

# Prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet souffrant de démence

Dr Aude Manetti

Hôpital Bretonneau, Paris

Service de Neuro Psycho Gériatrie

– AUCUN CONFLIT D' INTERET

# Troubles du sommeil chez le sujet souffrant de démence

- 25 à 45% de troubles du sommeil dans les démences
  - Entrée en institution
- MA la plus étudiée
  - Réveils nocturnes excessifs 23%
  - Réveil précoce 11%
  - Somnolence diurne 10%
  - Siestes > 1h 14%

# Troubles du sommeil chez le sujet souffrant de démence (2)

- Quelques particularités selon les démences mais profil commun
- Troubles similaires à ceux observés au cours du vieillissement mais beaucoup plus sévères
  - Portent d'abord sur le rythme nuit puis sur le cycle veille/sommeil
  - Anomalies dès le stade léger
- Une privation de sommeil n'entraîne pas de rebond chez les sujets déments
  - trouble de la régulation homéostatique du sommeil

# Sommeil et démences

## MA

- Micro altérations de l'architecture du sommeil
- Fragmentation du sommeil nocturne
- Diminution du temps de sommeil total et de l'index d'efficacité, sieste diurne
  - parfois inversion du rythme
- Diminution du SP au profit du SLL
- Cycles de réveils = principales perturbations
- *Idem dans démence vasculaire*

## DCL: même modifications

- + sévères que dans La MA
- Tbles moteurs
  - mvts périodiques des membres inférieurs micro éveillants
  - syndrome des jambes sans repos
- Parasomnies
  - Eveils confusionnels ou tble comportemental en SP
  - Hallucinations et cauchemars
- Tbles respi plus fréquents

# Point de départ neurobiologique: atteinte du noyau supra chiasmatique

- Température corporelle perturbée,
  - baisse de l'amplitude, retard de phase, et dissociation
  - Retard de phase associé au syndrome crépusculaire
- Rythme circadiens neurohumoraux perturbés
  - Cortisol, vasopressine, mélatonine
  - Rythme mélatonine perturbé dès le stade précoce, anomalie du contrôle noradrénergique
    - Agitation, confusion et trouble du rythme v/s

