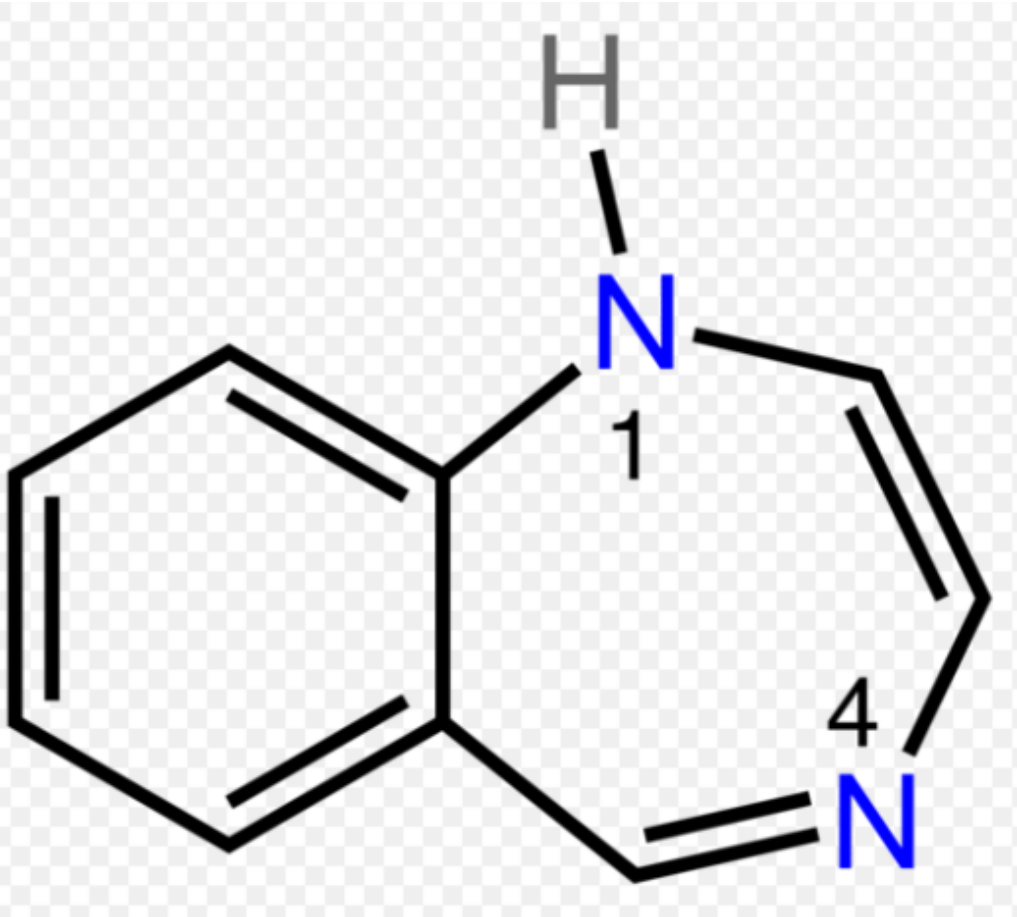
Benzodiazépines et Hypnotiques

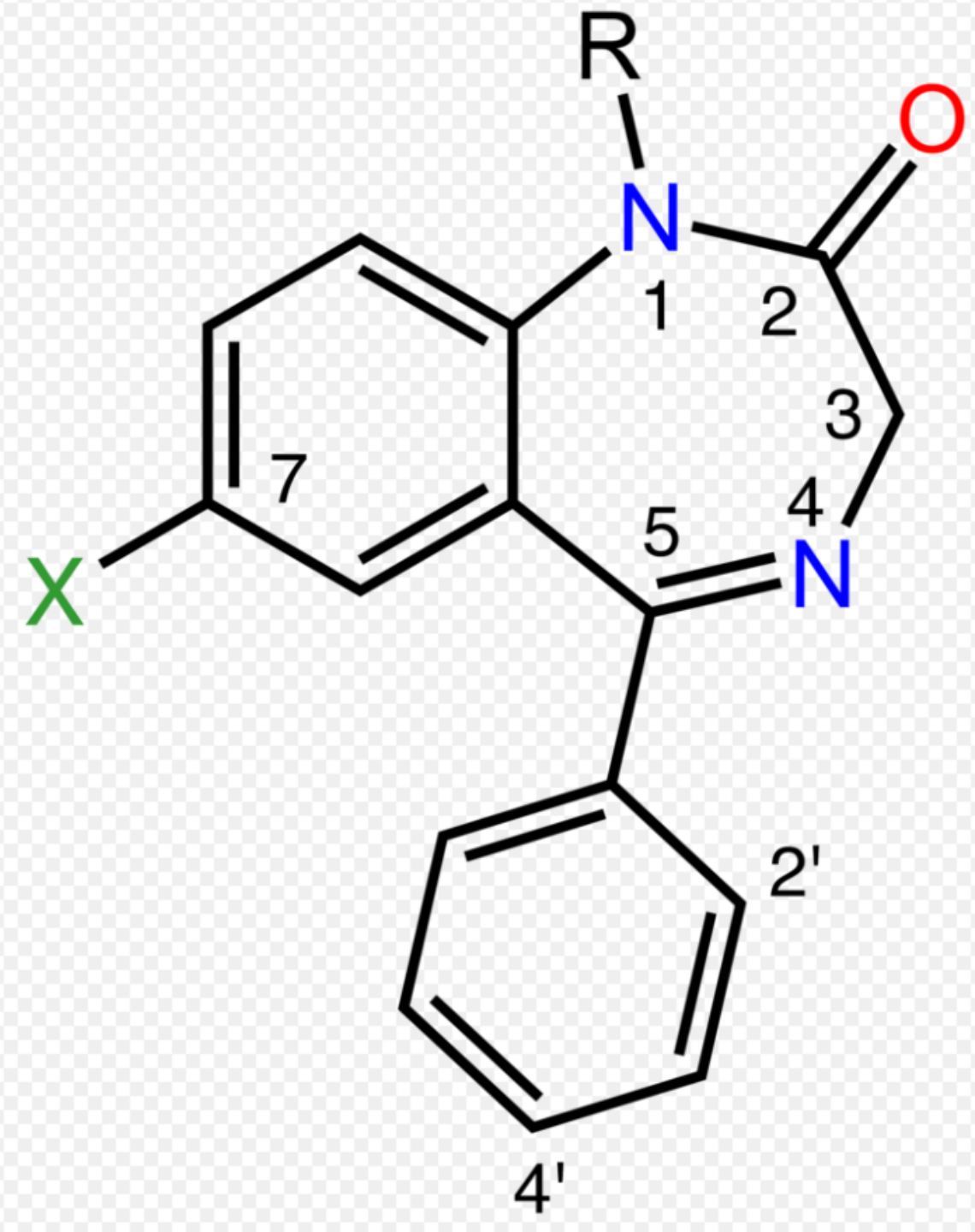
Dr Luc Staner

Benzodiazépines ?

- Un cycle benzène + un cycle diazépine
- Aussi appelés :
  - Tranquillisants mineurs
  - Anxiolytiques
- Historique :
  - 1955 : Sternbach (Hoffmann-La Roche) -> Librium® (Chlordiazepoxide)
  - 1960 : Valium ® (Diazepam)
  - 70s : médicaments les plus prescrits au monde
  - 80s : risque de dépendance clairement identifié
  - 90s : antidépresseurs pour troubles anxieux et « Z-drugs » comme hypnotique
- Mode d'action : potentiation de la neurotransmission GABA
- Effets : Sédation, Anxiolyse, Myorelaxation, Amnésie, Seuil épileptique rehaussé

