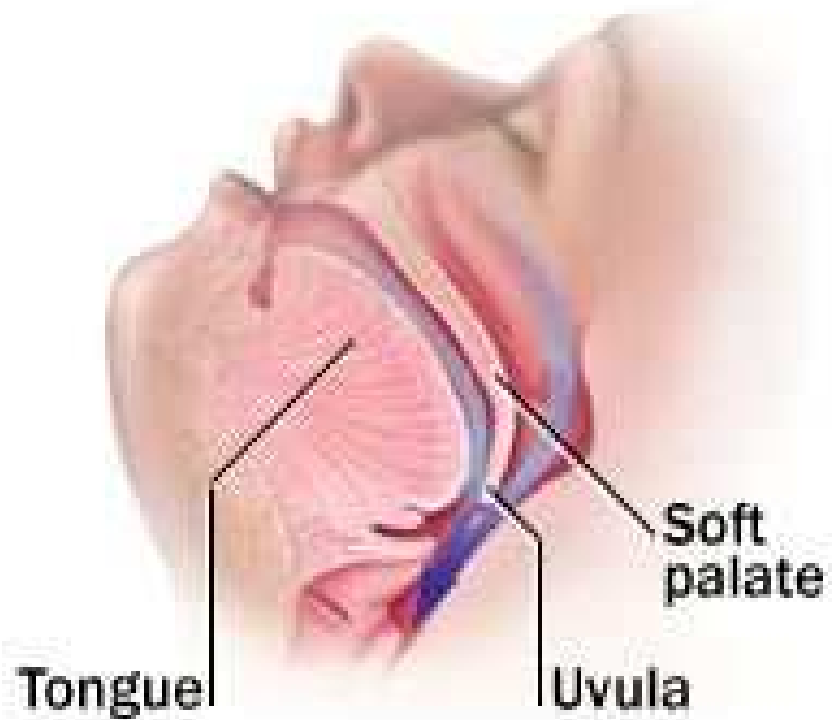


Tonus musculaire au cours du sommeil

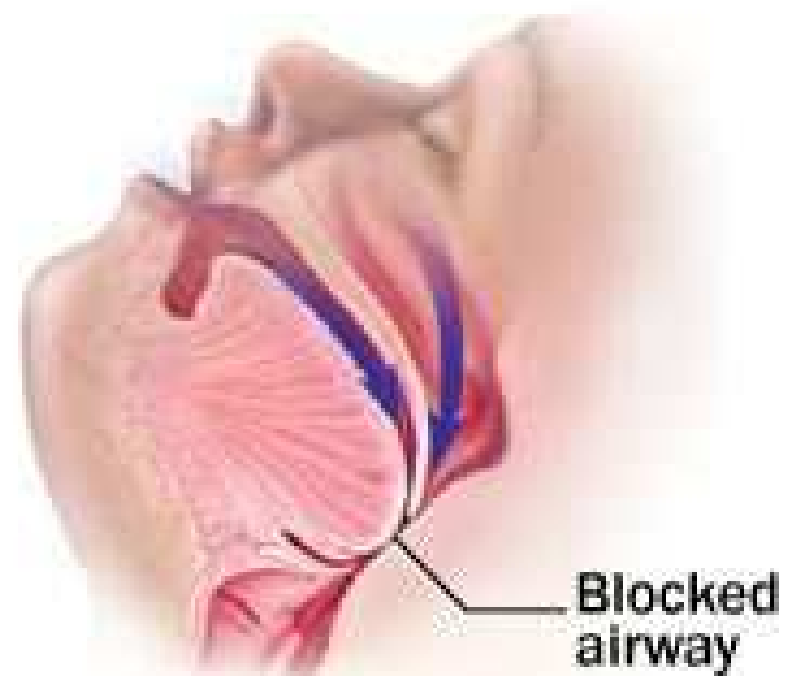


Saper C.B. et al. 2005

Normal breathing during sleep



Obstructive sleep apnea



Plan de l'atelier

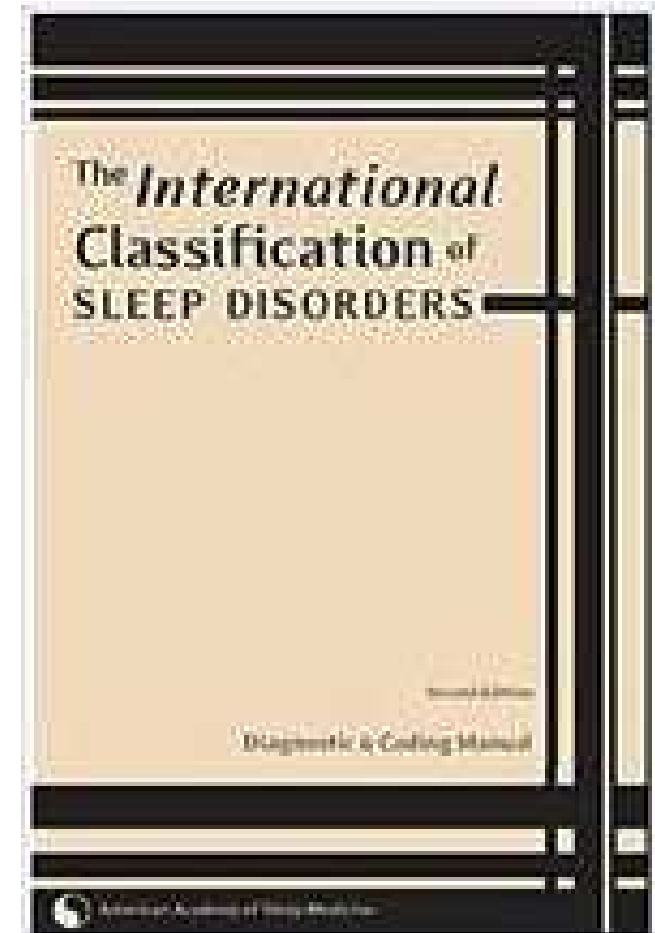
- Le sommeil physiologique
- **Les troubles du sommeil**
- Casse-méninges
- Discussion
- Conclusions

Les troubles du sommeil

ICSD-2

8 Catégories :

1. Insomnies
2. Troubles respiratoires liés au sommeil
3. Hypersomnies (≠ troubles respiratoires)
4. Troubles du rythme circadien
5. Parasomnies
6. Troubles du mouvement liés au sommeil
7. Symptômes isolés, variantes et questions non résolues
8. Autres troubles du sommeil

