

Le traitement pharmacologique de l'insomnie controverses et réalité

Bernard Guay et Charles Morin

DANS L'ÉDITION DE 1931 du Larousse médical du XX^e siècle, on dit : « Le traitement de l'insomnie dépend de la cause qui la produit. D'une manière générale, il est préférable de s'attaquer à la cause elle-même ; l'emploi des hypnotiques, qui sont toujours des poisons du système nerveux, ne provoque qu'un sommeil artificiel. Et on finit par s'y habituer, si bien qu'il faut parfois en arriver aux doses toxiques pour obtenir le sommeil. »

Aujourd'hui, un médecin conférencier pourrait tenir exactement les mêmes propos, et son discours ne serait pas anachronique. A-t-on progressé dans nos connaissances et notre approche pharmacologique du traitement de l'insomnie ? Le présent article a pour but de répondre à cette question (*tableau I*).

Épidémiologie

Il existe de nombreuses études épidémiologiques sur la prévalence de l'insomnie. J'en inclurai seulement quelques-unes en référence. Ce qu'on peut retenir, c'est que la prévalence de l'insomnie, lorsqu'on utilise des critères restrictifs, est d'environ 10 %¹. En outre, elle augmente avec l'âge² et est deux fois plus élevée chez la femme. Chez les jeunes, l'insomnie est associée à

Le Dr Bernard Guay, omnipraticien, est professeur agrégé à l'Université Laval et exerce au Département de psychiatrie de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec ainsi qu'au Centre d'étude des troubles du sommeil (CETS) de Québec. M. Charles Morin, psychologue, est professeur titulaire de psychologie à l'Université Laval et directeur du CETS. Il possède un doctorat en psychologie.

Tableau I

Quelques controverses dans le traitement de l'insomnie

- L'utilisation d'hypnotiques à long terme sans données probantes à l'appui
- Le recours à plusieurs classes de médicaments avec ou sans ordonnance sans preuve de leur efficacité
- L'emploi d'un médicament sans indication officielle
- L'utilisation de molécules ayant un fort potentiel d'effets indésirables
- Le risque de polypharmacie en lien avec l'utilisation chronique d'un hypnotique
- L'absence de traitement ou un traitement inadéquat qui cause des coûts considérables
- La place du traitement cognitivocomportemental par rapport à celle du traitement pharmacologique à court et à long terme
- Les troubles du sommeil peu signalés par le patient et le sujet jamais abordé par le médecin

l'anxiété tandis que chez les plus vieux, elle est associée à la dépression³. Beaucoup de données convergent sur le fait que l'insomnie peut être le précurseur de la dépression³.

Une étude sur le profil médicamenteux des personnes âgées du Québec en 1990 montrait que 48 % de cette population était sous psychotrope, 36 % avait reçu des benzodiazépines pendant plus de trente

Le traitement de l'insomnie dépend de la cause qui la produit.

Repère

Tableau II

Erreurs à éviter dans le traitement de l'insomnie¹³

- ⊕ Prescrire ou renouveler un hypnotique de façon systématique
- ⊕ Associer deux anxiolytiques ou deux hypnotiques
- ⊕ Renouveler une ordonnance sans réévaluer la situation du patient
- ⊕ Méconnaître une dépression ou un autre trouble psychiatrique
- ⊕ Présumer que le traitement de la dépression éliminera automatiquement l'insomnie
- ⊕ Négliger un symptôme évocateur d'un syndrome d'apnée du sommeil
- ⊕ Prescrire un hypnotique en présence d'une affection des voies respiratoires
- ⊕ Arrêter brutalement un traitement par un hypnotique

jours, dont 15 % avait pris une benzodiazépine à action prolongée⁴.

Un retour à Hippocrate

Le mot « insomnie » vient des racines latines *in* (négatif) et *somnus* (sommeil) et signifie : « privation anormale de sommeil ». Hippocrate a parlé de « veille excessive », et il a beaucoup mieux compris ce problème.