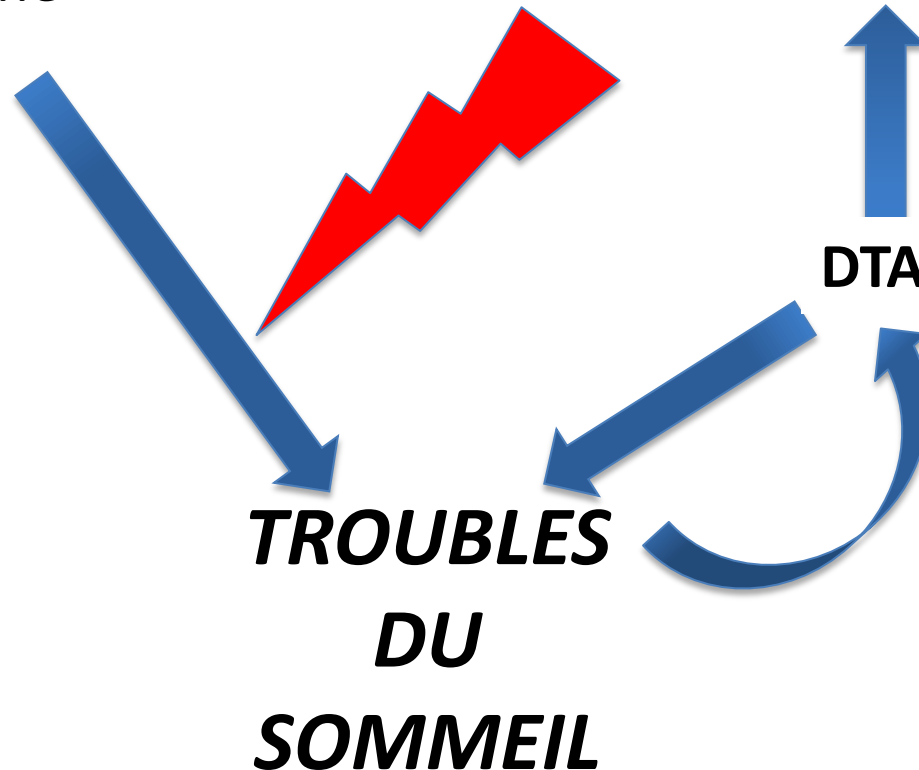
# Physiopathologie

## Neurohormones

- Mélatonine
- Orexines

## Facteurs de risque multiples

- Environnement
- Comorbidités



# Prise en charge médicamenteuse

- Anticholinestérasiques Donezepil, Galantamine
  - Études contradictoires: pas d'effet significatif
- Les hypnotiques chez le sujet sain non âgé
  - 2 ème intention après les mesures non médicamenteuses 4 sem en comprenant la période de décroissance, Zolpidem (ordonnance sécurisée)
    - Pas de recommandations chez le sujet âgé
  - ***Pas d'études chez le sujet dément***
- Antipsychotiques atypiques: Quetiapine
  - Antagoniste des récepteurs H1 et 5 HT2a
  - Pas d'étude chez le sujet âgé quelques publications pour le traitement de l'insomnie avec des résultats de très faible qualité à des dosages allant 25 à 50mg chez l'adulte



# Prise en charge médicamenteuse (2)

- **Quetiapine for insomnia: A review of the literature.**
  - [Anderson SL, Vande Griend JP. Am J Health Syst Pharm. 2014](#)
  - Pas de bénéfice direct chez le sujet âgé
  - Augmentation dose-dépendante de la mortalité
- **Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study.**
  - [Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Camargos EF, Nóbrega OT. Psychogeriatrics. 2017](#)
  - No significant effects of 15-mg mirtazapine in community-dwelling Alzheimer's disease patients with sleep disorders



**Cochrane**  
**Library**

**Cochrane** Database of Systematic Reviews

## **Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia (Review)**

McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL

# Résumé de la revue *Cochrane*

## 6 ECRs éligibles

- **Mélatonine**
  - 222 participants, 4 études mais 2 dont les résultats principaux sur le sommeil, démence modérée à sévère
  - Pas d'amélioration du sommeil, résultat fiable
- **Trazodone**
  - 30 participants, une étude démence modérée à sévère
  - 50 mg au moins 2 semaines
    - augmente le temps passé endormi de 43 minutes
    - augmente le temps de sommeil efficace
    - pas d'effet sur les réveils pendant la nuit ou le temps passé éveillé après endormissement
- **Ramelteon**
  - 74 participants, une étude pas de publication avec comité de lecture, information limitée disponible, démence moyenne
  - Pas supérieur au placebo

# Autre revue+méta-analyse (258 articles)

**The management of sleep disorders in dementia: an update** (Kinnunen, Kirsi M.; Vikhanova, Anastasia; Livingston, Gill, Nov 2017)

## → **Traitement pharmacologique**

mélatonine, psychotropes, donezepil, mémantine:

- méta analyse, 2 RCTs , 2 non contrôlés, 2 en population générale et un case report

## → **Interventions comportementales:**

- 5 essais non contrôlés, un case report et une étude qualitative

→ **Revue:** Clinical Management of Sleep disturbances in Alzheimer's disease (*Urestarazu et Iriarte 2016*)

- Aucune intervention efficace?
- Études très hétérogènes

# Traitements non-médicamenteux

- Règles d'hygiène du sommeil :agenda du sommeil par l'aidant, psychoéducation
  - Photothérapie: lumière blanche
  - Traitement comportementaux
    - Activités physiques tous les jours: marche,
    - Activités sociales
      - majorent la vigilance en luttant contre la somnolence dans la journée en stimulant la commande homéostatique et le pace maker circadien
- meilleur ratio sommeil de jour et de nuit

# Lumière blanche: synchronisateur le plus puissant du SNC

- Éclairage vif toute la journée ou séance de photothérapie 2000 à 10 000 lux 1 à 2 h/j (journée ou soirée)
  - Bénéfiques sur rythme veille/sommeil
- Potentialisation: luminothérapie (matin) + mélatonine (soir)