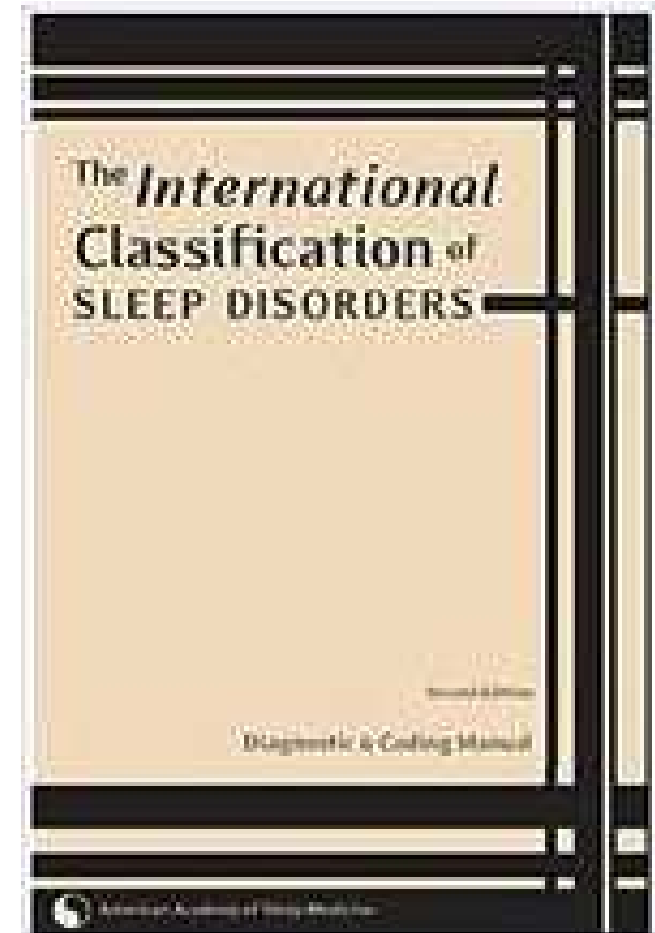


Les troubles du sommeil

ICSD-2

8 Catégories :

1. **Insomnies**
2. Troubles respiratoires liés au sommeil
3. Hypersomnies (≠ troubles respiratoires)
4. Troubles du rythme circadien
5. Parasomnies
6. Troubles du mouvement liés au sommeil
7. Symptômes isolés, variantes et questions non résolues
8. Autres troubles du sommeil



L'insomnie

INSOMNIA

Sleep, 29 (9): 1155-73

Recommendations for a Standard Research Assessment of Insomnia

Daniel J. Buysse, MD¹; Sonia Ancoli-Israel, PhD²; Jack D. Edinger, PhD³; Kenneth L. Lichstein, PhD⁴; Charles M. Morin, PhD⁵

“narrowly” = *symptômes d'insomnie*

Symptômes isolés

- difficultés à s'endormir
- difficultés à rester endormi
- réveils précoces
- sommeil non récupérateur

chez un individu dans des circonstances adaptées et qui a les opportunités pour dormir.

L'insomnie

INSOMNIA

Sleep, 29 (9): 1155-73

Recommendations for a Standard Research Assessment of Insomnia

Daniel J. Buysse, MD¹; Sonia Ancoli-Israel, PhD²; Jack D. Edinger, PhD³; Kenneth L. Lichstein, PhD⁴; Charles M. Morin, PhD⁵

“broadly” = *troubles spécifiques du sommeil*

Symptômes d'insomnie +

“INSOMNIE”

symptômes liés à une détresse ou un dysfonctionnement pendant la **veille**

+ **symptômes spécifiques** pour chaque forme d'insomnie

Formes d'insomnie (ICSD-2)

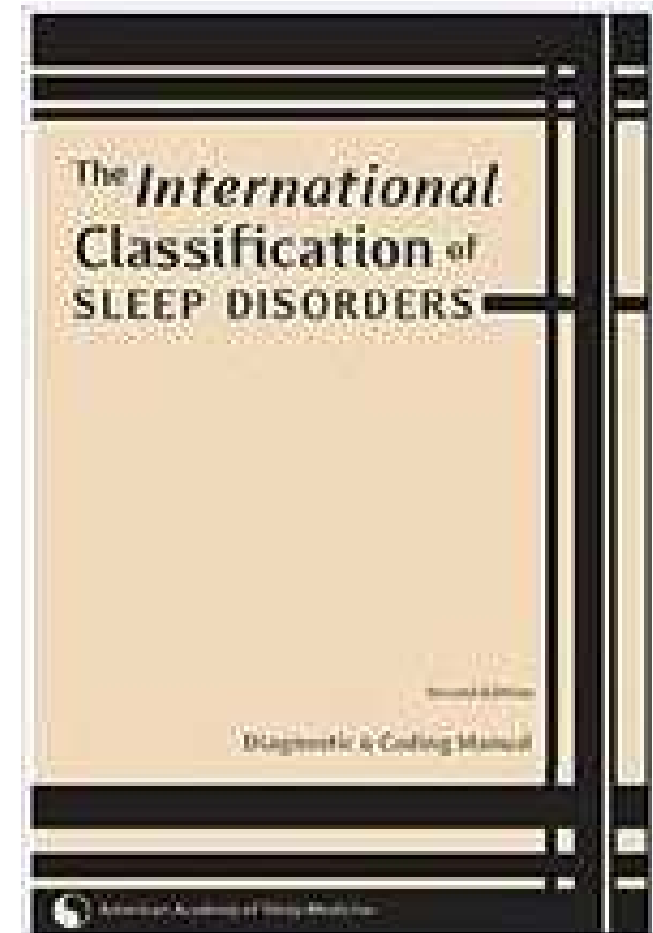
- Insomnie d'ajustement (aigüe)
- Insomnie psychophysiologique
- Insomnie paradoxale
- Insomnie idiopathique
- Mauvaise hygiène du sommeil
- Insomnie comportementale de l'enfance
- Insomnie due à un trouble mental
- Insomnie liée à des maladies organiques ou à des états physiologiques
- Insomnie liée à un médicament ou à une substance

