

Hypnotiques et mélatonine : le traitement miracle existe-t-il ?



Dr Thierry MONTEMAYOR

-Unité des troubles du Sommeil et de l'épilepsie

(Dr DEBS) CHU Purpan – Toulouse

- Médipôle Garonne - Toulouse

Introduction

Prescription d'hypnotiques = Problème de santé publique en France en raison de son importance :

20-25 % de la population française utilisent des anxiolytiques (79 millions de boîtes en France en 1995)

Surconsommation spécifique à la France :

Consommation en nombre de doses / 1000 personnes/jour

- France 69,2
- Italie 28,9
- Allemagne 12,6
- Royaume Uni 7,1

Introduction

- OPEPS 2006:
 - 1 Français / 2 >70 ans sous psychotrope
 - Prise chronique chez 20 % de la population âgée (BZD majoritaires)
 - Consommation au long cours +++.

Généralités: L'insomnie

- AASM:
« Difficulté persistante dans l'initiation du sommeil, son maintien ou sa durée, survenant en dépit de circonstances ou conditions adéquates, et ayant pour conséquence une altération du fonctionnement diurne de l'individu »
 - Modification du DSM-V (2015) :
 - Disparition de l'insomnie primaire
 - Disparition du « sommeil non récupérateur »
 - Introduction des comorbidités
 - Introduction du « réveil précoce matinal »
 - Introduction d'un critère de fréquence
(*au moins 3x /semaine*)
 - Durée minimale Insomnie chronique (1→ 3 mois)
- Homogénéisation entre DSM et ISCD

Généralités Insomnie:

Classification

- Insomnie à court terme
 - Quelques jours à trois mois
 - Difficulté transitoire à trouver et maintenir le sommeil
 - Répercussions vie sociale et professionnelle
 - Avec / sans comorbidités, substances
- Insomnie chronique
 - Minimum 3 mois
 - Difficulté régulière à trouver et maintenir le sommeil
 - Répercussions vie sociale et professionnelle
 - Avec / sans comorbidités, substances

Généralités Insomnie:

Classification

Critères de sévérité

Sévérité	Fréquence/ semaine	Retentissement diurne
<i>Insomnie légère</i>	1 nuit ou moins	retentissement minime
<i>Insomnie modérée</i>	2 ou 3 nuits	fatigue, état maussade, tension, irritabilité
<i>Insomnie sévère</i>	4 nuits ou plus	fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

Généralités

- Hypnotique: toute substance capable d'induire et/ou de maintenir le sommeil.
- MÉDICAMENTS EXISTANTS:
 - *Benzodiazépines* (estazolam, loprazolam, lormetazépam, nitrazépam, témazépam)
 - *BZD Apparenté*
 - imidazopyridines : zolpidem.
 - cyclopyrrolones: zopiclone.
 - *Antihistaminiques H1* :
 - doxylamine, niaprizine, alimémazine, prométhazine.
 - *Autres psychotropes* (neuroleptiques, tranquillisants, antidépresseurs) ont un effet sur le maintien ou l'induction du sommeil.

Généralités: L'insomnie

- MÉCANISMES D'ACTION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES
 - Les différents produits disponibles agissent au niveau des récepteurs GABA (Benzodiazépines, zolpidem, zopiclone) ou au niveau des récepteurs à l'histamine H1 (Antihistaminiques H1).
- Indication dans les insomnies sévères
 - 2 à 4 semaines max
 - Prises discontinues

Caractéristiques des BZD

Effets cliniques :

- Anxiolyse
- Sédation
- Myorelaxant
- Anticonvulsivant
- **Amnésiant**

Effets au long cours :

- Tolérance :
 - Sédation en 1^{er}
 - Anxiolyse en 2eme
- Dépendance:

Syndrome de sevrage : 1/3 des consommateurs chroniques

BZD effets indésirables

- Inefficacité à long terme
- Détérioration du sommeil
 - ↘ TTS
 - ↘ SLP et SP
 - ↗ Veille Intra sommeil et Altération Vigilance Diurne
- Troubles Mnésiques
- Accoutumance
- Dépendance
- Chutes
- Troubles du comportement avec amnésie

Effets indésirables des autres Hypnotiques

- BZD apparentés: Zolpidem, Zopiclone
 - Ont les mêmes propriétés et donc.....
 - Effets paradoxaux
- Les Anti-Histaminiques:
 - Effets anticholinergiques
 - Effets paradoxaux
 - Plus sédatifs qu'hypnotiques
 - Automédication importante+++
- Antidépresseurs
 - Pas de tricycliques ou de molécules aux effets cholinergiques
 - IRS +++
 - Prescription au long court
 - Attention aux effets secondaires - réévaluation

	Triazolam	Autres BZD	Apparentés BZD	Antihistaminiques/ phénothiazines	Barbituriques
Efficacité	+++	+++	+++	++	+++
Effet indésirable au pic (mémoire, trouble du comportement)	++	++	+(+)	+	+++
Effets résiduels	±	±	±	++	±
Dépendance	++	+	(+)	0	+++
Toxicité	±	±	±	±	+++
Bénéfice/risque	+	++	++(+)	+	±
Ferrepsy 2019					