*Dowling et al, 2008*

*Riemersma-van der Lek et al, 2008*

*Veccherini, 2010*

# Evaluation globale des comorbidités

- Prise en charge des troubles du sommeil dus aux comorbidités
  - Dépression actuelle (30% des démences)
  - Syndrome des jambes sans repos
  - SAS
    - 38 à 50%
    - Lien causal supposé SAS => MA
- Optimisation de l'ordonnance
  - Traitements habituellement associés à des troubles du sommeil

# Que faire en pratique?

## 1. Méthodes non médicamenteuses

- Conseils aux aidants +++
  - Société Alzheimer du Canada

## 2. Médicaments

- Trazodone



1. Prenez un rendez-vous chez le médecin pour que la personne atteinte de troubles cognitifs subisse un examen médical complet, ce qui permettra d'exclure les infections, les conditions traitables, et pour passer en revue les médicaments.
2. Pensez à utiliser un journal du sommeil pour voir si l'on peut observer des tendances ou des habitudes qui
3. pourraient affecter les rythmes du sommeil. Par exemple, la personne boit-elle trop de café en soirée ?
4. Essayez de maintenir les rythmes du sommeil que la personne a eu toute sa vie. Par exemple, si la personne avait l'habitude de se lever tôt le matin, voir si le maintien de cette habitude peut l'aider.
5. Essayez d'avoir une routine régulière au moment d'aller au lit.
6. Réveillez la personne à la même heure tous les jours.
7. Essayez d'avoir les conversations qui pourraient irriter la personne pendant la journée. Si la personne s'énerve avant d'aller au lit, il lui sera plus difficile de s'endormir et de rester endormie.
8. Proposez des activités à la personne tout au long de la journée pour qu'elle reste active et engagée. Pensez à demander aux autres de vous aider ou à l'inscrire à un programme de jour pour adultes.
9. Si possible, accompagnez la personne pour qu'elle fasse un tour en plein air le matin et avant le coucher du soleil. L'exposition à la lumière du jour est importante pour aider à réguler l'horloge cérébrale.
10. Si la personne aime faire la sieste, encouragez-la à le faire avant le déjeuner. Les siestes doivent durer de 10 à 15 minutes (sieste réparatrice), ou 90 minutes (cycle de sommeil complet).
11. Si la personne atteinte de troubles cognitifs utilise des aides contre l'incontinence (comme des couches pour adultes), assurez-vous qu'elles soient adaptées pour la nuit et correctement ajustées.
12. Pensez à réduire la consommation de caféine, d'alcool et de liquides avant d'aller au lit.
13. Maintenez la température de la pièce entre 18 et 22 °C pendant la nuit.
14. Le niveau sonore doit être maintenu en dessous de 30 décibels. Si le bruit est un problème, pensez à vous munir d'un appareil à bruit blanc ou d'un ventilateur que vous allumerez pendant la nuit.
15. Pensez à vous munir d'un réveil numérique qui affiche l'heure et indique le moment de la journée (jour ou nuit).
16. Gardez la pièce bien noire pendant la nuit. Si la sécurité est un problème, pensez à vous procurer des lumières activées par le mouvement.
17. Si la personne aime regarder la télévision avant d'aller au lit, utilisez une minuterie pour qu'elle ne reste pas allumée toute la nuit.
18. Si la personne aime prendre un bain, donnez-lui un bain chaud avant d'aller au lit pour l'aider à se relaxer.
19. Si la personne est d'accord, frottez-lui les mains, les bras, les pieds ou les jambes avec une lotion pour l'aider à se relaxer.
20. Essayez de réchauffer le lit de la personne avec une bouillotte pour qu'il soit chaud et confortable lorsqu'elle s'y glisse.
21. Essayez la technique du réchauffement corporel passif pour induire le sommeil. Pour en apprendre davantage sur cette technique, rendez-vous à <http://cbotlabs.wix.com/sleep-dementia> (en anglais seulement).
22. Évitez les grandes quantités de nourriture avant d'aller au lit, spécialement les sucreries, car il sera alors plus difficile de s'endormir.
23. Si les méthodes non pharmacologiques ne fonctionnent pas, vous pourriez demander à votre médecin des médicaments pour dormir. Gardez à l'esprit que l'utilisation de ce genre de produit chez les personnes ayant un handicap cognitif pourrait comporter des risques, y compris le risque de chute, d'augmentation de la confusion et la perte d'indépendance. Essayez d'arrêter ce genre de médicament une fois qu'un rythme de sommeil normal refait son apparition