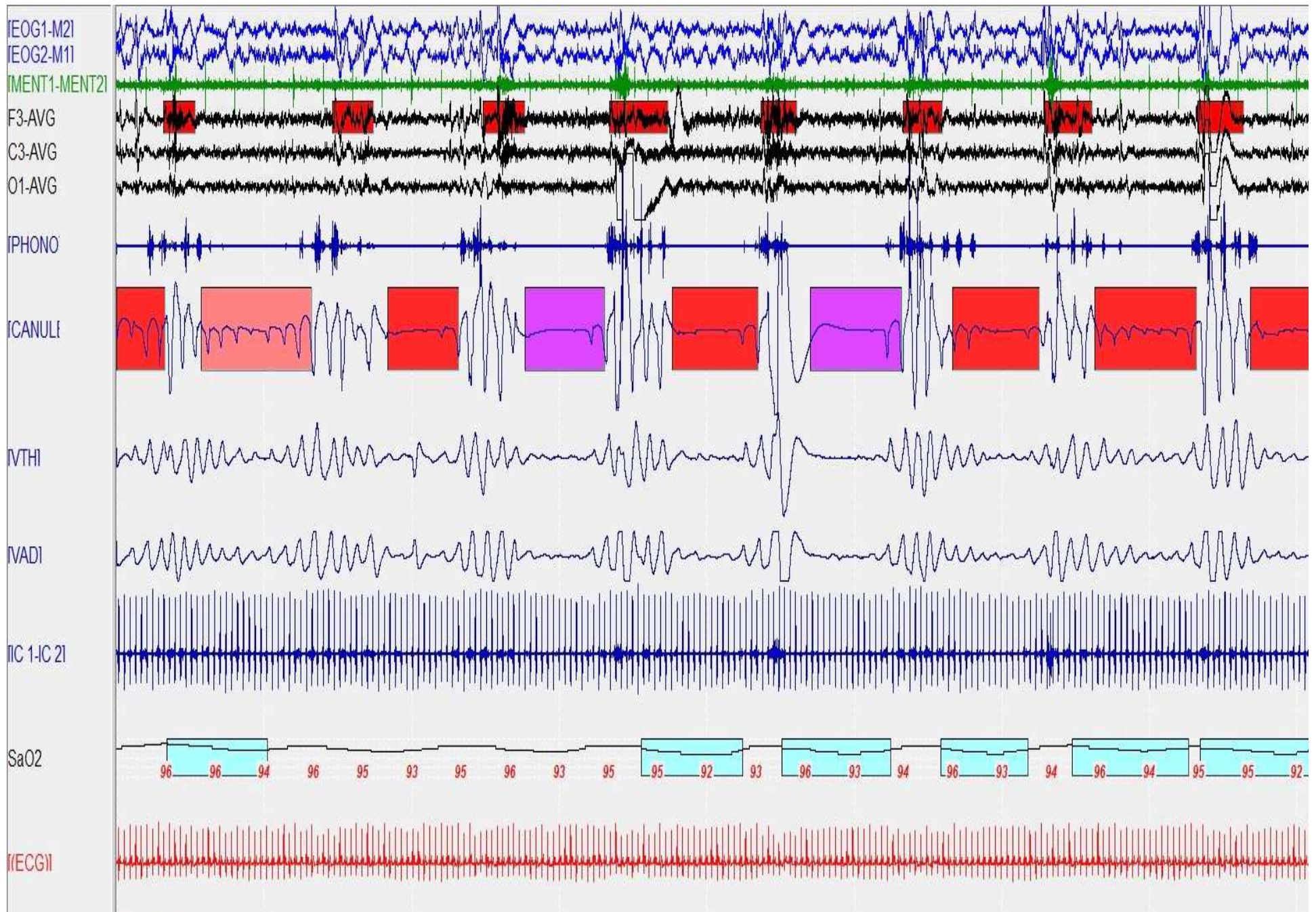
Les troubles du sommeil

ICSD-2

8 Catégories :

1. Insomnies
2. Troubles respiratoires liés au sommeil
3. Hypersomnies (≠ troubles respiratoires)
4. Troubles du rythme circadien
5. Parasomnies
6. Troubles du mouvement liés au sommeil
7. Symptômes isolés, variantes et questions non résolues
8. Autres troubles du sommeil





Physiologie **Troubles du sommeil** Casse-méninges Discussion Conclusions

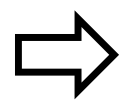
Plan de l'atelier

- Le sommeil physiologique
- Les troubles du sommeil
- **Casse-méninges**
- Discussion
- Conclusions

Casse-méninges

Madame X, 60 ans, vous demande de renouveler son ordonnance de Xanax[®] (alprazolam)

Il prend ce médicament depuis plusieurs années pour des difficultés à s'endormir.



Vous l'interrogez

Plan de l'atelier

- Le sommeil physiologique
- Les troubles du sommeil
- Casse-méninges
- **Discussion**
- Conclusions

Benzodiazépines « hypnotiques »