Sur le plan historique, le traitement pharmacologique de l'insomnie se confond avec l'histoire de l'anesthésie. En effet, en voulant diminuer l'état de conscience pour rendre les interventions moins douloureuses, on s'est rendu compte que les agents employés pouvaient provoquer la somnolence. Le premier produit utilisé, connu depuis des millénaires, est l'alcool. Et c'est encore le plus utilisé de nos jours. Le principe pharmacologique est que l'alcool, un dépresseur du système nerveux, permet de réduire l'état de veille excessive. Ensuite, certains produits dérivés de l'anesthésie, comme le phéno-barbital, puis les barbituriques, qui ont été remplacés par les benzodiazépines, ont été employés. Il n'existe pas encore de médicaments qui stimulent le sommeil. Dans cette dernière perspective, il reste encore beaucoup de recherche à faire pour comprendre la neurophysiologie du sommeil et produire une avancée importante sur le plan pharmacologique.

L'approche diagnostique

On définit l'insomnie comme une difficulté à s'endormir, à rester endormi ou encore comme un sommeil non réparateur ou de piètre qualité. Les symptômes doivent survenir au moins trois fois par semaine pendant un minimum d'un mois. Il faut aussi vérifier les répercussions de ces symptômes sur les activités diurnes. Plusieurs questions demeurent en suspens. Actuellement, nous parlons plus d'insomnie primaire et secondaire, mais il serait plus juste de dire « maladies associées à l'insomnie ». Par contre, les principes de base de l'évaluation restent inchangés⁵. Il faut bien préciser les symptômes présentés afin de bien caractériser la maladie physique ou psychiatrique sous-jacente. Il faut vérifier si l'insomnie est apparue après le début, l'arrêt ou le sevrage d'une substance⁶. Il faut évaluer la durée et la gravité des symptômes et doser le traitement en fonction de la description obtenue. Comme pour tout traitement, il faut en évaluer les avantages et les inconvénients. Les méthodes non pharmacologiques⁷ sont recommandées en premier lieu dans des consensus^{8,9} et même dans certaines références pharmacologiques¹⁰.

Le défi du médecin de famille

La prévalence de l'insomnie, et surtout la pauvre qualité subjective du sommeil, augmente avec l'âge. Près de la moitié des gens âgés souffrent de symptômes d'insomnie ou sont insatisfaits de leur sommeil. On observe une diminution du sommeil profond, une augmentation du nombre d'éveils nocturnes et une augmentation du temps éveillé après l'endormissement¹¹. L'insomnie est associée à de la détresse durant la journée, ce qui nuit au fonctionnement de la personne et cause de la fatigue, une perturbation de l'humeur et des troubles cognitifs, comme des difficultés de concentration ou de mémoire.

Souvent dans cette population, nous retrouvons une inversion du cycle éveil-sommeil, particulièrement chez les patients atteints de démence. Nous savons que les personnes qui vivent en établissement sont peu exposées à la lumière et font peu d'activité

Hippocrate a parlé de « veille excessive », et il a beaucoup mieux compris ce problème.

Repère

physique. Tous ces problèmes d'hygiène de vie contribuent à des troubles de sommeil en général et d'insomnie en particulier.

Le traitement pharmacologique

Le sommeil faisant intervenir des mécanismes d'une grande complexité, il est illusoire d'espérer un traitement pharmacologique de l'insomnie sans effets indésirables et neurocognitifs. Si la molécule est efficace contre l'insomnie, c'est qu'elle agit sur le cerveau en perturbant du même coup plusieurs autres fonctions.

Sans s'attarder sur l'histoire des traitements de l'insomnie, rappelons que les barbituriques et l'hydrate de chloral ont été utilisés il y a quelques décennies. Ces médicaments sont encore offerts sur le marché, mais ne devraient plus être prescrits, car la dose létale est trop faible.