# Conclusions

- Besoin d'études randomisées contrôlées/  
placebo
- Lumière blanche: protocoles à développer
- Nouvelles molécules
  - antagonistes des récepteurs de l'hypocrétine
  - agoniste des récepteurs de la mélatonine et des  
régulateurs du cycle circadien
- Prise en charge des comorbidités

## SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Melatonin compared to placebo for sleep disturbances in dementia						
<b>Patient or population:</b> sleep disturbances in dementia <b>Setting:</b> community and long-term care facilities <b>Intervention:</b> melatonin <b>Comparison:</b> placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with melatonin				
Total nocturnal sleep time assessed with: actigraphy follow-up: range 8 weeks to 10 weeks	The mean total nocturnal sleep time across placebo groups was 397 minutes	The total nocturnal sleep time was, on average, 10.68 minutes higher across the melatonin groups (16.22 lower to 37.59 higher)	-	184 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
Nocturnal time awake after sleep onset assessed with: actigraphy follow-up: 8 weeks	The mean nocturnal time awake after sleep onset in the placebo group was 156 minutes	The nocturnal time awake after sleep onset was, on average, 9.08 minutes higher in the melatonin group (7.51 lower to 25.66 higher)	-	151 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
Number of nocturnal awakenings assessed with: actigraphy follow-up: 10 weeks	The mean number of nocturnal awakenings in the placebo group was 34	The number of nocturnal awakenings was, on average, 6 fewer in the melatonin group (2.65 more to 14.65 fewer)	-	33 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	

Ratio of daytime to night-time sleep assessed with: actigraphy follow-up: range 8 weeks to 10 weeks	The mean ratio of day-time to night-time sleep across placebo groups was 0.72	The ratio of daytime to night-time sleep was, on average, 0.13 lower across the melatonin groups (0.29 lower to 0.03 higher)	-	184 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>
Reporting at least one adverse event assessed with: spontaneous patient/carer report follow-up: 8 weeks	Assumed risk for the placebo group was 70 per 100	Comparative risk for the melatonin group was 75 per 100 (60 to 93)	RR 1.07 (0.86 to 1.33)	151 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>
Cognitive function assessed with: MMSE, change from baseline. Scale from: 0 (worse) to 30 follow-up: range 8 weeks to 24 weeks	The mean MMSE score across the placebo groups was 14.3	The MMSE score was, on average, 0.09 points higher across the melatonin groups (0.85 lower to 1.03 higher)	-	162 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3,4</sup>
Caregiver burden - not measured	Not measured		-	-	-

# Trazodone compared to placebo for sleep disturbances in dementia

**Patient or population:** sleep disturbances in dementia

**Setting:** community

**Intervention:** trazodone

**Comparison:** placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with trazodone				
Total nocturnal sleep time assessed with: actigraphy follow-up: 2 weeks	The mean total nocturnal sleep time in the placebo group was 281.9 minutes	The total nocturnal sleep time was, on average, 42.5 minutes more in the trazodone group (0.9 more to 84 more)	-	30 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
Nocturnal time awake after sleep onset assessed with: actigraphy follow-up: 2 weeks	The mean nocturnal time awake after sleep onset in the placebo group was 203.4 minutes	The nocturnal time awake after sleep onset was, on average, 20.41 minutes less in the trazodone group (60.4 less to 19.6 more)	-	30 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
Number of nocturnal awakenings assessed with: actigraphy follow-up: 2 weeks	The mean number of nocturnal awakenings in the placebo group was 26	The number of nocturnal awakenings was, on average, 3.71 fewer in the trazodone group (8.2 fewer to 0.8 more)	-	30 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	