= BZD à court délai d'action et à demi-vie intermédiaire

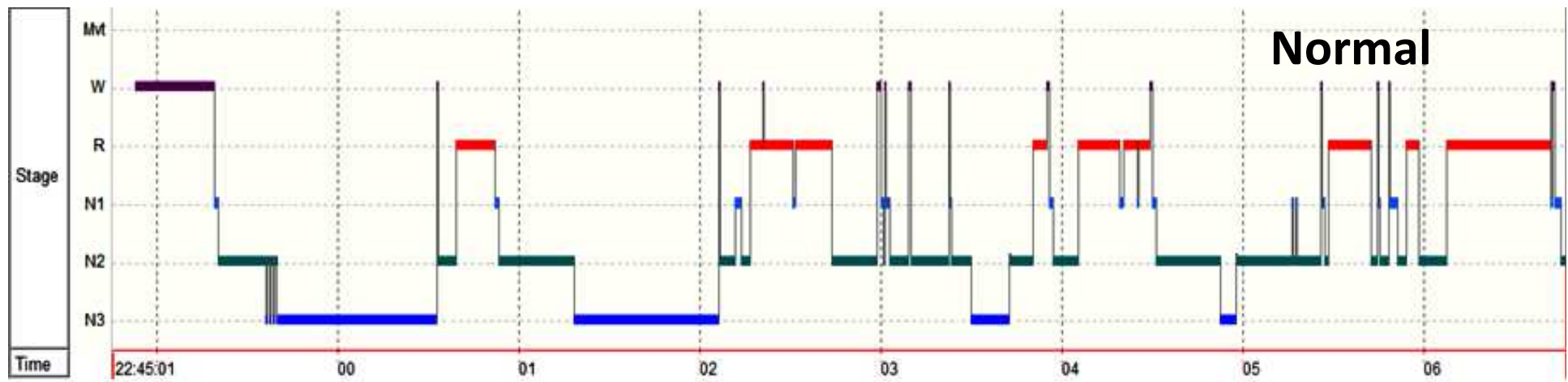
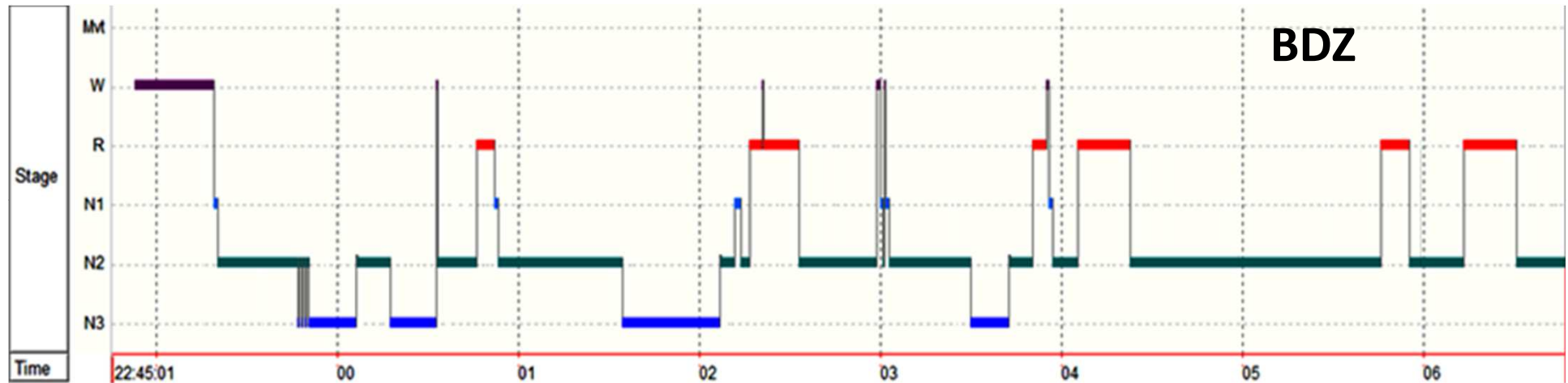
effet pendant 8 heures

↓ Latence d'endormissement

↑ Durée du sommeil

Amélioration de la continuité du sommeil

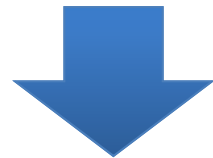
Benzodiazépines « hypnotiques »



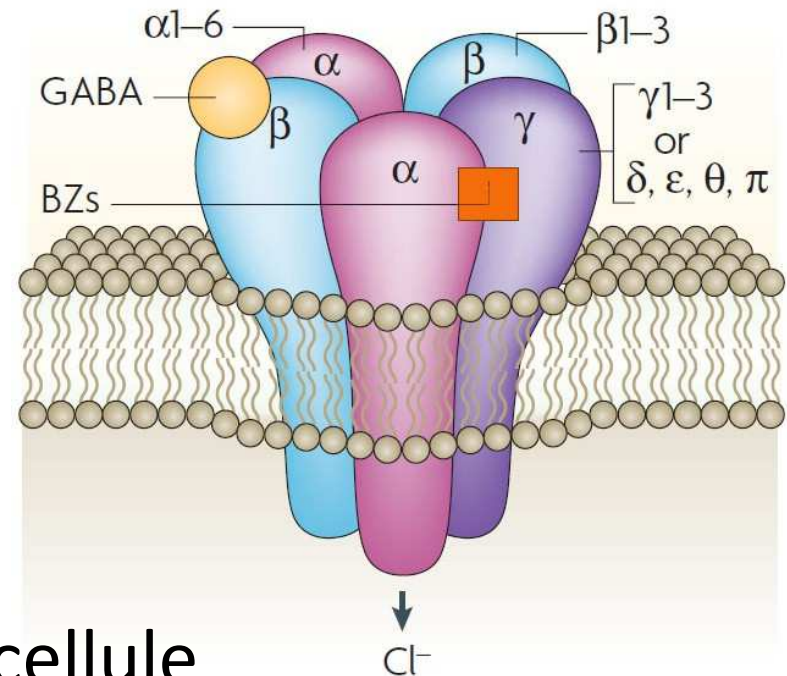
Pharmacodynamie des benzodiazépines

modulateurs allostériques
du récepteur GABA_A

↑ affinité du GABA



↑ facilite l'entrée de Cl⁻ dans la cellule
hyperpolarisation



Pharmacodynamie des benzodiazépines

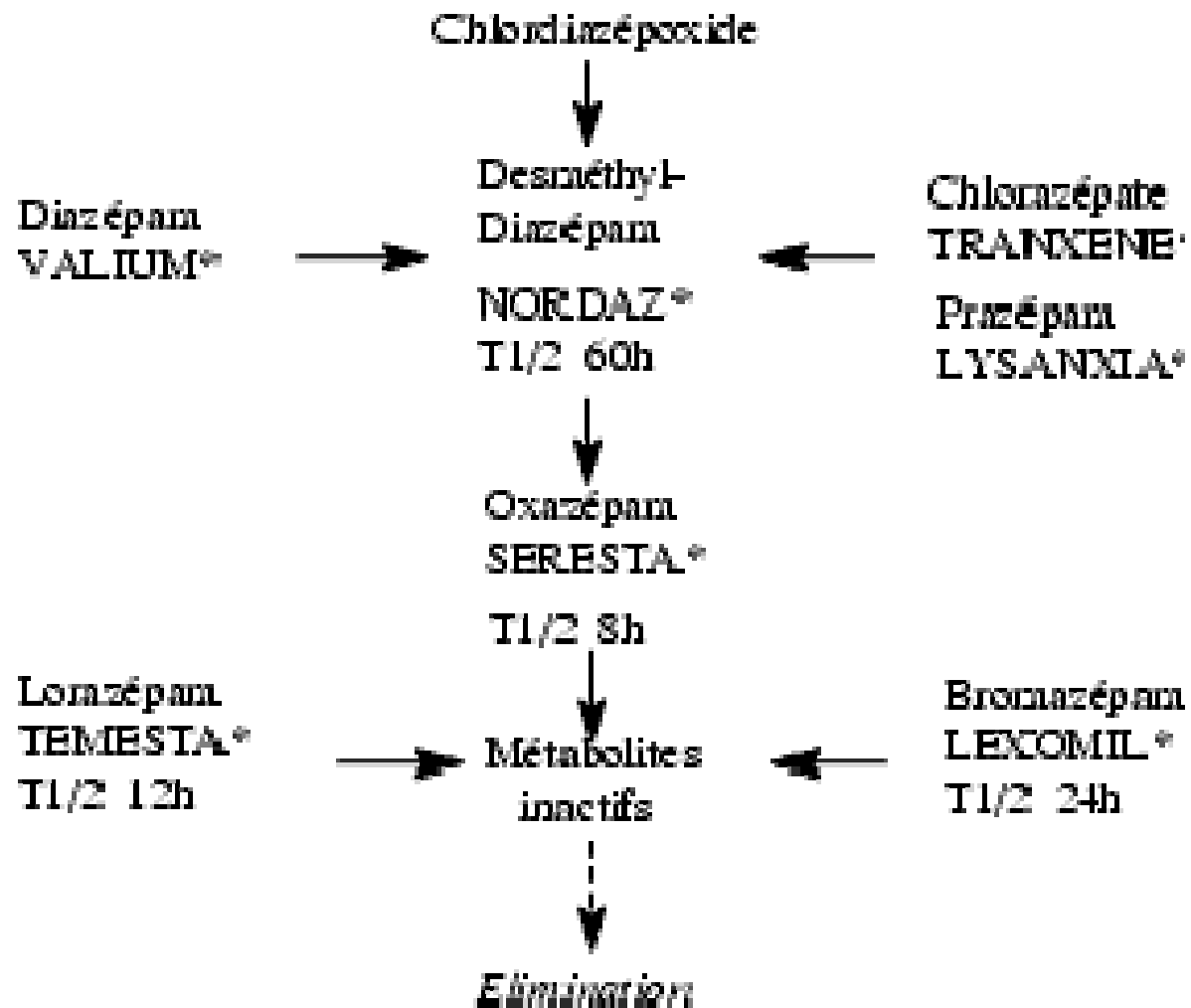
Effets de TOUTES les BDZ, y compris les « z-drugs » :