Benzène + Diazépine

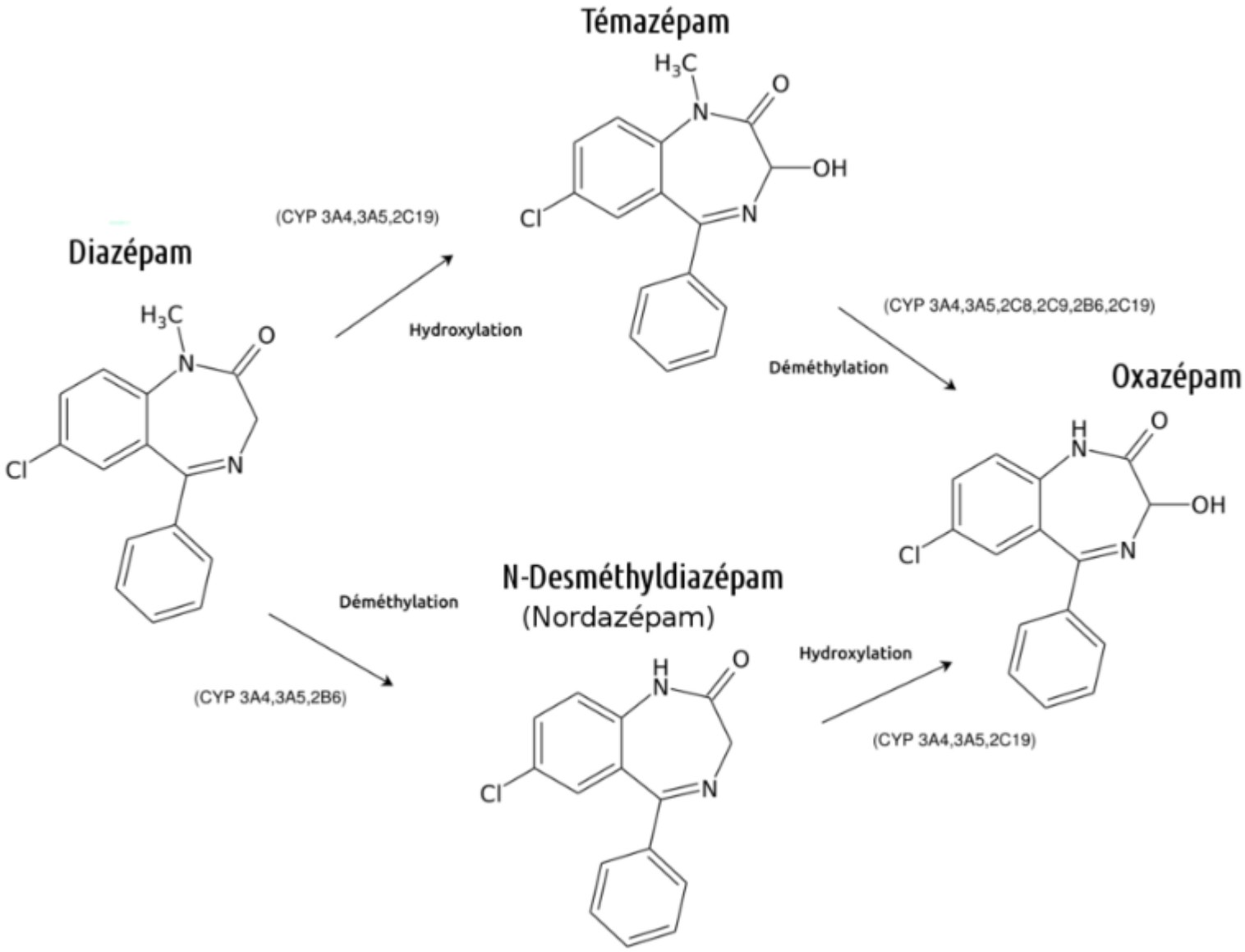




DCI	Tmax (h)	T ½ (h)	10 mg DZP =	Métabolites	Indication ANSM (autres utilisations)
Alprazolam (Xanax ®)	1-2	10-20	0,5-1 mg	non	Anxiolytique
Bromazepam (Lexomil ®)	1-3	20-40	6 mg	oui	Anxiolytique
Clobazam (Urbanyl ®)	1-3	36-82	-	oui	Anxiolytique (anticonvulsivant)
Clorazepate (Tranxene ®)	1	32-152	20 mg	Nordazepam	Anxiolytique
Clonazepam (Rivotril ®)	1-4	20-50	0,25-0,5 mg	non	Anticonvulsivant (mvts périodiques, TCSP)
Clotiazepam (Veratran ®)	1-3	6-18	-	non	Anxiolytique
Diazepam (Valium ®)	1-1,5	36-200	10 mg	Nordazepam	Anxiolytique (anticonvulsivant, myorelaxant)
Estazolam (Nuctalon ®)	1-1,5	10-31	-	non	Hypnotique
Loflazépate d'éthyle (Victan ®)	2,5-3	73-119	-	non	Anxiolytique
Loprazolam (Havlane ®)	0,5-4	9-20	1,5 mg	non	Hypnotique
Lorazepam (Temesta ®)	2-4	9,5-20	1 mg	non	Anxiolytique (hypnotique)
Lormetazepam (Noctamide ®)	0,5-2	10	1 mg	non	Hypnotique
Midazolam (Hypnovel ®)	0,5-1	1,5-2,5	4 mg (en IV)	non	Anticonvulsivant, Sédation vigile, Anesthésie
Nitrazepam (Mogadon ®)	0,5-3	17-48	10 mg	non	Hypnotique
Nordazepam (Nordaz ®)	-	30-150	-	Oxazepam	Anxiolytique
Oxazepam (Seresta ®)	3-4	4-11	15 mg	non	Anxiolytique
Prazepam (Lysanxia ®)	2-6	36-200	15 mg	Nordazepam	Anxiolytique
Temazepam (Normison ®)	0,5-3	4-10	20 mg	non	Hypnotique

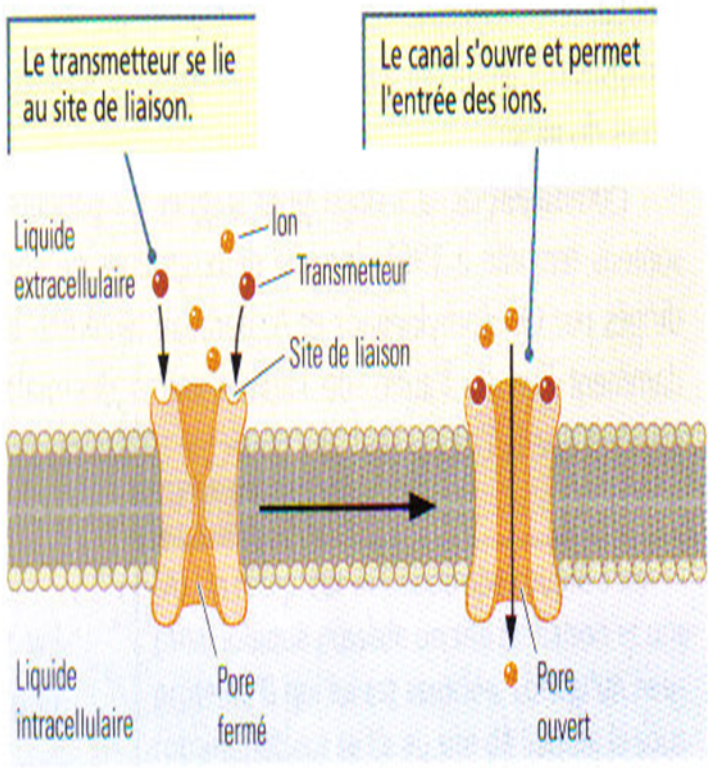
DCI	Tmax (h)	T ½ (h)	10 mg DZP =	Métabolites	Indication ANSM (autres utilisations)
Midazolam (Hypnovel ®)	0,5-1	1,5-2,5	4 mg (en IV)	non	Anticonvulsivant, Sédation vigile, Anesthésie
Lormetazepam (Noctamide ®)	0,5-2	10	1 mg	non	Hypnotique
Nitrazepam (Mogadon ®)	0,5-3	17-48	10 mg	non	Hypnotique
Temazepam (Normison ®)	0,5-3	4-10	20 mg	non	Hypnotique
Loprazolam (Havlane ®)	0,5-4	9-20	1,5 mg	non	Hypnotique
Clorazepate (Tranxene ®)	1	32-152	20 mg	Nordazepam	Anxiolytique
Diazepam (Valium ®)	1-1,5	36-200	10 mg	Nordazepam	Anxiolytique (anticonvulsivant, myorelaxant)
Estazolam (Nuctalon ®)	1-1,5	10-31	-	non	Hypnotique
Alprazolam (Xanax ®)	1-2	10-20	0,5-1 mg	non	Anxiolytique
Nordazepam (Nordaz ®)	1-2	30-150	-	Oxazepam	Anxiolytique
Bromazepam (Lexomil ®)	1-3	20-40	6 mg	oui	Anxiolytique
Clobazam (Urbanyl ®)	1-3	36-82	-	oui	Anxiolytique (anticonvulsivant)
Clotiazepam (Veratran ®)	1-3	6-18	-	non	Anxiolytique
Clonazepam (Rivotril ®)	1-4	20-50	0,25-0,5 mg	non	Anticonvulsivant (mvts périodiques, TCSP)
Lorazepam (Temesta ®)	2-4	9,5-20	1 mg	non	Anxiolytique (hypnotique)
Loflazépate d'éthyle (Victan ®)	2,5-3	73-119	-	non	Anxiolytique
Prazepam (Lysanxia ®)	2-6	36-200	15 mg	Nordazepam	Anxiolytique
Oxazepam (Seresta ®)	3-4	4-11	15 mg	non	Anxiolytique

DCI	Tmax (h)	T ½ (h)	10 mg DZP =	Métabolites	Indication ANSM (autres utilisations)
Midazolam (Hypnovel ®)	0,5-1	1,5-2,5	4 mg (en IV)	non	Anticonvulsivant, Sédation vigile, Anesthésie
Temazepam (Normison ®)	0,5-3	4-10	20 mg	non	Hypnotique
Oxazepam (Seresta ®)	3-4	4-11	15 mg	non	Anxiolytique
Clotiazepam (Veratran ®)	1-3	6-18	-	non	Anxiolytique
Lormetazepam (Noctamide ®)	0,5-2	10	1 mg	non	Hypnotique
Loprazolam (Havlane ®)	0,5-4	9-20	1,5 mg	non	Hypnotique
Lorazepam (Temesta ®)	2-4	9,5-20	1 mg	non	Anxiolytique (hypnotique)
Alprazolam (Xanax ®)	1-2	10-20	0,5-1 mg	non	Anxiolytique
Estazolam (Nuctalon ®)	1-1,5	10-31	-	non	Hypnotique
Nitrazepam (Mogadon ®)	0,5-3	17-48	10 mg	non	Hypnotique
Bromazepam (Lexomil ®)	1-3	20-40	6 mg	oui	Anxiolytique
Clonazepam (Rivotril ®)	1-4	20-50	0,25-0,5 mg	non	Anticonvulsivant (mvts périodiques, TCSP)
Clobazam (Urbanyl ®)	1-3	36-82	-	oui	Anxiolytique (anticonvulsivant)
Loflazépate d'éthyle (Victan ®)	2,5-3	73-119	-	non	Anxiolytique
Nordazepam (Nordaz ®)	1-2	30-150	-	Oxazepam	Anxiolytique
Clorazepate (Tranxene ®)	1	32-152	20 mg	Nordazepam	Anxiolytique
Diazepam (Valium ®)	1-1,5	36-200	10 mg	Nordazepam	Anxiolytique (anticonvulsivant, myorelaxant)
Prazepam (Lysanxia ®)	2-6	36-200	15 mg	Nordazepam	Anxiolytique


Témazépam
Diazépam
(CYP 3A4,3A5,2C19)
Hydroxylation
(CYP 3A4,3A5,2C8,2C9,2B6,2C19)
Déméthylation
Oxazépam
Déméthylation
N-Desméthyldiazépam
(Nordazépam)
(CYP 3A4,3A5,2B6)
Hydroxylation
(CYP 3A4,3A5,2C19)

Transmission GABAergique

- GABA : acide gamma aminobutyrique
- 30 % des synapses utilisent le GABA
- Neurotransmetteur inhibiteur (diminue le niveau d'excitation des neurones)
- Effet du GABA via des récepteurs GABAa (ionotrope) et GABAb (métabotrope)

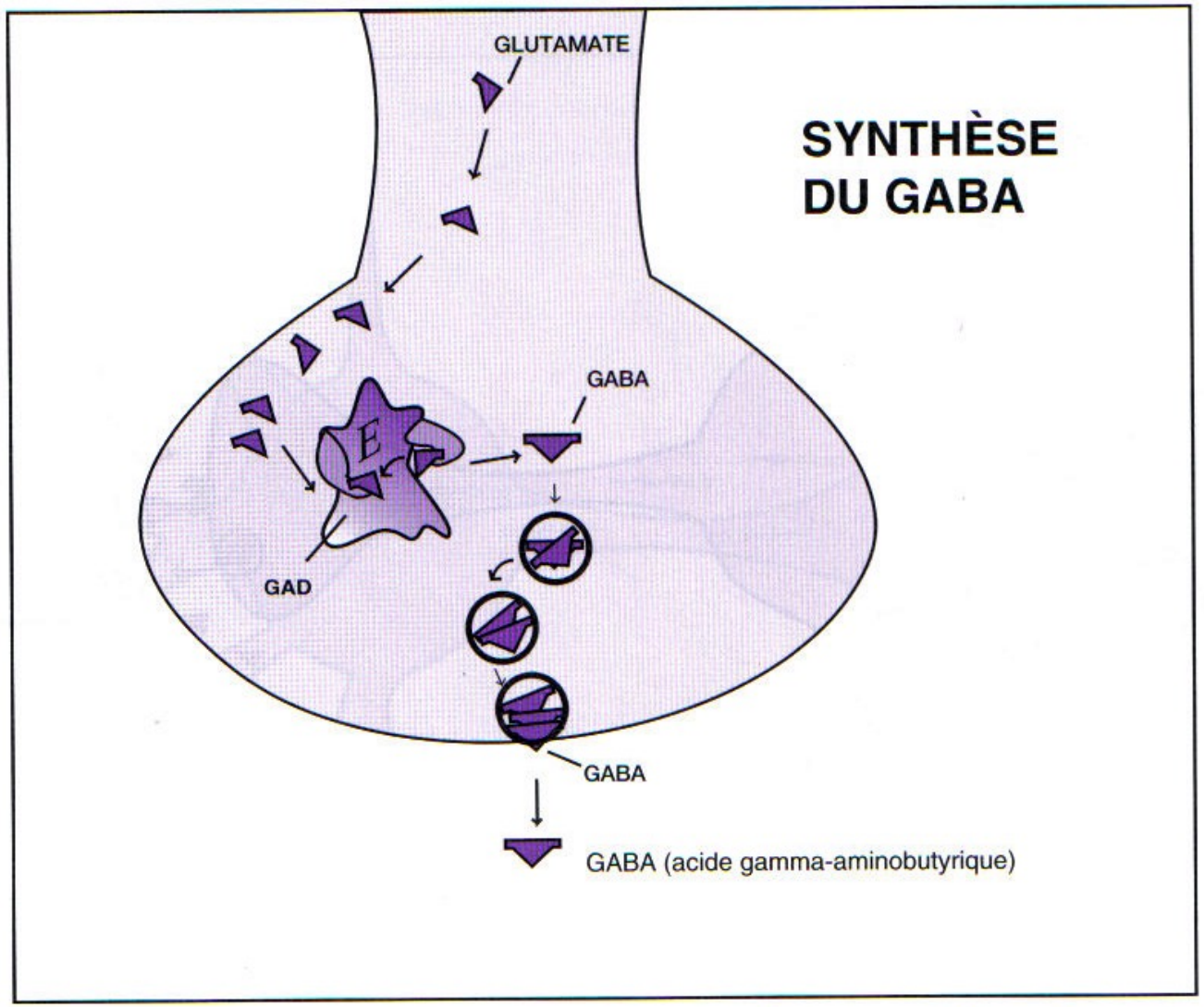


Le GABA est synthétisé à partir d'un acide aminé, le glutamate

L'enzyme impliquée est la glutamine décarboxylase (GAD)