Effets indésirables des autres Hypnotiques

<u>Type d'effets indésirables</u>	<u>Mécanisme en cause</u>	<u>Classe médicamenteuse en cause</u>
Sédation	GABA Récepteurs H1	Benzodiazépine et apparentés Antihistaminique H1
Somnolence	GABA Récepteurs H1	Benzodiazépine et apparentés Antihistaminique H1
Amnésie	GABA	Benzodiazépine et apparentés
Pharmacodépendance	GABA	Benzodiazépine et apparentés Méprobamate
Troubles de la coordination	GABA	Benzodiazépine et apparentés
Vertiges	Anticholinergie	Antihistaminique H1
Constipation, dysurie troubles de l'accommodation	Anticholinergie	Antihistaminique H1

La Mélatonine

- Découverte en 1958
- Dérive de la sérotonine après deux étapes de transformation biochimique.
- Hormone naturelle sécrétée par l'épiphyse:
 - Horloge et un calendrier: indique le cycle jour/nuit et variations horaires suivant la saison.
- Inhibition synthèse mélatonine:
 - Lumière >2 500 Lux et < (Fréquences bleues # 480 nm)

La Mélatonine

- Réduit l'état de vigilance, et par conséquence, augmente la somnolence et la tendance au sommeil.
- Autres propriétés physiologiques :
 - Synchronisation de l'horloge interne
 - Modulation de l'humeur, du comportement sexuel ou du système immunitaire, régulation de la température corporelle ou de la pression artérielle.

La Mélatonine « Hypnotique »

- Effet souvent discuté en raison du positionnement nocturne de sa sécrétion.
- Méta-analyse de Brzezinski *et al.*, :
 - Effet minime mais significatif chez les sujets normaux et les insomniaques, chez ces derniers en particulier lorsque la sécrétion endogène est diminuée (latence d'apparition, efficacité et durée du sommeil)
- Utilisée dans les retards de phase et insomnies associées.
- Traitement deuxième intention dans les TCSP
- Semble améliorer les syndromes vespéraux
- Avant tout autre hypnotique chez Wilson et Nutt 2010 (mélatonine LP)
- Absence d'effet rebond

La Mélatonine « Hypnotique »

- Depuis 2007 commercialisation en France d'une mélatonine retard à 2mg (Circadin)
 - Traitement de l'insomnie primaire chez les plus de 55 ans en monothérapie sur une courte durée
 - Utilisation dans certains troubles spécifiques de l'enfant.
- HAS (2013):
 - Les données cliniques ne permettent pas de présumer que CIRCADIN apporte un avantage clinique dans la prise en charge de l'insomnie primaire.
 - L'impact de la commercialisation de ce médicament sur la surconsommation des hypnotiques de type benzodiazépines ou apparentés et son intérêt en termes de santé publique restent à déterminer.

Mélatonine et interactions médicamenteuses

- Entre 1985 et 2017:
 - >200 cas d'Effets Indésirables (ANSM) seuls ou associés
 - 43% Neurologiques (syncope, somnolence, céphalée, convulsion)
 - 24% Psychiatriques (anxiété, trouble dépressif)
 - 19% Dermatologiques (rash, éruption maculo-papuleuse)
 - 19% Gastroentérologiques (vomissement, constipation, pancréatite aiguë)

Augmentation de ces effets par présence d'autre molécules augmentant ou diminuant leur concentration et/ou celle de la mélatonine.

Mélatonine et interactions médicamenteuses

- **Augmentation de la mélatonine:**
 - Cimétidine, Quinolones, Fluvoxamine, Chlorpromazine, Contraceptifs et THS (oestrogènes).
- **Diminution de la mélatonine:**
 - Carbamazépine, Tabac.
- **Interactions autres:**
 - **Majoration des propriétés sédatives** des benzodiazépines et autres hypnotiques (zolpidem, zopiclone).
 - **Altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination** lors de l'administration concomitante de zolpidem et de mélatonine.
 - Majoration de la difficulté à effectuer des tâches lors de l'utilisation concomitante d'imipramine.
 - **Réduction de l'effet antihypertenseur** de la nifédipine pouvant entraîner une perte de contrôle de l'hypertension.
 - Risque de **potentialisation** des effets antihypertenseurs de certains médicaments.
 - Risque de **potentialisation** des effets antiagrégants plaquettaires de l'aspirine ou des effets anticoagulants de la warfarine.
 - **Diminution de l'efficacité** de certains anti-inflammatoires (corticoïdes).

Traitement insomnie

- Traitements non médicamenteux ++++
 - Thérapies cognitivo comportementales (TCC)
 - Dans toutes les insomnies chroniques
 - Différentes méthodes seules ou combinées
 - Contrôle du stimulus (contraste veille-sommeil) +++
 - Restriction du sommeil (temps passé au lit) +++
 - Relaxation – gestion du stress
 - Thérapie cognitive des attentes irréalistes (fausses croyances)

Souvent long et délicat chez le sénior (alliance thérapeutique - PSG)

CONCLUSION:

Caractéristiques et métabolisme de l'hypnotique idéal

- ✓ Être rapidement resorbé (10-15 minutes)
- ✓ Être actif durant au moins 5 à 7 heures
- ✓ Préserver l'architecture du sommeil sans diminution du sommeil profond et paradoxal
- ✓ Ne pas provoquer de dépression respiratoire ni de trouble de la mémoire
- ✓ Ne pas avoir d'interaction avec d'autres médicaments ni avec l'alcool
- ✓ Ne pas provoquer d'insomnie rebond ni de dépendance
- ✓ Ne pas entraîner de tolérance
- ✓ Préserver une bonne vigilance diurne

CA N'EXISTE PAS ++++++.....pour l'instant!!

MERCI !