- Anxiolytiques
- Hypnotiques
- Sédatifs
- Anticonvulsivants
- Myorelaxants
- Amnésiants

Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines et les «z-drugs»

Nom générique	Début d'action	Demi-vie (heures)	Métabolites actifs
Alprazolam	1–2 hs	9–20	Oui
Bromazépam	0,5–4 hs	8–30	Non
Clonazépam	1–4 hs	19–60	Non
Clorazépate	0,5–2 hs	1,3–120	Oui
Diazépam	1–2 hs	30–200	Oui
Flunitrazépam	20-30 mn	15-30	Oui
Flurazépam	0,5–1 hs	40–250	Oui
Lorazépam	1–6 per os 45–75 mn i.m.	8–24	Non
Midazolam	0,5–1 mn i.v.	1–4	Oui
Nitrazépam	0,5–7 hs	15–48	Oui
Oxazépam	1–4 hs	3–25	Non
Prazépam	1–4 hs	30-150	Oui
Zolpidem	30 mn	1,5-4,5	Non
Zopiclone	15 mn	3,5-6,5	Non

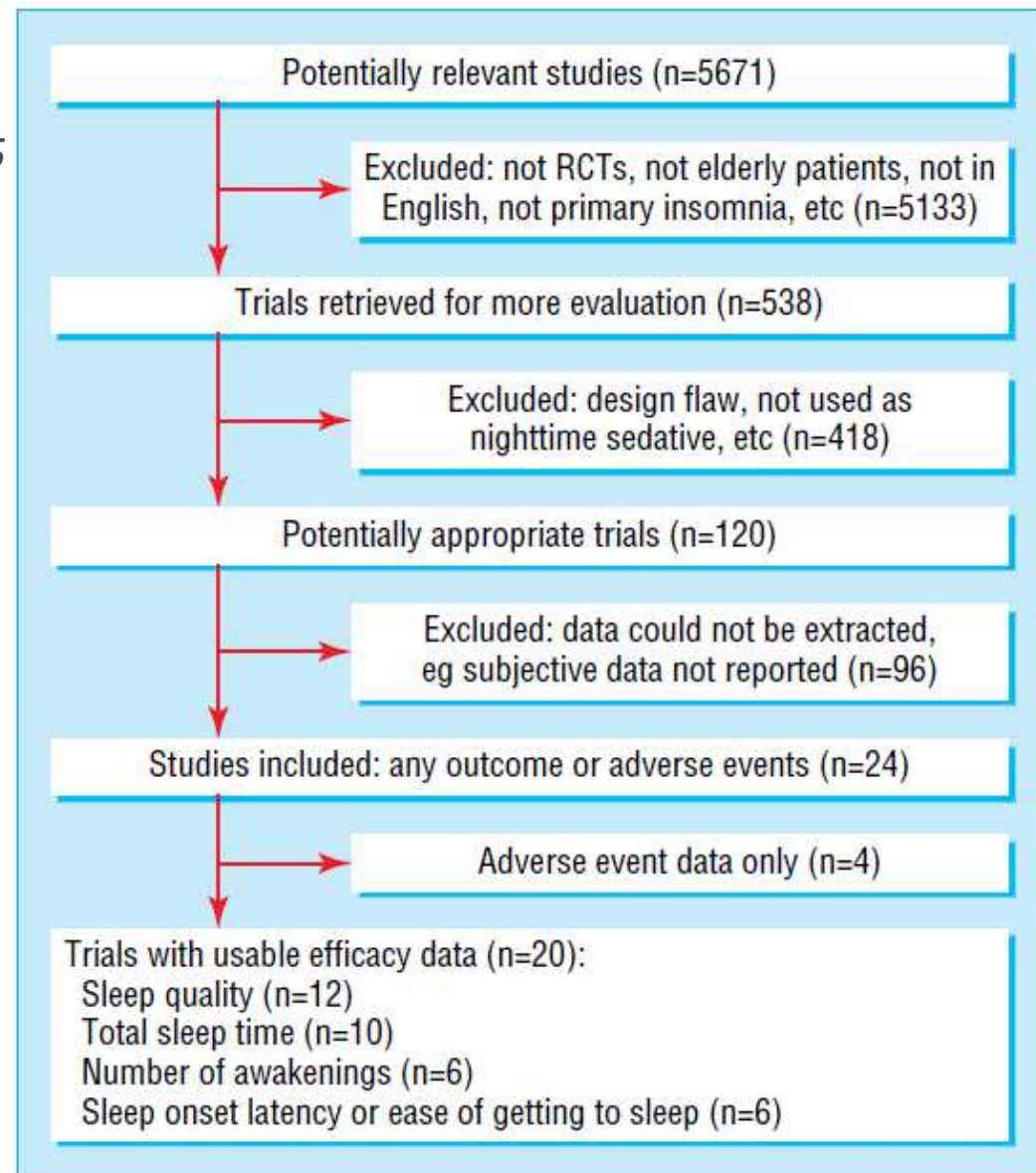
Métabolisme des benzodiazépines



Rapport bénéfice/ risque des hypnotiques chez le sujet âgé

Glass et al. BMJ 2005

- Méta-analyse des essais randomisés, sujets > 60 ans
- Médicament hypnotique/ placebo ou autre comparateur
- 2417 sujets au total (durée moyenne 16 jours)