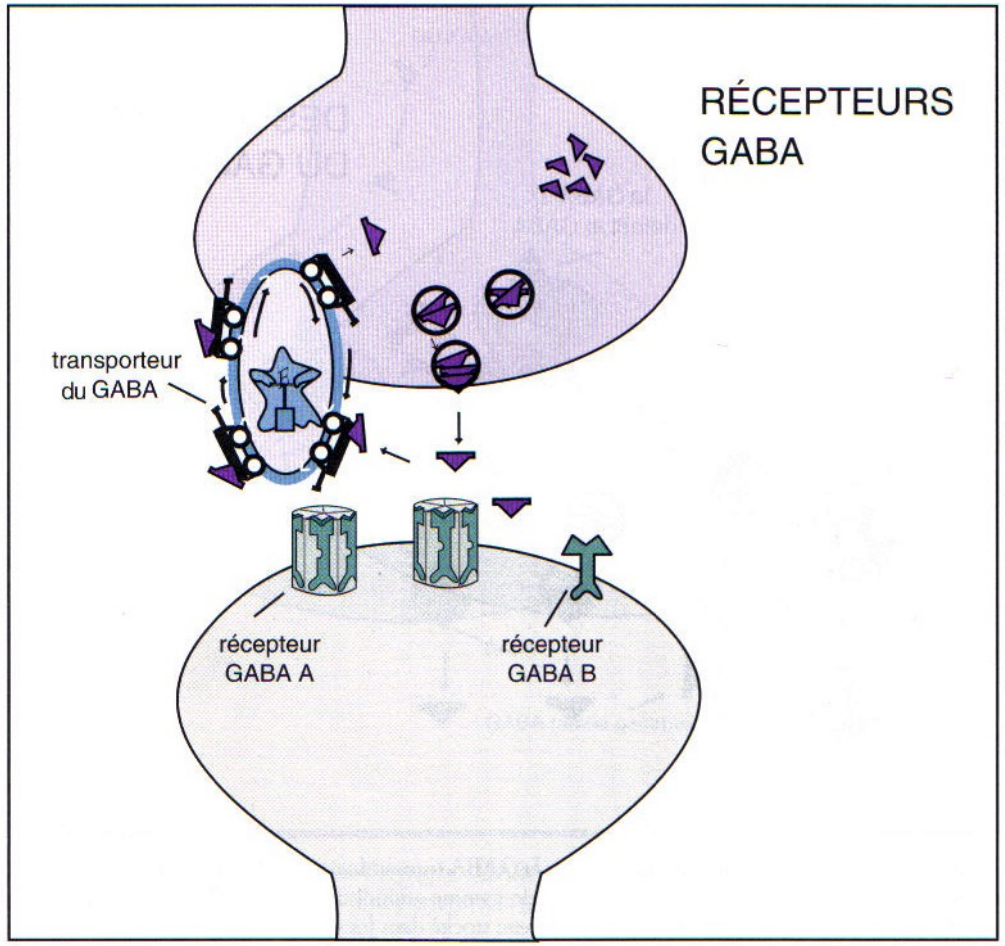
Le GABA est ensuite stocké dans des vésicules synaptiques

Le GABA est libéré dans la fente synaptique lors du potentiel d'action



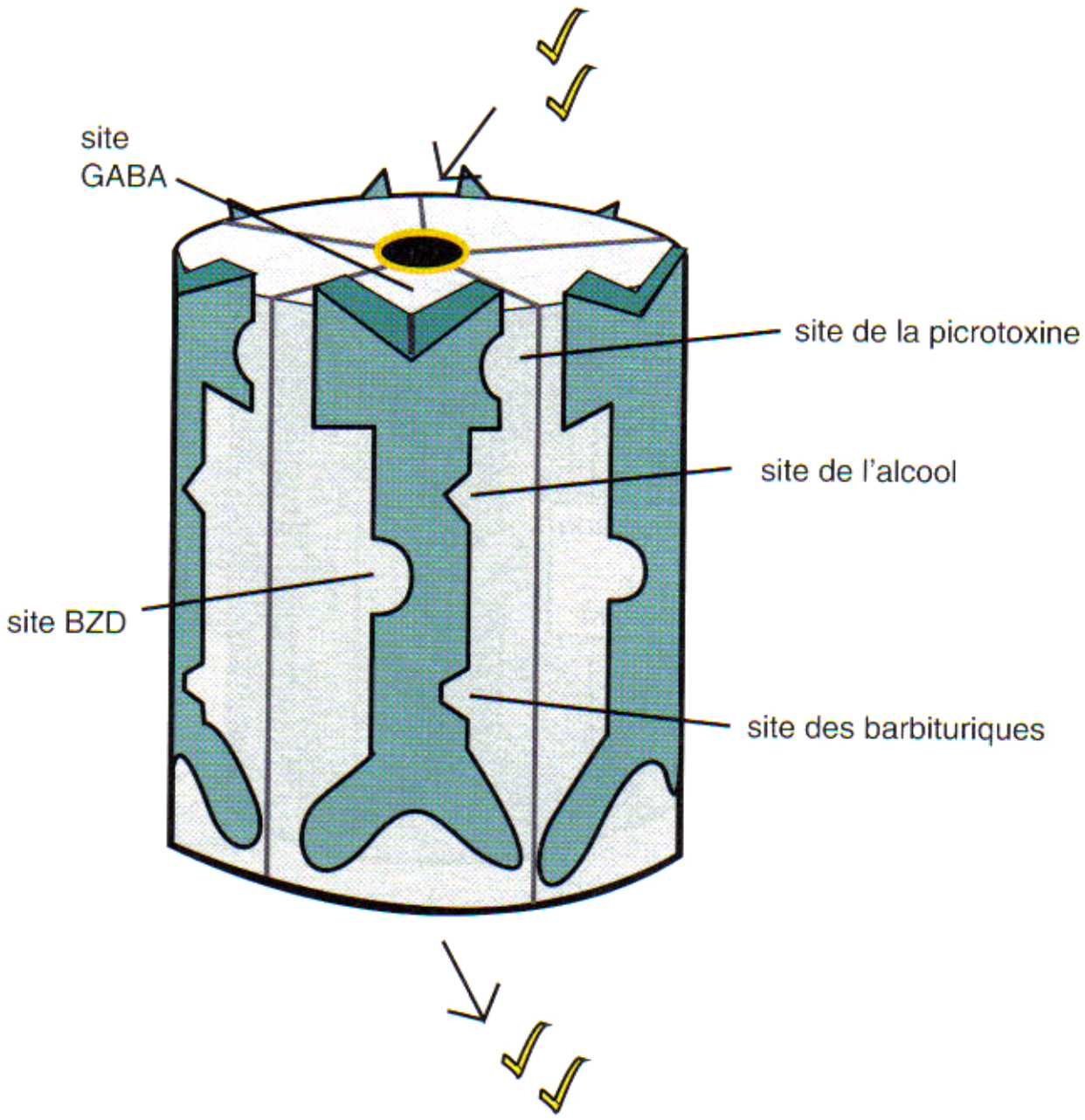
Le GABA libéré dans la fente synaptique se fixe sur les récepteurs GABA du neurone post-synaptique

Un transporteur du GABA capture l'excès de GABA libéré dans la fente synaptique

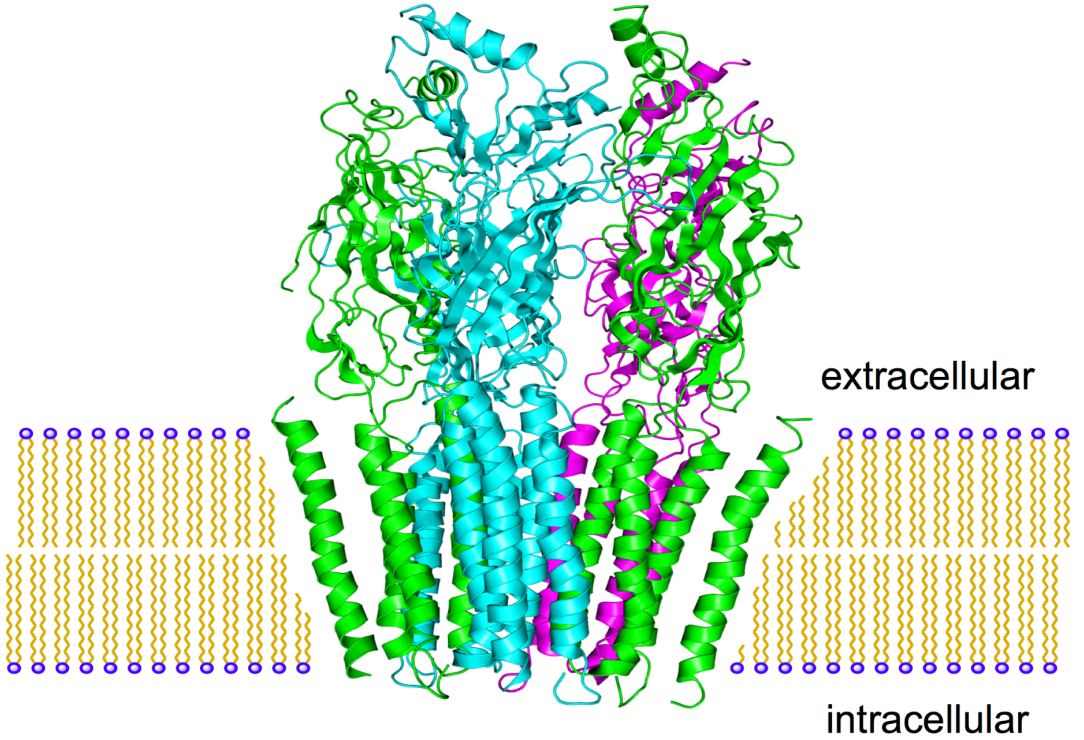


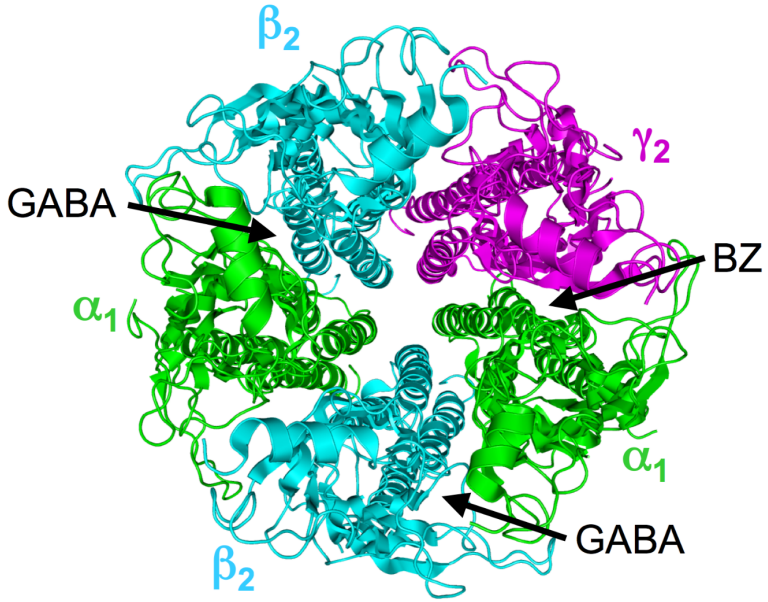
Le récepteur GABAa se compose de 5 sous-unités qui forment un canal permettant l'entrée du chlore dans le neurone