La découverte des benzodiazépines a constitué un grand progrès de la pharmacothérapie, car elle nous a permis de mieux comprendre les mécanismes de la neurotransmission. Pendant plusieurs années, les benzodiazépines étaient les médicaments les plus prescrits au monde. Elles continuent toujours d'être utiles et pertinentes dans de nombreuses indications cliniques. Elles possèdent le même noyau chimique, un métabolisme presque identique et des effets indésirables semblables (*tableau II*).

Il faut privilégier les benzodiazépines à action rapide et dont la demi-vie est courte ou intermédiaire. L'oxazépam (Serax) est sûr et est facile à cesser. Avant de prescrire les benzodiazépines, il faut déjà prévoir quand on les arrêtera, car aucune donnée n'appuie leur utilisation prolongée.

Pour l'insomnie, une méta-analyse montre une réduction du temps de latence du sommeil de 4,2 minutes et une augmentation de la durée totale du sommeil de 61,8 minutes¹¹. Les études épidémiologiques révèlent cependant un accroissement de la mortalité, des accidents de la route, des chutes et des fractures de la hanche et une diminution des capacités cognitives (pertes de mémoire et confusion). Par contre, une étude plus récente n'a pas montré de hausses de la mortalité associée à l'insomnie et à son traitement.

Certaines études épidémiologiques solides ont beaucoup insisté sur les effets néfastes à long terme des benzodiazépines qui auraient été détectés en raison de l'utilisation massive de ces molécules. Rien ne nous

permet d'affirmer que ces effets ne peuvent se produire avec les autres médicaments utilisés, sans indication officielle, contre l'insomnie, comme les antidépresseurs. Ce que l'on peut dire aujourd'hui, c'est que ces effets nuisibles à long terme pourraient être plus ou moins importants.

Des hypnotiques non apparentés aux benzodiazépines, qui agissent sur le même récepteur gaba-benzodiazépine, ont ensuite été mis au point. Leur action est toutefois plus spécifique. Il en existe trois, mais seule la zopiclone est offerte au Canada.

Les médicaments de cette classe n'ont pas une structure chimique identique, mais leurs effets diffèrent peu. Leur action est rapide, ils entraînent peu d'effet de rebond ou résiduel, créent peu ou pas de dépendance et de tolérance et ont peu de répercussions sur la mémoire et la performance psychomotrice. Contrairement aux benzodiazépines, ils n'ont pas d'effets anticonvulsivants et myorelaxants et ne diminuent pas le sommeil profond. Il s'agit donc des produits à privilégier.

Les antidépresseurs ne sont pas utilisés seulement dans le traitement de la dépression. Ils sont aussi approuvés pour soigner certains troubles anxieux. L'insomnie étant un symptôme partagé de la dépression et de l'anxiété, les antidépresseurs pourraient théoriquement aider au traitement de l'insomnie. Il faut faire attention, car plusieurs antidépresseurs causent de l'insomnie ou peuvent augmenter les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil, ce qui contribue à un sommeil non récupérateur. En cas de dépression majeure compliquée d'insomnie, on doit prescrire un antidépresseur. Pour un diagnostic d'insomnie primaire, aucune étude n'appuie le recours à un antidépresseur.

Quelques difficultés rencontrées

Si nous prenions le temps de répertorier toutes les substances vendues avec et sans ordonnance qu'une personne a essayées au cours de sa vie, nous serions surpris du nombre de produits et de leur durée d'utilisation. Si une personne a tenté un si grand nombre de substances, c'est qu'elle n'a pas été satisfaite des résultats. Il faut faire attention, car beaucoup de ces produits vendus sans ordonnance peuvent causer des effets indésirables.