Characteristics of included studies

Study	Quality score*	No	Drug dose, length of treatment	Study population	Study design
Ancoli-Israel 1999 ¹⁸	4	549	Zaleplon 5 mg, 10 mg; zolpidem 5 mg, 14 nights	Age range 65-91 (mean 71.67); outpatients; placebo responders excluded (enriched sample)	Parallel, multicentre
Bayer et al, 1983 ¹⁹	3	40	Loprazolam 1 mg, nitrazepam 5 mg, 7 nights	Age range 70-88 (mean 75.5); hospital inpatients, enriched sample	Parallel, single centre
Bayer et al, 1986 ²⁰	4	53	Loprazolam 0.5 mg, 1 mg, 5 nights	Age range 68-89 (mean 77.8); hospital inpatients	Parallel, single centre
Bayer et al, 1986 ³⁸	4	53	Triazolam 0.125 mg, chlormethiazole 384 mg, 9 weeks	Age range 70-91, nursing home and hospital inpatients	Parallel, single centre
Caldwell et al, 1982 ³⁹	4	57	Quazepam 15 mg, 5 nights	Age range 60-81, outpatients	Parallel, single centre
Dehlin et al, 1983 ²¹	3	40	Triazolam 0.25 mg; nitrazepam 5 mg, 14 nights	Age range 66-91 (mean 83); residents of home for aged and hospital inpatients	Crossover, washout 7 nights, multicentre
Dehlin et al, 1995 ²²	3	107	Zopiclone 5 mg, flunitrazepam 1 mg, 14 nights	Age range 60-95 (mean 79); "geriatric clinic" patients	Parallel, multicentre
Elie et al, 1990 ²³	2	44	Zopiclone, triazolam (dose adjusted to response), 21 nights	Age range 60-90 (mean 76); residents in homes for aged	Parallel, single centre
Fairweather et al, 1992 ²⁴	2	24	Zolpidem 5 mg, 10 mg, 7 nights	Age range 63-80 (mean 71); outpatients	Crossover, washout 7 nights, single centre
Hedner et al, 2000 ²⁵	2	437	Zaleplon, 5 mg, 10 mg, 14 nights	Age range 59-95 (mean 72.5); outpatients	Parallel, multicentre
Klimm et al, 1987 ²⁶	4	74	Zopiclone 7.5 mg, nitrazepam 5 mg, 7 nights	Mean age 73.2; outpatients	Parallel, single centre
Lachnit et al, 1983 ²⁷	4	46	Midazolam 15 mg, Vesperax†, 5 nights	Age range 57-90 (mean age 77); inpatients	Parallel, single centre
Leppik et al, 1997 ²⁸	4	335	Zolpidem 5 mg, triazolam 0.125 mg, temazepam 15 mg, 28 nights	Age range 59-85 (mean 69); participant characteristics not reported	Parallel, multicentre
Mamelak et al, 1989 ²⁹	4	36	Brotizolam 0.25 mg, flurazepam 15 mg, 14 nights	Age range 60-72, participants' characteristics not reported	Parallel, single centre
Meuleman et al, 1987 ³⁰	3	17	Temazepam 15 mg, diphenhydramine 50 mg, 5 nights	Age range 56-97 (mean 71.1); nursing home patients	Crossover, washout 72 hr, single centre
Morin et al, 1999 ³¹	4	40	Temazepam 7.5-30 mg (dose adjusted to response), 2-7 times per week, 8 weeks	Mean age 65, outpatients	Parallel, single centre
Mouret et al, 1990 ⁴⁰	4	10	Triazolam 0.25 mg, zopiclone 7.5 mg, 15 nights	Mean age 68.1, outpatients	Parallel, single centre
Murphy et al, 1982 ³²	6	18	Nitrazepam 2.5 mg, triazolam 0.125 mg, 5 nights	Mean age 80.1; inpatients	Parallel, single centre
Overstall et al, 1987 ³³	4	62	Lormetazepam 1 mg, chlormethiazole 384 mg, 7 nights	Mean age 80.7, inpatients	Parallel, single centre
Reeves, 1977 ³⁴	3	41	Triazolam 0.25 mg, flurazepam 15 mg, 28 nights	Age range 63-78 (mean 68.6); outpatients	Parallel, single centre
Richards et al, 1988 ³⁵	4	145	Lormetazepam 0.5 mg, 1 mg, 7 nights	Mean age 72.5; participant characteristics not reported	Parallel, multicentre
Roger et al, 1993 ³⁶	4	221	Zolpidem 5 mg, 10 mg, triazolam 0.25 mg, 21 nights	Age range 58-98 (mean 81.1); inpatients	Parallel, multicentre
Roth et al, 1997 ⁴¹	4	30	Quazepam 7.5 mg, 15 mg, 7 nights	Mean age 65.9, outpatients	Parallel, single centre
Viukari et al, 1984 ³⁷	3	32	Brotizolam 0.125 mg, nitrazepam 2.5 mg, 7 nights	Age range 62-98 (mean 81); residents in old people's home	Crossover, washout 7 nights, single centre

*Score out of 6, 1 for blinding+3 for method of randomisation and allocation concealment, 2 for follow-up (Jadad criteria).

†Vesperax=hydroxyzine 50 mg, brallobarbitol 50 mg, secobarbitol 150 mg, not evaluated here.