Le récepteur GABAa comporte en plus du site de fixation du GABA d'autres sites de fixation dont celui des benzodiazépines

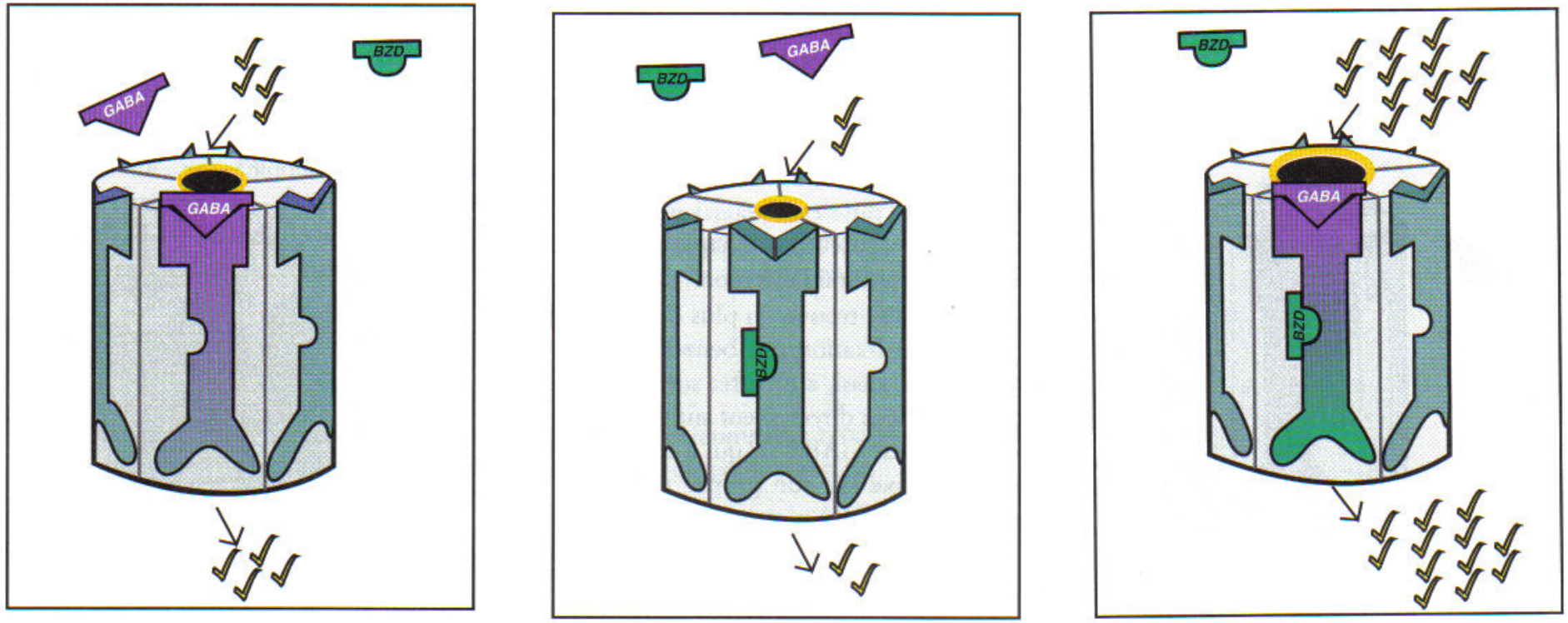


Le vrai visage du récepteur GABAa





Benzodiazépine = modulateur GABAa



Résultats de la modulation GABAa par les BZD

Effets cliniques

- Anxiolyse
- Sédation
- Effet anticonvulsivant
- Myorelaxation
- Effet amnésiant

Indications thérapeutiques

- Troubles anxieux (TP-TAG), anxiété aigue
- Insomnie, sédation préopératoire
- Epilepsie
- Sevrage alcool
- Contracture musculaire
- Agitation (+ antipsychotique)
- Certaines parasomnies

Benzodiazépines : mode d'administration

Administration orale

- Formes solides : tous
- Formes liquides
  - Diazepam (Valium®)
  - Prazepam (Lysanxia ®)

Administration parentérale

- IM ou IV lent
  - Clonazepam (Rivotril ®)
  - Clorazepate (Tranxene ®)
  - Diazepam (Valium ®)
  - Midazolam (Hypnovel ®)

Effets secondaires

- Liés à la sédation : diminution du niveau d'éveil, trouble de la concentration, somnolence, endormissement au volant
- Liés à la myorelaxation : faiblesse musculaire, incoordination motrice, chute
- Liés à l'effet amnésiant : troubles cognitifs (interfère avec l'acquisition et la consolidation de nouvelles traces mnésiques)
- Effet dépressogène en utilisation prolongée
- Réaction paradoxale (1 %) : effet pro-convulsivant chez l'épileptique, agression, violence, impulsivité, irritabilité, comportement suicidaire
- En utilisation prolongée, aggravation des symptômes auparavant sous contrôle comme l'anxiété ou l'insomnie
- Problème de tolérance, de dépendance et de sevrage
- Associations controversées avec la démence d'Alzheimer, les infections respiratoires, le cancer et la pancréatite

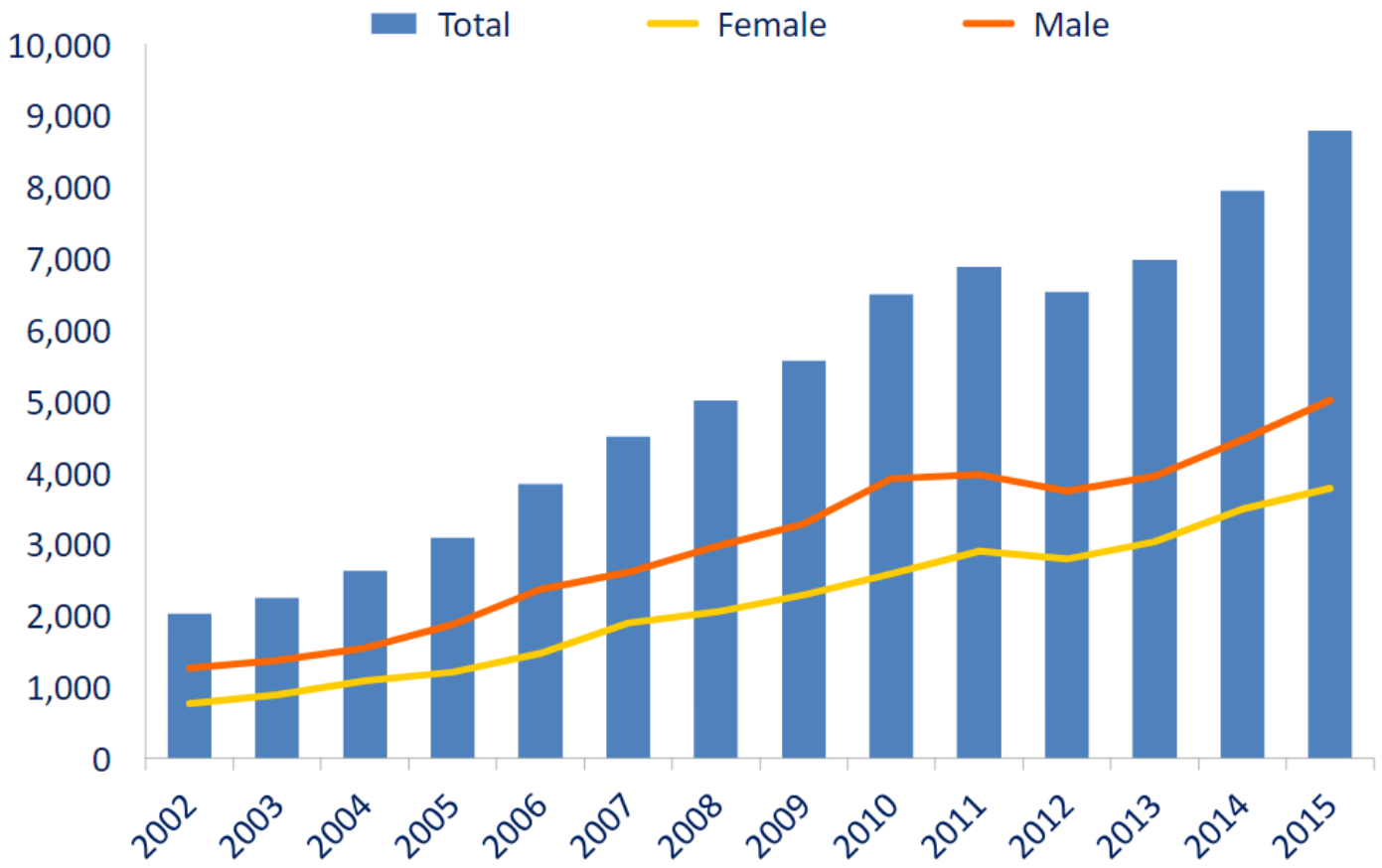
Contre-indication et précaution d'emploi

- Risque de dépression respiratoire :
  - CI absolue dans l'insuffisance respiratoire avérée
  - CI relative dans la myasthénie, le BPCO sans insuffisance respiratoire, les apnées du sommeil, la bronchite chronique, l'insuffisance hépatique
- Augmentation du risque de réaction paradoxale chez les patients présentant des troubles de la personnalité type borderline ou un retard mental
- Risque majoration idéation suicidaire dans la dépression
- Augmentation du risque d'overdose fatale chez les patients présentant des antécédents d'abus d'alcool, d'opiacés ou de barbituriques
- Utilisation controversée chez la femme enceinte (fente palatine ?) et le sujet âgé (pour les utilisations prolongées, le rapport bénéfice/risque devient insuffisant)