Daytime total sleep time assessed with: actigraphy follow-up: 2 weeks	The mean daytime total sleep time in the placebo group was 144.7 minutes	The daytime total sleep time was, on average, 5.12 minutes more in the trazodone group (28.2 fewer to 38.4 more)	-	30 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	Ratio of daytime to night-time sleep not measured in this study. Total daytime sleep time included as an alternative measure of daytime somnolence
Reporting at least one adverse event assessed with: spontaneous patient/carer report follow-up: 2 weeks	Assumed risk for the placebo group was 40 per 100	Comparative risk for the trazodone group was 27 per 100 (9 to 76)	RR 0.67 (0.23 to 1.89)	30 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	All adverse events were described as mild.
Cognitive function assessed with: MMSE Scale from: 0 (worse) to 30 follow-up: 2 weeks	The mean MMSE score in the placebo group was 10.5	The mean MMSE score was, on average, 0.1 higher in the trazodone group (0.9 lower to 1.1 higher)	-	30 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</sup>	Minimum clinically important difference is uncertain, but has been estimated at 1.4 points in moderate-to-severe AD (Howard 2011).
Caregiver burden - not measured	Not measured		-	-	-	

\* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Table 1.** Results of trials testing nonpharmacological treatments

Study	Strategy	Control group	Participants	Outcomes
Gibson <i>et al.</i> [17]	Mixed (light therapy, exercise, sleep education)	None	Fifteen community-dwelling dyads of carers and people with dementia	40% Dropout Six participants improved
Tewary <i>et al.</i> [18]	Sleep education program for caregivers	None	Fourteen people with dementia (and carers)	50% Dropout Improved sleep problems
Sekiguchi <i>et al.</i> [19]	Bright light therapy 1 h daily for 2 weeks	None	Seventeen people with dementia (people with Alzheimer's disease, 8; people with vascular dementia, 4; DLB, 5)	Improved sleep disturbance in 4/17 mild-to-moderate patients with Alzheimer's disease
Lai <i>et al.</i> [20]	Music with movement	Not applicable	Results not available	Not known
Krolak-Salmon <i>et al.</i> [21]	Multidisciplinary team intervention	None	424 people with dementia	Overall neuropsychiatric symptoms reduced in 329 people with data
Lazarou <i>et al.</i> [22]	Smart home/assistive technology	None	Four people with dementia	Improved sleep
Kodama <i>et al.</i> [23]	Physical activity reference values for a good sleep-wake pattern	None	117 older community-dwelling participants; 52 with dementia	51–55 min activity per day needed

DLB, people with dementia with Lewy bodies.

**Table 2.** Results of trials testing pharmacological treatments

Study	Treatment	Control group	Participants	Outcomes
Wang <i>et al.</i> [28]	Melatonin	Placebo-controlled randomised trials (meta-analysis)	453 with dementia (305 with Alzheimer's disease; 287 with primary outcome)	Negative primary outcome sleep efficiency ( $N=287$ ), but improved nocturnal sleep time ( $N=305$ )
Macías Saint-Gerons <i>et al.</i> [29]	Trazodone	Naturalistic study of Spanish population	11 766 individuals aged over 65 years	Increased use of trazodone for dementia and sleep problems
Iaboni <i>et al.</i> [30]	Dispensing of drugs with sedative properties (benzodiazepines, trazodone, quetiapine)	Naturalistic study of Canadian population	1 181 469–1 603 809 individuals Aged over 66 years with drug benefit 2002–2013	Increased use of trazodone and decreased use of benzodiazepines over time, especially in those with dementia
Scoralick <i>et al.</i> [31]	Mirtazapine, 15 mg	Placebo-controlled randomised trial	24 with Alzheimer's disease	Increased daytime sleepiness Did not increase sleep efficiency or nocturnal sleep time
Leonpacher <i>et al.</i> [32 <sup>a</sup> ]	Citalopram, 30 mg (secondary analysis)	Placebo-controlled randomised trial	186 with Alzheimer's disease	Increase in the severity of sleep disturbances in those with these present at week 9
Altinyazar <i>et al.</i> [33]	Agomelatine, 25 mg	No control, case study	A 91-year-old woman with Alzheimer's disease	Improved both insomnia and depression
Kazui <i>et al.</i> [34]	Donepezil, 5 mg	24 healthy controls	16 DLB (8 with sleep disturbances at baseline)	Inconclusive but tendency towards decreased sleep disturbances in DLB at 14 weeks
Ishikawa <i>et al.</i> [35]	Memantine, 20 mg	None	12 with Alzheimer's disease	Improved sleep and was well tolerated

DLB, people with dementia with Lewy bodies.