Habituellement, lorsqu'une personne se prépare à aller se coucher, le rituel est assez répétitif. Elle verrouille la porte d'entrée, ferme l'éclairage, se brosse les dents,

Tableau III

Substances diverses et insomnie

Substances	Commentaires
☉ Caféine	Demi-vie de plus de 50 heures. Elle peut causer de l'insomnie. Ne pas prendre après 14 heures.
☉ Alcool	Aide à l'endormissement, mais nuit à la continuité du sommeil par des réveils fréquents.
☉ Tabac	Attention aux effets nocturnes du sevrage de la nicotine.
☉ Placebo	L'insomnie répond au placebo. Donc, les études doivent comporter un groupe témoin, une bonne méthodologie et l'utilisation d'outils statistiques judicieux.
☉ Benzodiazépines	Historiquement, classe de médicaments la plus utilisée, ce qui nous permet d'avoir de bonnes études épidémiologiques. Tolérance à long terme.
☉ Zopiclone (Imovane)	Le meilleur choix. N'altère pas la structure du sommeil.
☉ Barbituriques	Dépresseurs du système nerveux central. Remplacés par les benzodiazépines en raison de leur dose létale trop faible. À ne jamais prescrire.
☉ Hydrate de chloral (Noctec)	Apparenté aux barbituriques. Une tolérance aux effets sédatifs peut se produire au bout de 5 à 14 jours. Peut être mortel en surdose, surtout en association avec l'alcool.
☉ Antidépresseurs	Les tricycliques et la fluoxétine peuvent exacerber les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil.
☉ Amitriptyline (Elavil)	Par son effet sur les récepteurs antihistaminiques, l'amitriptyline provoque la somnolence. Toutefois, il se produit une tolérance à cet effet en 14 jours. L'amitriptyline donne aussi des effets anticholinergiques néfastes chez la personne âgée, comme la sécheresse de la bouche et la constipation. Elle est aussi utilisée comme coanalgésique. Elle pourrait augmenter le sommeil profond. A déjà été essayée dans le traitement de la fibromyalgie.
☉ Trimipramine et doxépine	Ces antidépresseurs ont moins d'effets anticholinergiques que l'amitriptyline.
☉ ISRS	La fluoxétine et la sertraline sont des stimulants qui peuvent causer de l'insomnie.
☉ Trazodone (Desyrel)	Produit très utilisé contre l'insomnie aux États-Unis, mais aucune étude n'appuie cette indication.
☉ Cyclobenzaprine (Flexeril)	Relaxant musculaire ayant comme effet indésirable la sédation. Possède une structure chimique apparentée aux antidépresseurs tricycliques, en plus d'avoir des effets anticholinergiques, sédatifs et chronotropes positifs.
☉ Mirtazapine (Remeron)	Antidépresseur avec effet sédatif. Pas d'étude pour appuyer cette indication.
☉ Neuroleptiques	À ne jamais prescrire à un patient non psychotique. Risque de syndrome neuroleptique malin ou de dyskinesie tardive.
☉ Prométhazine (Phénergan)	De la famille des phénothiazines, mais sans effet antipsychotique. Elle a de fortes actions anticholinergiques et antihistaminiques qui sont sédatives et antiémétiques. Elle entraîne une tolérance rapide à la sédation.
☉ Diphenhydramine	Tolérance à l'effet sédatif en quelques jours. Peut produire des troubles cognitifs et locomoteurs et des effets résiduels le lendemain. (Benadryl, Somnifix, Nytol, Sleep-Eze, Unisom, Simply Sleep, antihistaminiques)
☉ Mélatonine	Pas commercialisée au Canada. Effet thérapeutique douteux contre l'insomnie. Effets indésirables à long terme inconnus.

etc. Lorsqu'on prescrit une pilule pour dormir, il est souvent difficile d'arrêter le traitement, car la pilule sera dorénavant incluse dans le rituel. C'est la principale raison pour laquelle il est si difficile de cesser un hypnotique.

Aussi, il se produit une association entre la pilule et le sommeil. La personne fait le lien entre son bon sommeil et la pilule et perd par le fait même confiance dans ses capacités d'autorégulation. Pour cette raison, le recours

occasionnel à un médicament contre l'insomnie peut à long terme être associé à une mauvaise évolution¹².