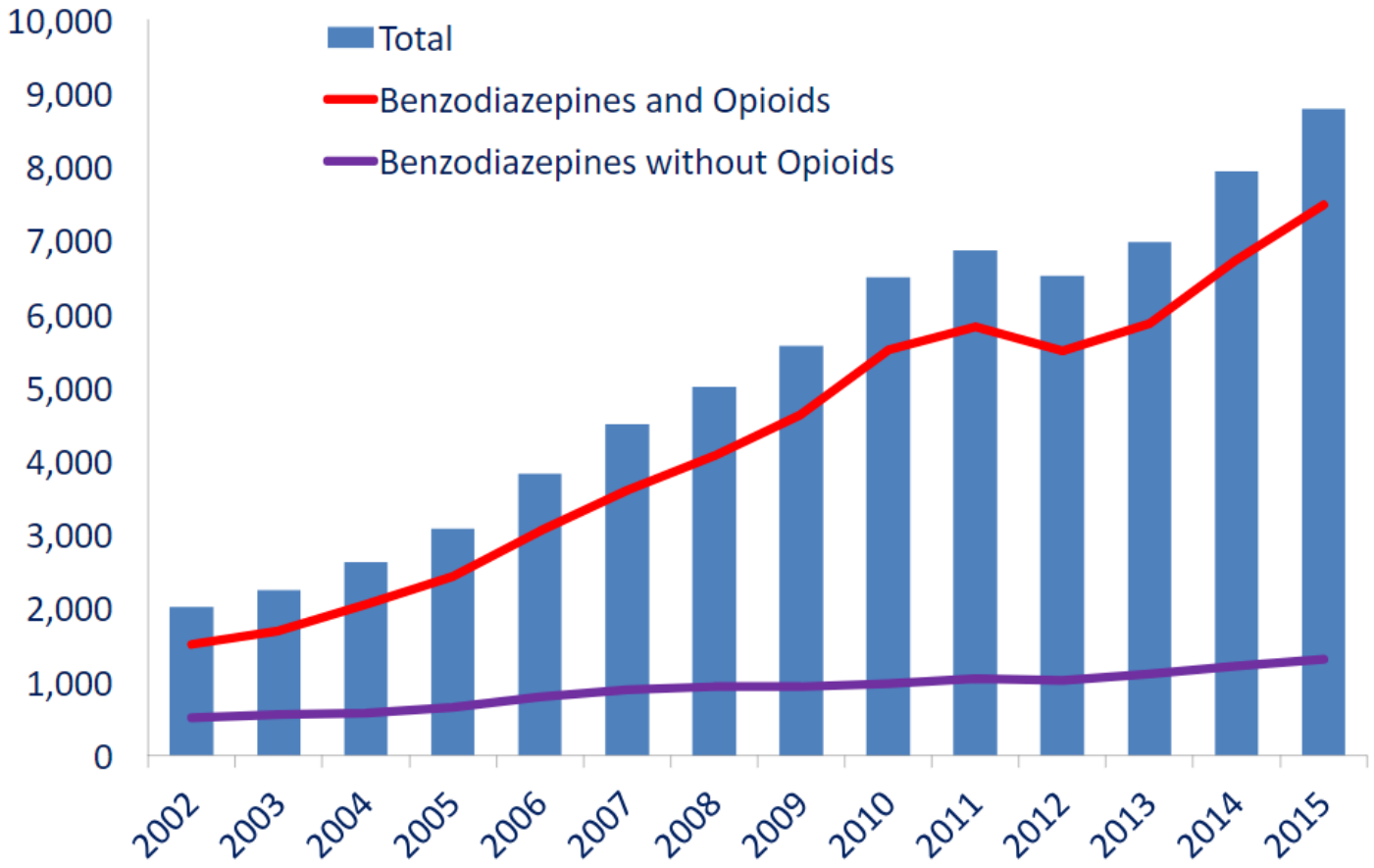
Interactions médicamenteuses

- Interactions pharmacocinétiques via cytochrome P450
  - Inducteur (diminue effet) : millepertuis, rifampicine, carbamazepine (Tegretol®), phenytoine (Dilantin®)
  - Inhibiteur (augmente effet) : contraceptifs, certains antibiotiques, antidépresseurs, antifongiques
  - Benzodiazépines non métabolisées par le P450 : lorazepam (Temesta®) + oxazepam (Seresta®)
- Interactions pharmacodynamiques
  - via récepteur GABAa : effet additif des BZD, de l'alcool et des barbituriques
  - autres : potentie l'effet de tous les dépresseurs respiratoires (dont opiacés)

Décès par surdosage (U.S.)



Décès par surdosage (U.S.)



Surdosage

- UK : BZD responsable de 3,8 % des décès provoqué par l'ingestion d'un seul psychotrope
- Toxicité augmentée si prise concomitante alcool, opiacés, ou antidépresseurs
- Personne âgée plus sensible
- Signes cliniques : somnolence, difficulté d'élocution, nystagmus, ataxie, hypotension, coma, dépression respiratoire, arrêt cardiorespiratoire
- Antidote (antagoniste des récepteurs aux benzodiazépine) = flumazemil (Annexate®) : attention à la re-sédation et aux risques de crises convulsives et d'arythmie cardiaque

Tolérance – Dépendance - Sevrage

- **Tolérance :** des processus neuroadaptatifs (down-regulation GABAa) entraînent une diminuntion de l'efficacité de la BDZ; pour obtenir le même effet, il faut augmenter la dose
- **Dépendance :** malgré la diminution des GABAa, l'effet inhibiteur du GABA persiste grâce à la potentiation de la BDZ. Si l'on tente de diminuer la dose de BDZ, l'inhibition GABA devient insuffisante et les symptômes réapparaissent.
- **Sevrage :** un arrêt brutal de la BDZ démasque l'insuffisance de l'inhibition GABA (car plus assez de GABAa); apparaissent alors des symptômes d'hyperexitabilité neuronale (dont convulsion)

Sevrage

- **Symptômes les plus fréquents** : insomnie, problemes gastro-intestinaux, tremblement, agitation, anxiété, crampes musculaires, irritabilité, sudation
- **Traitement :** diminution progressive de la dose de benzodiazépine (en 1 à 2 semaines en milieu hospitalier; peut prendre plus d'une année en ambulatoire)
- **Difficulté du sevrage** fonction de la dose utilisée, de la durée de la prise et du type de benzodiazépine (plus difficile si demi-vie courte)
- Utilisation fréquente du diazepam (**Valium®**) ou du prazepam (**Lysanxia®**) sous forme liquide (longue demi-vie et possibilité de mieux gérer la diminution de la dose)

Sommeil « normal »

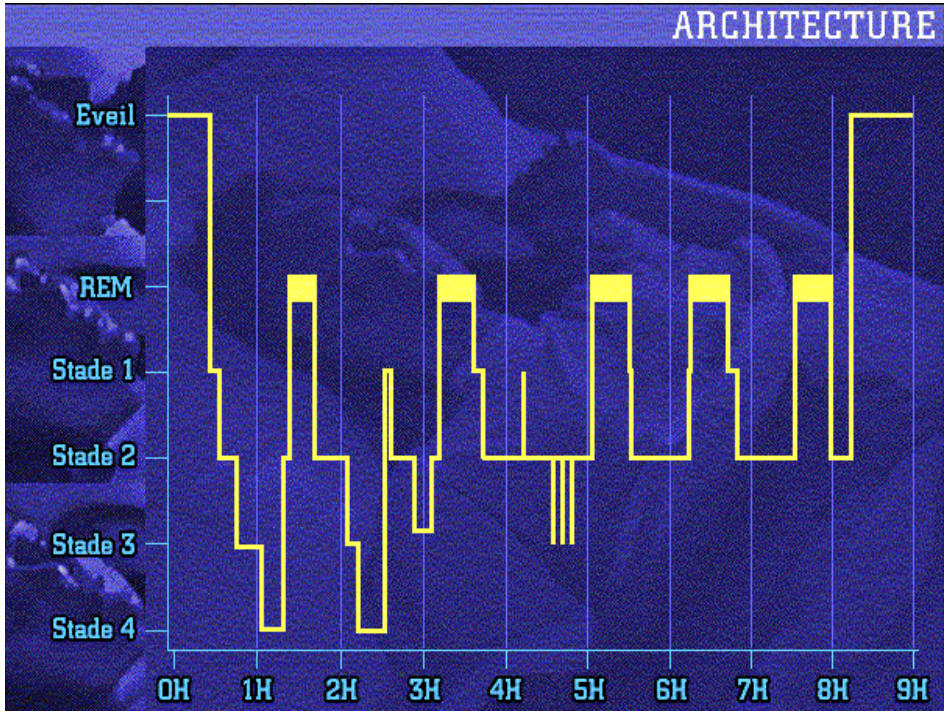
- Durée : 6 à 9 heures/jour
  - < 6 heures : petit dormeur (ou insomnie !)
  - > 9 heures : gros dormeur (ou hypersomnie !)
- Architecture du sommeil « normal » :
  - Sommeil non-paradoxal
    - Stade 1 (N1) + Stade 2 (N2) : sommeil léger
    - Stades 3 + 4 (N3) : sommeil profond (« à ondes lentes »)
  - Sommeil paradoxal

Architecture du sommeil

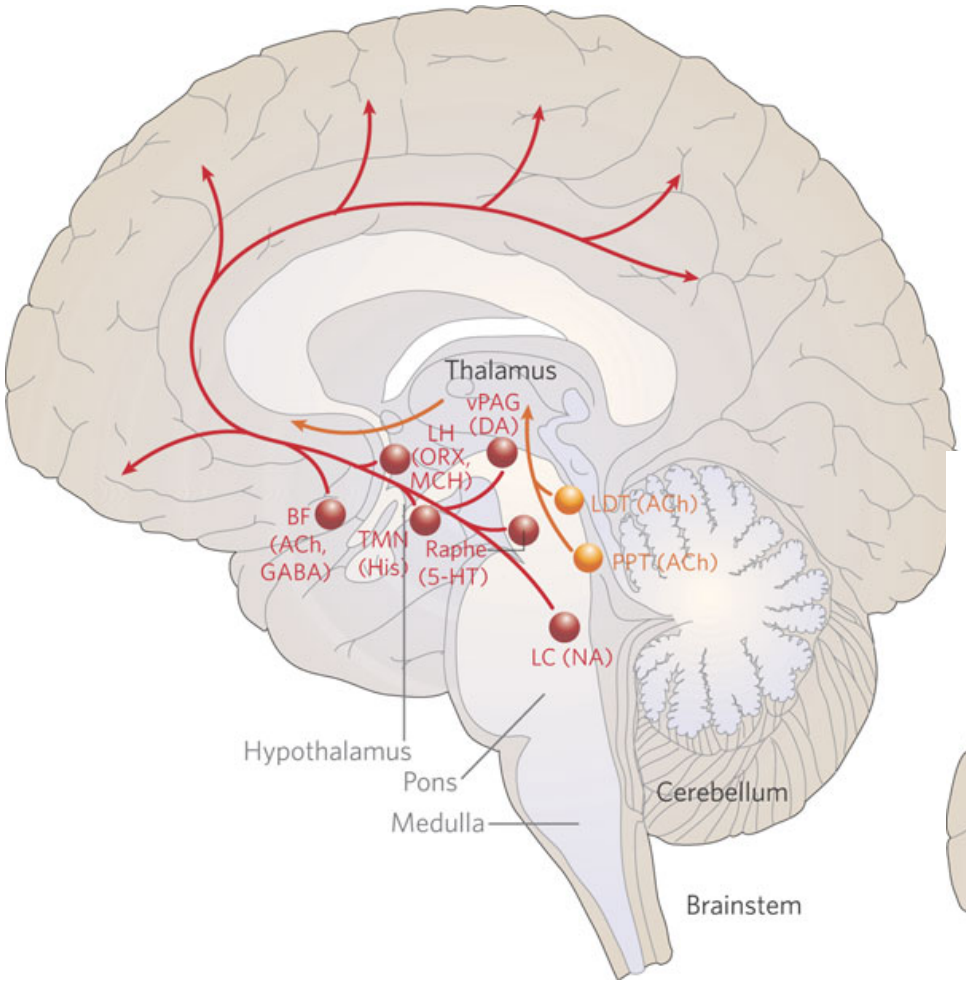
Le sommeil débute par environ 80 minutes de sommeil non-paradoxal (stades 1 à 4) suivi de 10 minutes de sommeil paradoxal

Au cours de la nuit, 3 à 6 cycles de 90 minutes de sommeil ainsi constitué se succèdent