Efficacité (amélioration de la qualité subjective du sommeil)

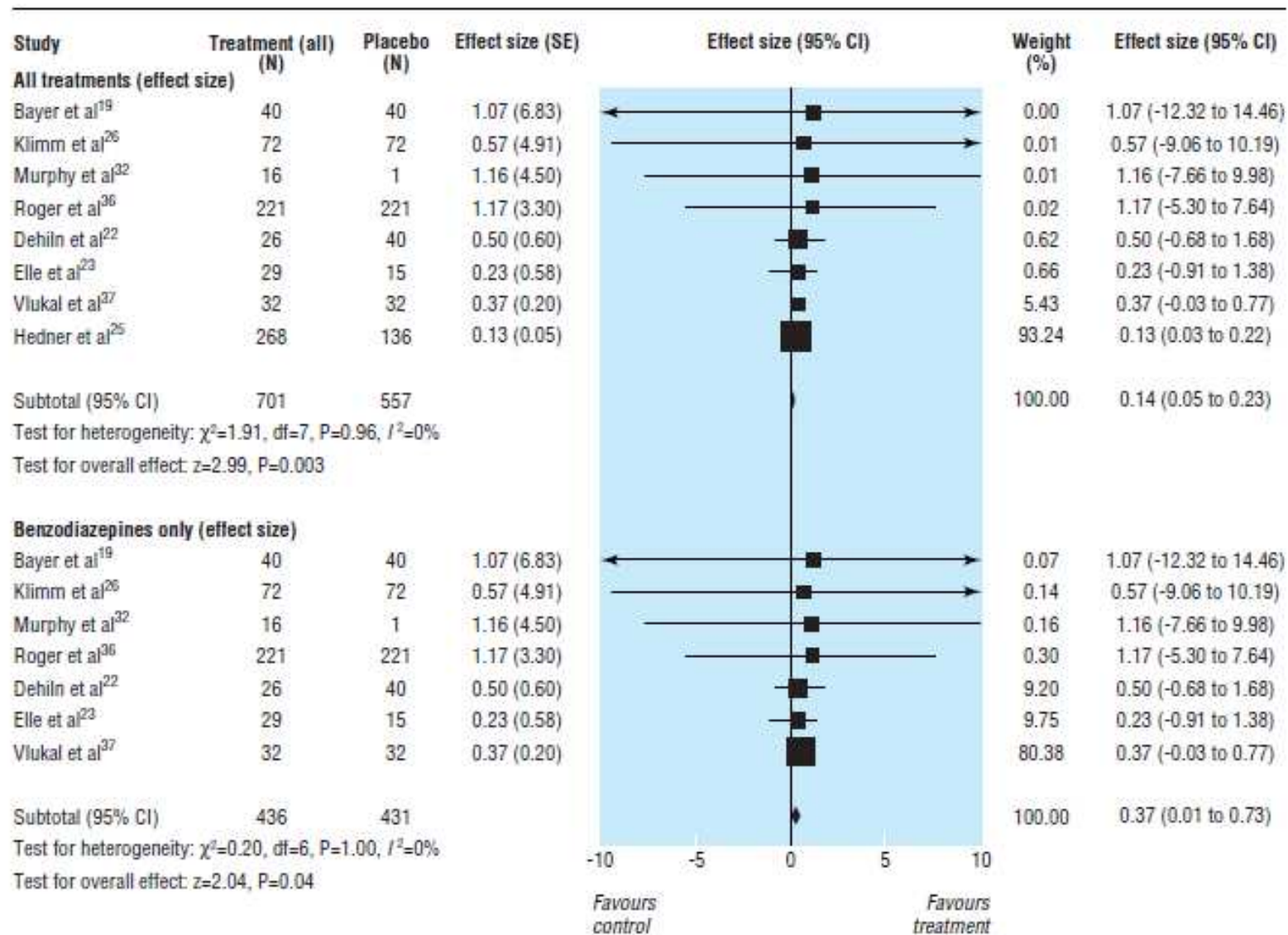


Fig 2 Mean effect size (95% confidence intervals) for subjective improvements in sleep quality with any sedative treatment and benzodiazepines only compared with placebo for at least five nights in people aged 60 or older with insomnia