Lorsqu'on diminue progressivement les benzodiazépines utilisées dans le traitement de l'insomnie, les patients se plaignent d'un sommeil plus léger et d'éveils nocturnes plus fréquents. Ils disent aussi être plus éveillés le jour, car ils ont moins d'effets résiduels diurnes. Et s'ils sont plus éveillés le jour, ils le sont aussi la nuit. Ils deviennent alors plus conscients des éveils nocturnes, mais n'en ont pas plus à l'ÉEG que lorsqu'ils prenaient des benzodiazépines. Il faut se rappeler que les benzodiazépines causent des pertes de mémoire, d'où un souvenir moindre des éveils nocturnes qui sont toutefois aussi nombreux. Il faut que les patients acceptent cette nouvelle perception.

LA RÉALITÉ, C'EST QUE nous prescrivons beaucoup de médicaments pour traiter l'insomnie. Nous n'avons souvent pas le choix, car nous manquons de ressources, de temps, d'accès à un psychologue ou nous ne pouvons modifier le milieu.

Malgré tout, il n'en demeure pas moins que le principe à la base de notre pratique médicale est de ne pas nuire et pour y parvenir, il faut bien évaluer notre patient. Il faut estimer le pour et le contre du traitement pharmacologique, du traitement non pharmacologique et de l'absence de traitement. Est-ce que les effets indésirables d'un médicament sont plus dommageables que les conséquences d'une absence de traitement ? Est-ce qu'un traitement non pharmacologique est disponible et acceptable pour le patient ? Quel est le meilleur traitement possible pour un patient donné ? Est-ce que je suis obligé d'offrir un traitement d'urgence ? Toutes ces questions doivent être abordées. Il faut bien admettre qu'il y a une composante subjective dans la plainte d'insomnie qui n'est pas toujours corroborée par les tracés de l'électroencéphalogramme. Il faut situer notre traitement dans une perspective à moyen et à long terme.

Actuellement le seul traitement pharmacologique acceptable serait la zoplicone pendant moins de trente jours (tableau III). ☞

Date de réception : le 13 mars 2009

Date d'acceptation : le 22 octobre 2009

Le Dr Bernard Guay n'a déclaré aucun intérêt conflictuel. M. Charles Morin a été consultant pour différentes entreprises pharmaceutiques en 2008.

Bibliographie

1. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M et coll. The natural history of insomnia. A population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 (5) : 447-53.
2. Quera-Salva MA, Orluc A, Goldenberg F et coll. Insomnia and use of hypnotics: study of a French population. *Sleep* 1991 ; 14 (5) : 386-91.
3. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. *JAMA* 1989 ; 262 (11) : 1479-84.
4. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M et coll. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *CMAJ* 1994 ; 150 (11) : 1801-9.
5. Guay B, Morin CM. Comment évaluer un problème d'insomnie ? *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 (9) : 97-109.
6. Guay B, Simoneau I. Les médicaments qui peuvent causer de l'insomnie. *Le Médecin du Québec* 1997 ; 32 (7) : 69-73.
7. Vallières A, Guay B, Morin C. L'ABC du traitement cognitivo-comportemental de l'insomnie primaire. *Le Médecin du Québec* 2004 ; 39 (10) : 85-96.
8. Consensus Conference. Drugs and insomnia: the use of medications to promote sleep. *JAMA* 1984 ; 251 (18) : 2410-4.
9. National Institutes of Health State of the Science Conference Statement Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. *Sleep* 2005 ; 28 (9) : 1049-57.
10. Estivill E, Bové A, Garcia-Borrequero D et coll. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Invest* 2003 ; 23 (6) : 351-85.
11. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et coll. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000 ; 162 (2) : 225-33.
12. Morin CM, Vallières A, Guay B et coll. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 301 (19) : 2005-15.
13. SFTG-HAS. *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale : recommandations pour la pratique clinique*. Paris : Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique et santé publique ; p. 86-148. Site Internet : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf (Date de consultation : le 18 février 2009).

Le sommeil faisant intervenir des mécanismes d'une grande complexité, il est illusoire d'espérer un traitement pharmacologique de l'insomnie sans effets indésirables et neurocognitifs.

Repère