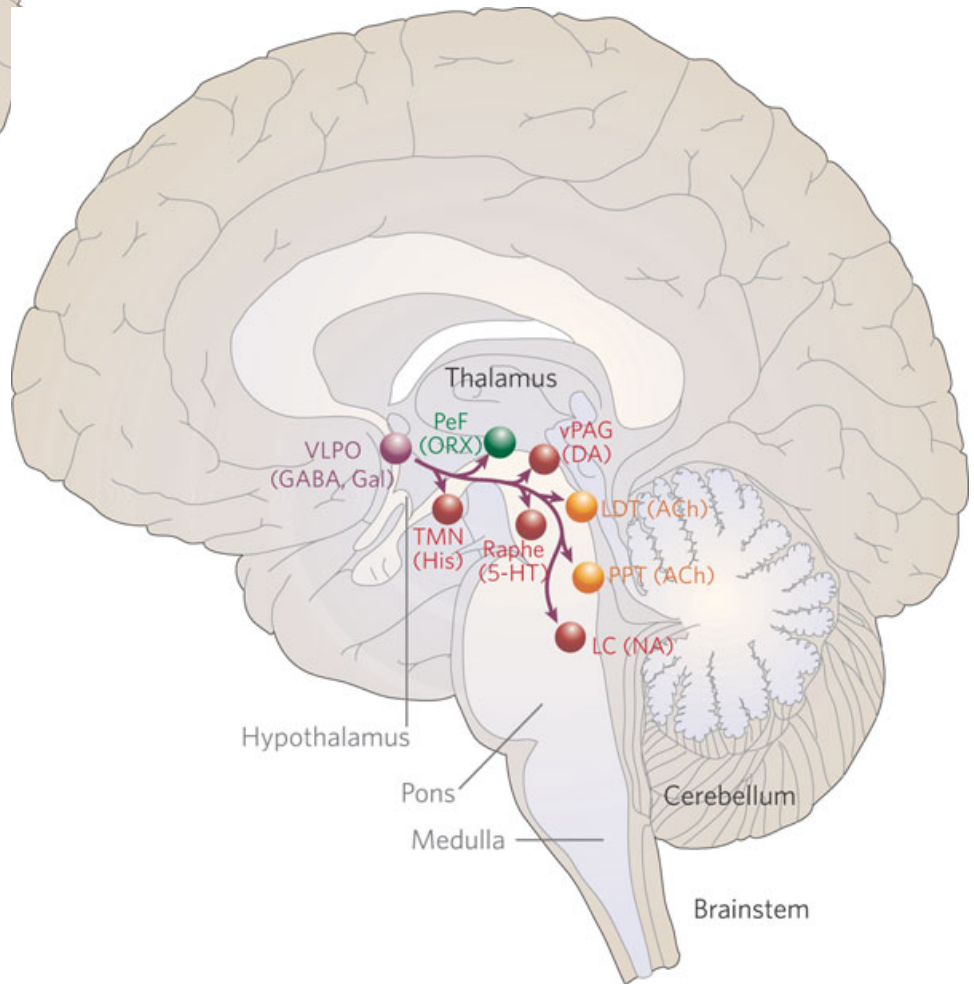
La quantité de sommeil non-paradoxal diminue au profit du sommeil paradoxal au cours des cycles successifs



Saper et al., Nature 2005

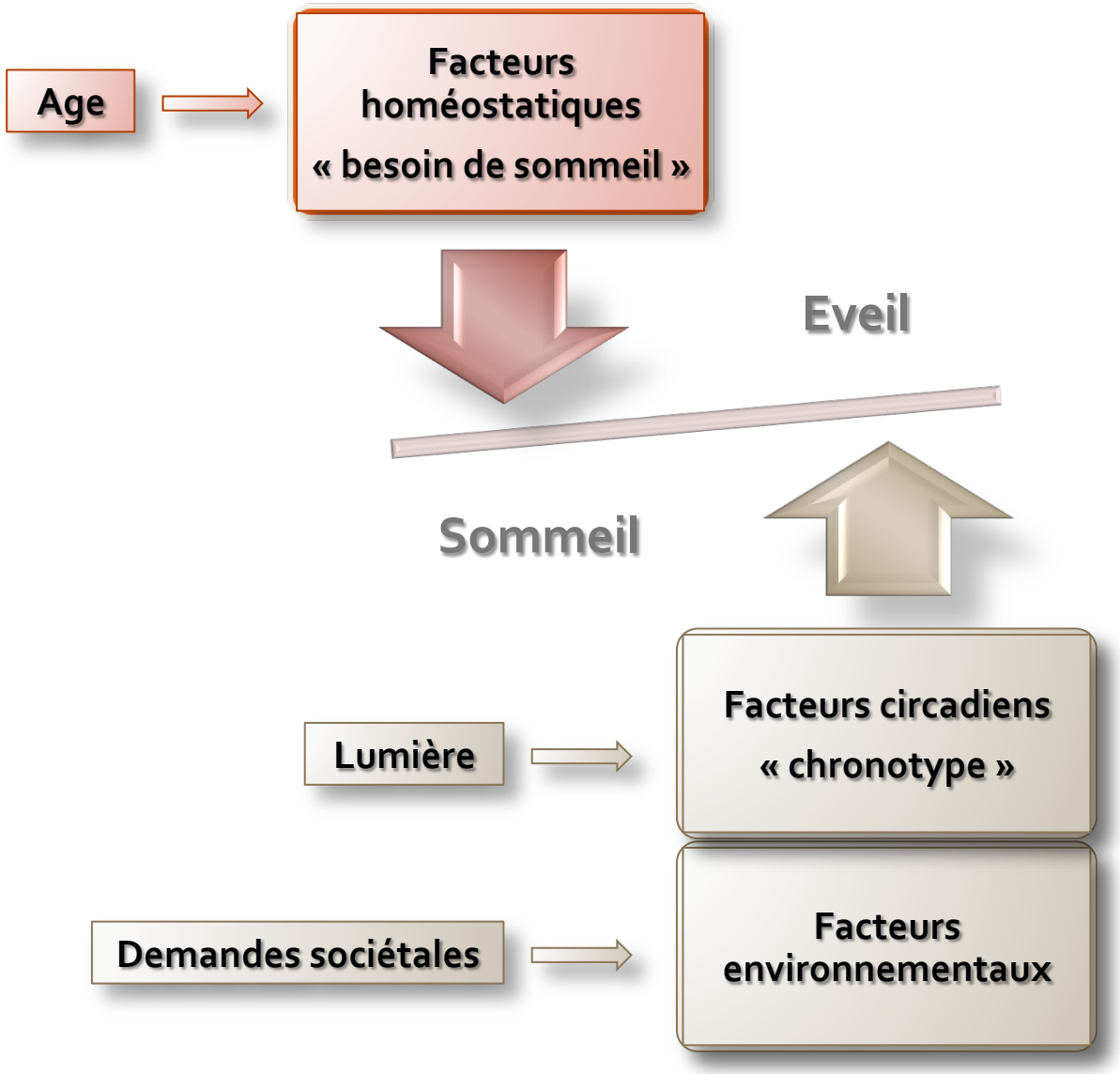


Groupe de neurones favorisant le sommeil



Groupes de neurones favorisant l'éveil

Mécanismes de régulation du sommeil



Insomnie

Critère 1: trouble initiation et/ou maintien du sommeil

Critère 2: conséquences diurnes

Critère 3: au moins trois fois par semaine

Critère 4: pendant au moins trois mois

Insomnie « primaire »

- Insomnie psychophysiologique
- Insomnie paradoxale
- Mauvaise hygiène de sommeil

Insomnie « secondaire »

- À un autre trouble du sommeil
- À une pathologie psychiatrique
- À une pathologie somatique
- À l'usage de médicaments ou de substances

Insomnie Comorbide

L'insomnie en chiffre

- Critères « objectifs » pour définir l'insomnie *
  - Latence endormissement > 30 min
  - Temps éveil intra-sommeil > 30 min
  - Eveil terminal > 30 min avant l'heure habituelle du réveil
  - Temps total de sommeil < 6h30min

- Prévalence du symptôme insomnie : +/- 33 %
- Prévalence du diagnostic : 6 à 10 % (= trouble du sommeil le plus fréquent).
- Sex-ratio : 1 homme pour 1.5 femme.
- Comorbidité avec un trouble mental : 40-50 %

* Mis en évidence dans une ou deux nuits (consécutives) de 8h de polysomnographie précédées d'une nuit d'habituation

Insomnie comorbide à un trouble mental

- L'insomnie requiert un diagnostic additionnel au trouble mental si elle est suffisamment sévère pour justifier, à elle seule, une prise en charge.
- Un diagnostic d'insomnie ne s'applique pas si le traitement efficace de la pathologie psychiatrique résout les symptômes d'insomnie.
- Comorbidités les plus fréquentes :
  - Troubles dépressifs
  - Troubles anxieux
  - Troubles bipolaires
  - Troubles de l'usage de substances ou de médicaments (dont hypnotiques !)
  - Troubles psychotiques

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

L'agenda de votre sommeil

Nom :.....

Prénom : .....

Date : ..... / ...../.....

Débutez le remplissage de la 1ère ligne J1 avec votre médecin

	Date	Médicaments	17h 18h	19h 20h	21h 22h	23h MINUIT	1h 2h	3h 4h	5h 6h	7h 8h	9h 10h	11h MIDI	13h 14h	15h 16h	Qualité: Sommeil la nuit	Qualité: Forme le jour	Commentaires
J1																	
J2																	
J3																	
J4																	
J5																	
J6																	
J7																	
Exemple		1/2			X					X			X	X	M	M	TOUX

M.S. a pris ½ ZOLPIDEM, il s'est couché à 19h30, s'est endormi à 21 h après avoir regardé la télé, a dormi jusqu'à 7h, avec sommeil entrecoupé d'un réveil entre minuit et 1h. – M.S. s'est recouché pour la sieste à 13h30 et a dormi de 15h à 16h puis s'est levé. Son sommeil et sa forme étaient mauvais.

Insomnie : quid de la PSG ?

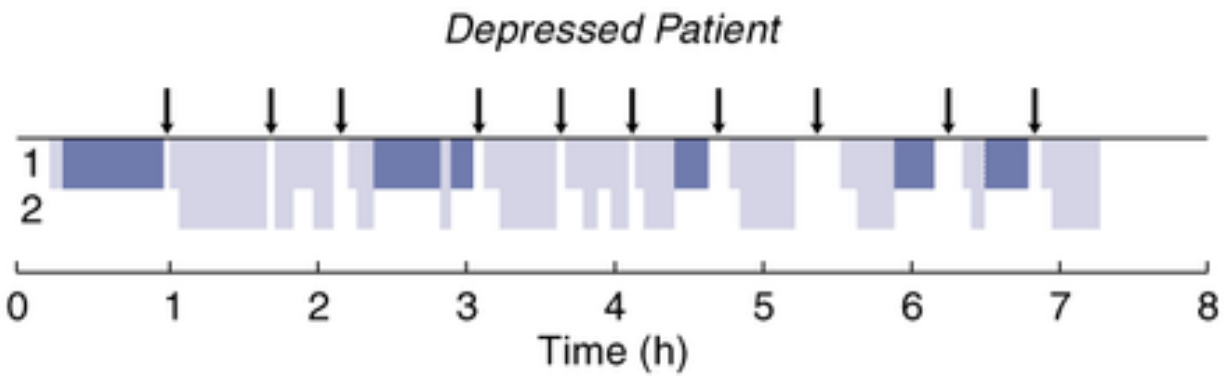
1° Suspicion d'un autre trouble du sommeil
2° Chronicité – Résistance au traitement
3° Persistance de l'insomnie malgré résolution du trouble psychiatrique

▶ **Patterns of the Stages of Sleep of a Normal Subject and of a Patient with Endogenous Depression**

1° Les monoamines (5HT-NA) inhibent le sommeil paradoxal

2° Un déficit monoaminergique est présent dans certaines dépressions

3° La plupart des antidépresseurs favorisent la transmission monoaminergique et inhibent le sommeil paradoxal



Source: From Gillin, J.C., and Borbély, A.A. *Trends in Neurosciences*, 1985, *8*, 537–542.