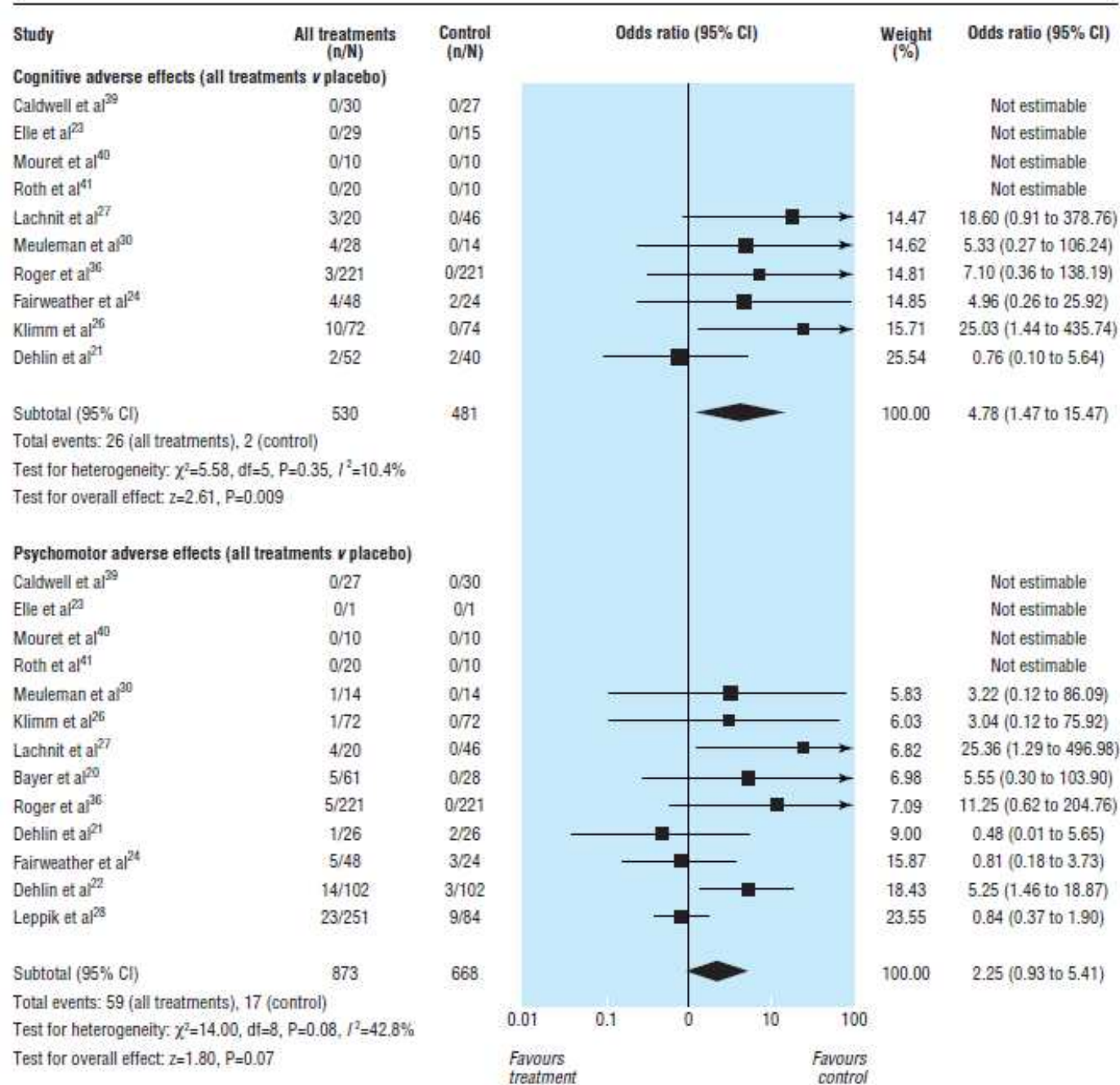


Fig 3 Cognitive and psychomotor adverse events, odds ratios, z scores, and test for heterogeneity for any sedative hypnotics taken for at least five nights in people aged 60 or older with insomnia

- Quantité d'effet (qualité, durée du sommeil, réveils nocturnes)
- Sécurité (effets cognitifs et psychomoteurs)

Hypnotic sedatives v placebo in older persons with insomnia*

Outcomes	Number of trials (n)	Mean effect size (95% CI)
Sleep quality	8 (719)	0.14 (0.05 to 0.23)
Amount of sleep (min)	8 (601)	25 (13 to 38)
Number of night awakenings	6 (441)	-0.63 (-0.48 to -0.77)

	WER			
	Any sedative	Placebo	RRI (CI)	NNH (CI)
Cognitive adverse effects	10 (712) 3.9%	0.8%	363% (46 to 1281)	34 (10 to 259)
Psychomotor adverse effects	13 (1016) 5.5%	2.5%	118% (-7 to 387)	Not significant

*WER = weighted event rates. Other abbreviations defined in glossary; weighted event rates, RRI, NNH, and CI calculated from control event rates, and odds ratios reported in article. Analyses based on a random-effects model.

Glass et al. BMJ 2005

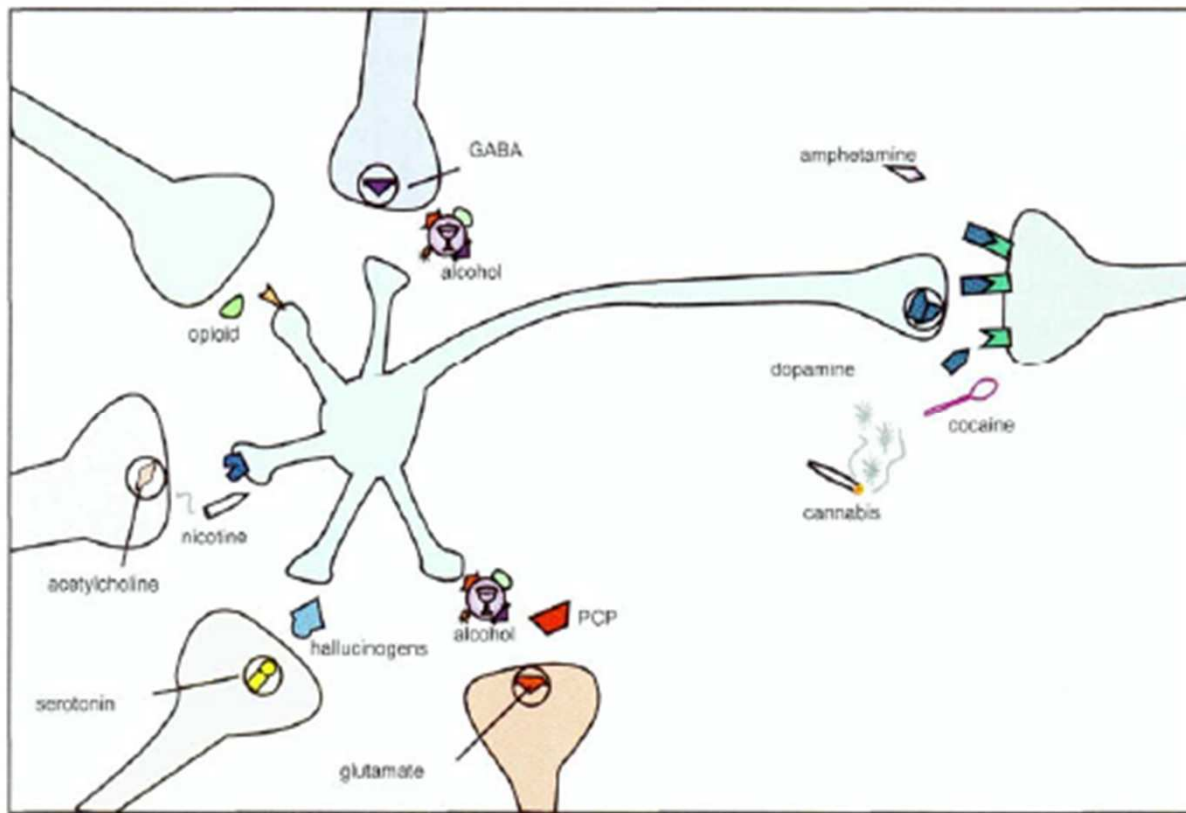
Rapport bénéfice/ risque des hypnotiques chez le sujet âgé

- Évènements indésirables :
 - Cognitifs : OR 4,78
 - Psychomoteurs : OR 2,25 (NS)
 - Effets rémanents : OR 3,82
 - En général peu graves à court terme
- Rapport bénéfice/risque :
 - NNT = 13 [6,7-62,9] (amélioration de la qualité du sommeil rapportée par les patients dans 4 essais)
 - NNH= 6 [4,7-7,1]

Glass et al. BMJ 2005

Dépendance

Substances d'abus : libération de dopamine dans la voie méso-limbique (*noyau accumbens*)



Echelle ECAB

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
(attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Plan de l'atelier

- Le sommeil physiologique
- Les troubles du sommeil
- Casse-méninges
- Discussion
- **Conclusions**

Mesures non médicamenteuses

Modification des styles de vie

Synchronisateurs exogènes du rythme circadien