Insomnie : Stratégies thérapeutiques

- Traitements médicamenteux :
  - Hypnotiques non-BDZ: zolpidem, zopiclone
  - Hypnotiques BDZ: nitrazepam, lormetazepam, temazepam, loprazolam, estazolam
  - Autres BDZ : bromazepam, lorazepam, prazepam, oxazepam
  - Antihistaminiques: doxylamine, alimemazine, prometazine
  - Melatonine: effet chronobiotique; hypnotique efficace si déficit endogène (> 65 ans)
  - Antidépresseurs sédatifs: amitriptyline, doxepine, trimipramine, mianserine, mirtazapine, agomélatine
- Traitements non-médicamenteux :
  - Règles d'hygiène veille-sommeil
  - Thérapie cognitive et comportementale
  - Sophrologie - Relaxation
  - Restriction du temps passé au lit
  - Psychothérapie

Caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des hypnotiques ayant obtenu une AMM dans le traitement de l'insomnie

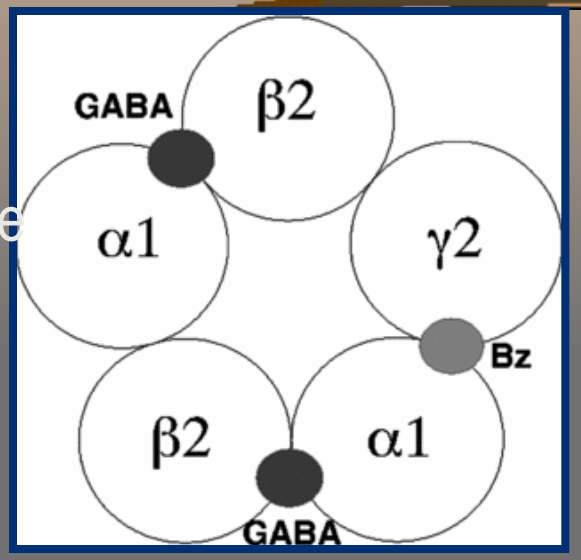
Nom	Mécanisme d'action	Posologie AMM [1]	t_{max}	$t_{1/2}$
Alimémazine (Théralène 5 mg, 0.05 et 4 gr/100 ml)	Antihistaminique H1	5-20 mg (0.25-0.5 mg/kg)	1.5-3.5 h	5-8 h
Doxylamine (Donormyl 15 mg)	Antihistaminique H1	7.5-30 mg	2 h	10 h
Estazolam (Nuctalon 2 mg)	Modulateur GABAa	1-2 mg	2 h	10-24 h
Hydroxyzine (Atarax 0.2 gr/100 ml)	Antihistaminique H_1	1 mg/kg [2]	2 h	4-29 h [3]
Lormetazepam (Noctamide 1 et 2 mg)	Modulateur GABAa	1-2 mg	1-3 h	10-15 h
Loprazolam (Havlane 1 mg)	Modulateur GABAa	0.5-1 mg	1-2 h	8-12 h
Mélatonine retard (Circadin 2 mg)	Agoniste MT_1/MT_2	2 mg	3 h	3.5-4 h
Nitrazepam (Mogadon 5 mg)	Modulateur GABAa	2.5-5 mg	2 h	25-35 h
Promethazine (Phenergan 25 mg)	Antihistaminique H_1	25-50 mg	1.5-3 h	10-15 h
Temazepam (Normison 10 et 20 mg)	Modulateur GABAa	10-20 mg	0.8-2 h	10-15 h
Zolpidem (Stilnox 10 mg)	Modulateur α_1GABAa	5-10 mg	0.5-1 h	2-4 h
Zopiclone (Imovane 3.75 et 7.5 mg)	Modulateur α_1GABAa	3.75-7,5 mg	1.5-2 h	4-6 h

[1] En cas d'AMM, les posologies enfant sont indiquées en mg/kg/j; [2] pas d'AMM chez l'adulte; [3] varie en fonction de l'âge (4h à 1 an, 11h à 14 ans entre 13 et 20 h chez l'adulte, 29 h chez le sujet âgé)

Modulateurs GABAa

Les BDZ potentient la transmission GABAa via un site de reconnaissance aux BDZ située sur le GABRA

Les hypnotiques Z se fixent plus spécifiquement sur le sous-type $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ du GABRA

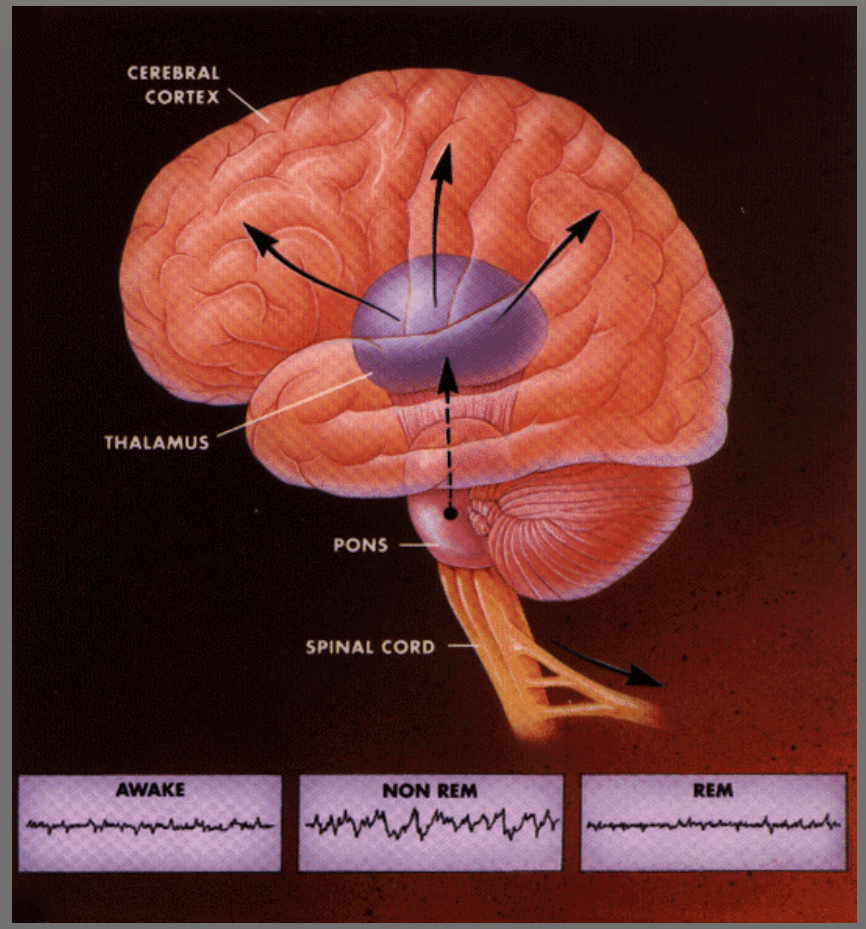


Sous type	%	BDZ	Z	Activité
α1 β2 γ2	60	+++	+++	Sédation, Amnésie Anticonvulsivant
α2 β3 γ2	15-20	+++	+	Anxiolyse
α3 βn γ2	10-15	+++	+	Myorelaxation

Hypnotiques GABAergiques

- Benzodiazépine versus modulateur α_1GABRA (Zolpidem et Zopiclone):
  - Pas d'avantages p/r aux BDZ pour ce qui concerne l'amnésie et la dépendance.
  - Avantage pharmacocinétique surtout pour le zolpidem
- Efficacité :
  - PSG : effet modeste (réduction d'une dizaine de minutes de la latence d'endormissement et augmentation d'environ une heure du temps total de sommeil
  - Effet subjectif plus marqué
- Effets secondaires :
  - altérations cognitives
  - induction de comportement complexe pendant le sommeil
  - effets résiduels le matin
  - risque accru de chute chez la personne âgée
  - dépendance en cas d'utilisation prolongée
- Avis HAS : SMR faible -> durée maximale de prescription 4 semaine (15 j pour zolpidem)

Psychopharmacologie du Sommeil



- Pharmacologie de l'insomnie
  - Favoriser le sommeil : molécules GABAergiques
  - Inhiber l'éveil : Antagonistes H1 et Ox
  - Modifier le timing : agonistes de la mélatonine

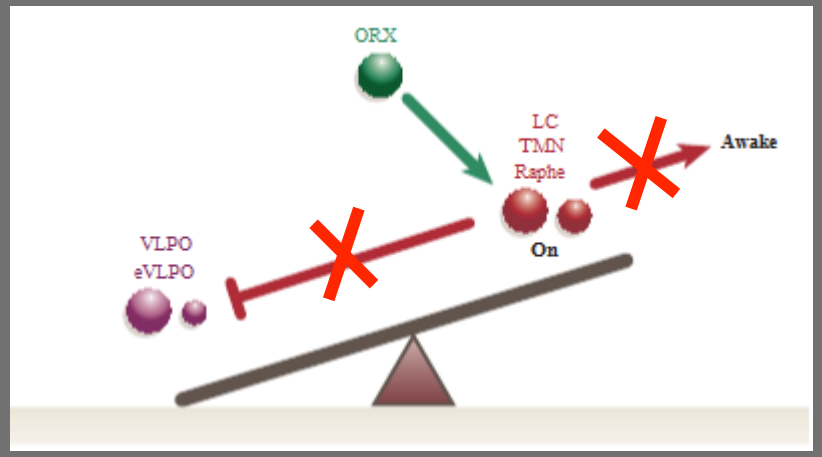
Hypnotiques antihistaminergiques

- Peu de données valident l'utilisation d'antihistaminique dans l'insomnie !
- Mais AMM pour trois d'entre eux (prométhazine, alimemazine et hydroxyzine) et un quatrième est en vente libre avec cette indication (doxylamine). Alimémazine et hydroxyzine sont les seuls hypnotiques ayant obtenu une AMM dans l'insomnie de l'enfant de plus de 3 ans
- Antagonistes H_1 non spécifiques ! Aussi antagoniste cholinergique (constipation, rétention urinaire, trouble de l'accommodation) dopaminergique (symptômes extra-pyramidaux) et adrénergique (hypotension) **=> moins bonne tolérance**
- Long $t_{1/2}$ **=> effets résiduels le matin**
- Risques d'allongement du QTc
- **Avantage :** ne présentent pas les risques de pharmacodépendance des modulateurs GABAa
- Avis HAS : SMR faible
  - hypnotiques de deuxième intention
  - à prescrire avec précaution dans l'insomnie du sujet âgé
  - Prescription limitée à 4 semaines

Autres psychotropes utilisés comme hypnotiques

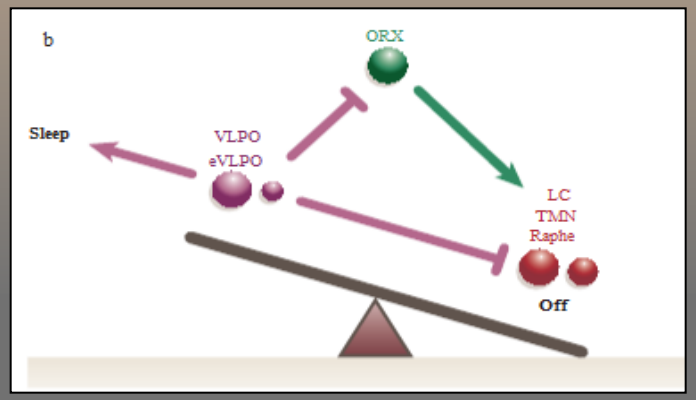
- Prescription hors AMM !
- **Induction du sommeil par un mécanisme GABAergique :** toutes les benzodiazépines et certains antiépileptiques (gabapentine, tiagabine, prégabaline)
- **Inhibition d'un ou de plusieurs systèmes d'éveil:** certains antidépresseurs et la plupart des antipsychotiques.
  - Antidépresseurs à potentialité sédative : tri- et tétracyliques (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) prescrits à faible dose (5-25 % d'une dose efficace dans la dépression).
  - Antipsychotiques :
    - cyamémazine et loxapine sont utilisés à faible dose comme hypnotique sur une base totalement empirique.
    - antipsychotiques atypiques: effets mieux documentés et plusieurs études ont montré que ces molécules, et particulièrement la quétiapine sont fréquemment prescrites à faible dose dans l'insomnie
- Indication si insomnie est comorbide d'un trouble psychiatrique ou neurologique
- Prescription moins justifiée si insomnie non comorbide:
  - manque ou absence de preuves d'efficacité dans ce type d'insomnie
  - $t_{1/2}$ et/ou t_{max} non approprié avec effet retardé et risque de somnolence diurne
  - risque de dépendance pour les GABAergiques
  - risque d'augmentation du QTc et effets secondaires semblables à ceux décrits pour les hypnotiques antihistaminiques pour les antipsychotiques et les antidépresseurs

Silenor ® : Doxépine (3 et 6 mg)

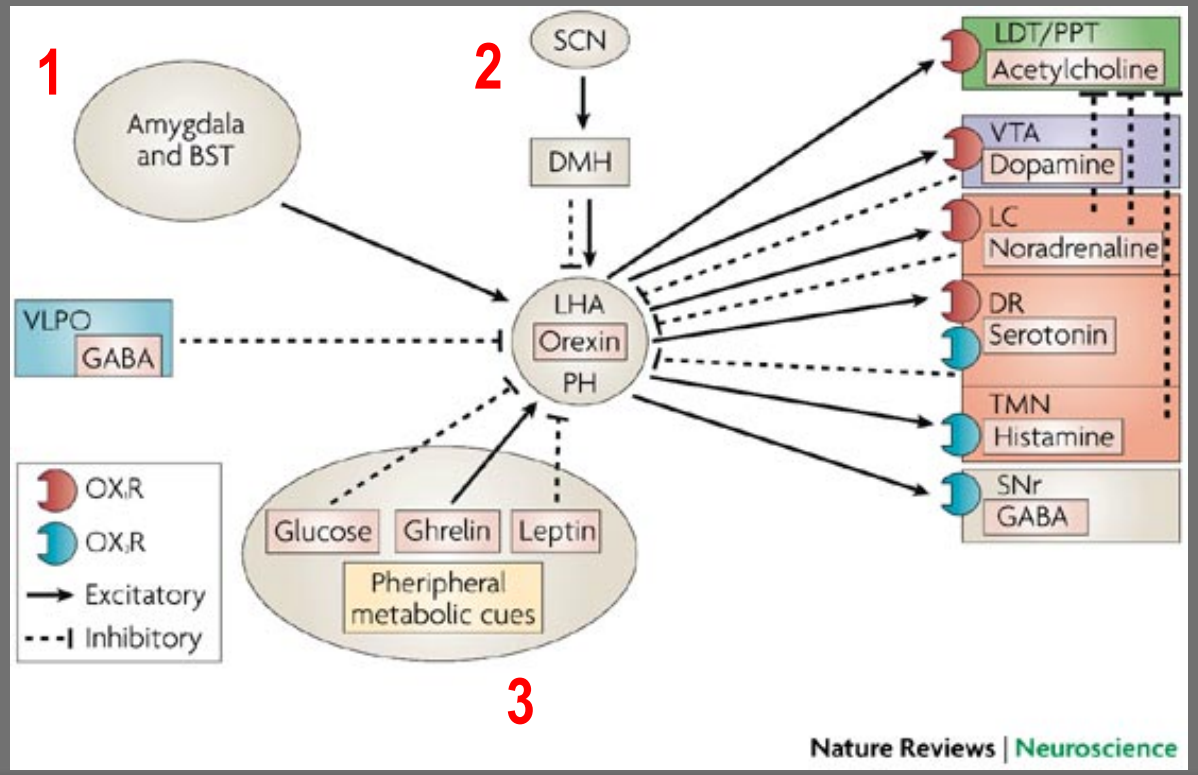


- Effet anti-H1 exclusif si dose < 25 mg
- Indication : trouble du maintien du sommeil
- Bien toléré à cette dose, pas d'effets résiduels
- Hypnotique ne figurant pas sur liste CSA
- Doxépine = Quitaxon ® , Cp sécable 10 mg

Antagonistes de l'orexine



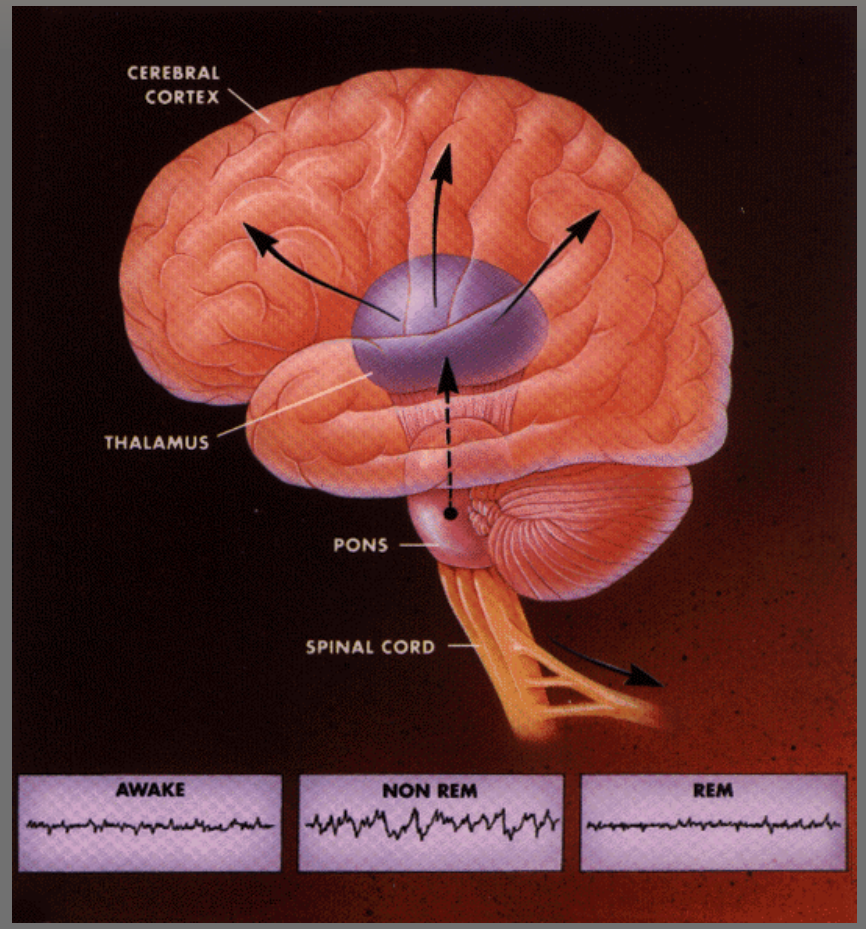
1. Système limbique (stimuli émotionnel)
2. Horloge biologique (rythmes circadiens)
3. Signaux métaboliques (satiété/faim)



Survorexant (Belsomra ®)

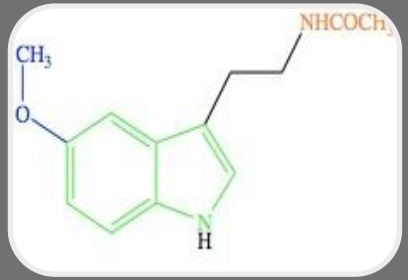
- Approbation FDA en 2014 (5,10,15 & 20 mg)
- Améliore continuité du sommeil (dose/dep) en augmentant principalement le SP
- N'altère pas l'analyse spectrale du NREM et du REM
- Pas de potentiel addictif constaté, ni d'effets posturaux ou neurovégétatifs
- Somnolence, céphalées et cauchemars (ts dose/dep)
- Peut provoquer paralysies du sommeil (40 mg), hallucinations hypnagogiques, somnolence diurne et idéation suicidaire (80 mg)
- Cataplexie ?

Psychopharmacologie du Sommeil

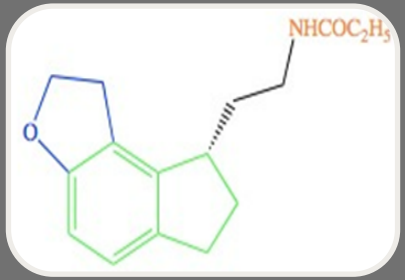


- Pharmacologie de l'insomnie
  - Favoriser le sommeil : molécules GABAergiques
  - Inhiber l'éveil : Antagonistes H1 et Ox
  - Modifier le timing : agonistes de la mélatonine

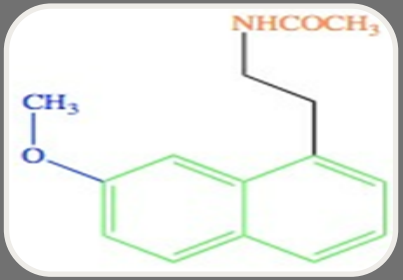
Melatonin receptor agonists



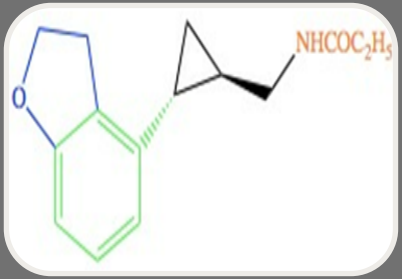
Melatonin-PR



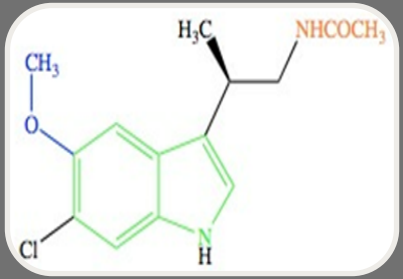
Ramelteon



Agomelatine



Tamiselteon



TIK-301

Hypnotiques mélatoninergiques

- **Effet hypnotique :** fonction de la production endogène de mélatonine et du $t_{1/2}$ du produit
- Mélatonine : $t_{1/2}$ +/- 45 min => Mélatonine LP (Circadin®) comme hypnotique
- **Circadin® :** seul traitement mélatoninergique ayant obtenu une AMM pour le traitement de l'insomnie (à partir de 55 ans)
- **HAS : SMR faible** essentiellement pour des raisons d'efficacité modeste plutôt que de sécurité d'utilisation (pas d'effets résiduels ni de risque de dépendance)
- **Effet chronobiotique :** au moins 15 j de traitement, prise à heure fixe d'une mélatonine à action immédiate
- Mélatonine (< 2 mg) à action immédiate en vente libre en pharmacie, parfois combinée à d'autres substances (Novanuit®, Valdispert®) ; mélatonine > 2 mg en prescription magistrale = ordonnance
- Avec ou sans ordonnance, pas de remboursement pour la mélatonine