

À PROPOS DES AUTEURS

Atul Khullar M.D., M.Sc., FRCPC, DABPN (Cert. en médecine du sommeil), DABOM, FAASM

Le Dr Atul Khullar est un psychiatre et un spécialiste du sommeil qui se consacre plus particulièrement à la prise en charge intégrée de l'obésité, du sommeil, ainsi que des troubles de l'humeur/de l'anxiété et du déficit d'attention chez les adolescents et les adultes. Il est professeur agrégé de médecine clinique à l'université de l'Alberta et directeur médical de la *Northern Alberta Sleep Clinic*.

Affiliations de l'auteur :

Université de Calgary, division d'ophtalmologie, département de chirurgie, Calgary, AB



Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM

La Dr^e Jennifer Swainson est psychiatre à l'Hôpital communautaire Misericordia d'Edmonton. Elle se spécialise dans le traitement des troubles de l'humeur complexes et de leurs comorbidités. Elle est co-autrice des directives de traitement de la dépression 2023 du CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders*), le réseau canadien pour le traitement des troubles de l'humeur et de l'anxiété. Elle s'intéresse aux relations de réciprocité entre les troubles de l'humeur, le sommeil et l'obésité, ainsi qu'aux considérations thérapeutiques qui en découlent en cas de concomitance.

Affiliations de l'autrice :

Université de Calgary, division d'ophtalmologie, département de chirurgie, Calgary, AB



INFORMATIONS ACTUALISÉES SUR L'INSOMNIE POUR LES SOINS PRIMAIRES

Introduction

L'insomnie est un problème clinique courant dont les définitions varient selon les sources. Le DSM-V définit le trouble de l'insomnie comme l'une ou plusieurs des manifestations suivantes : difficulté à trouver le sommeil, à rester endormi, ou réveil tôt le matin avec une incapacité à se rendormir.

Ces problèmes surviennent malgré une durée de sommeil suffisante (7 heures), entraînent un dysfonctionnement et ne sont pas attribués à un autre trouble. Le DSM-V classe ensuite l'insomnie en trois catégories : épisodique (au moins un mois, mais moins de trois mois), persistante

(trois mois ou plus) et récurrente (deux épisodes ou plus en l'espace d'un an), et tient compte des comorbidités potentielles.¹

Selon le système de classification international des troubles du sommeil (ICSD-3), les symptômes doivent se manifester au moins trois fois par semaine, et l'insomnie est classée en deux catégories : à court terme et chronique. Dans ce paradigme (ICSD-3), on parle d'insomnie à court terme lorsque les problèmes de sommeil durent depuis plus d'un mois et moins de trois mois, et d'insomnie chronique lorsque les symptômes persistent pendant plus de trois mois.²

L'insomnie est plus fréquente chez les femmes et chez les adultes âgés de plus de 65 ans. Les facteurs de risque supplémentaires de l'insomnie sont une plus activation cérébrale accrue, des niveaux plus élevés de douleur corporelle, des troubles médicaux ou psychiatriques comorbides, un ou plusieurs épisodes antérieurs d'insomnie et des antécédents familiaux d'insomnie.³⁻⁵

On estime que 40 % de la population canadienne a présenté, à un moment ou à un autre de sa vie, au moins un symptôme d'insomnie, 13,4 % d'entre eux répondant aux critères de l'insomnie à court terme ou chronique.³ Une fois que les symptômes d'insomnie répondent aux critères du trouble d'insomnie, il est probable que ce trouble devienne chronique; 86 % des patients atteints de trouble d'insomnie continuent à répondre aux critères après 12 mois, et 66 % après 3 ans. De nombreux patients atteints d'insomnie doivent donc être pris en charge dans le cadre d'un modèle de traitement des maladies chroniques³ en mettant l'accent sur des stratégies durables à long terme.

Bien qu'il s'agisse d'un trouble bien connu, généralisé et omniprésent dans la pratique médicale, l'insomnie est souvent accompagnée de messages contradictoires dans la formation de base des médecins, et l'accès à des spécialistes est limité au Canada. C'est pourquoi cet article se concentre sur les stratégies d'évaluation et de traitement actualisées que les médecins de première ligne peuvent appliquer, en mettant l'accent sur l'insomnie chronique.

Conséquences de l'insomnie

Bien que l'insomnie soit souvent considérée comme un problème de sommeil nocturne, 84 % des personnes atteintes d'insomnie signalent des symptômes diurnes tels que l'irritabilité et l'augmentation de la somnolence diurne.^{6,7} Souvent banalisée socialement et par le système de santé en général, l'insomnie est également associée à une diminution de la qualité de vie, à des difficultés scolaires, à des taux accrus d'absentéisme/de présentéisme, à des accidents de la route et à des incapacités sur le lieu de travail. De plus, l'insomnie est un facteur de risque de suicide, même en l'absence de troubles mentaux.⁸

Sur le plan médical, l'insomnie chronique est fortement associée à un risque accru de nombreuses autres maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, le syndrome de douleur chronique, la dépression, l'anxiété, le diabète, l'obésité et l'asthme.⁹

Modèles d'insomnie

Le cycle veille-sommeil est régulé par de multiples systèmes de neurotransmetteurs, dont certains favorisent le sommeil et d'autres l'éveil.¹⁰ Les somnifères conventionnels, comme les benzodiazépines et les médicaments Z, favorisent le sommeil en amplifiant l'acide

gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur important. On pense que l'état d'éveil résulte de l'activation de multiples systèmes de neurotransmetteurs médiés par la norépinéphrine, la sérotonine, l'histamine et, plus récemment, principalement par le système hypocrétinique.^{10,11}

Il est désormais clairement établi qu'une grande partie des cas d'insomnie n'est pas simplement due à un dysfonctionnement des systèmes de régulation de la veille et du sommeil. Le paradigme a changé, des données probantes évoquant une « hypervigilance » ou un « excès d'éveil » comme facteurs dans de nombreux types d'insomnie, avec un dysfonctionnement du système hypocrétinique comme médiateur clé.¹¹⁻¹³ Des agents nouvellement indiqués sont maintenant disponibles au Canada. Ils ciblent spécifiquement le système hypocrétinique, bloquant l'activité centrale favorisant l'éveil.^{14,15} Ces médicaments facilitent le sommeil d'une manière très différente et plus naturelle sur le plan physiologique.

Évaluation de l'insomnie

Lorsqu'un patient consulte un médecin pour des symptômes d'insomnie, il est essentiel de recueillir un historique détaillé de ses troubles du sommeil, notamment la latence du sommeil, les réveils nocturnes, l'heure d'éveil et la régularité du sommeil. Des informations sur d'autres phénomènes associés au sommeil, tels que le syndrome des jambes sans repos, les ronflements ou les comportements nocturnes, doivent être recueillies. Les journaux de sommeil enregistrés par le patient sur une courte période peuvent s'avérer très utiles pour évaluer les schémas du sommeil.⁹ Souvent, il n'est pas réaliste d'établir un historique complet du sommeil dans le cadre des soins primaires. C'est pourquoi un questionnaire récapitulatif est proposé.¹⁶ Comme pour toute maladie chronique, plusieurs consultations peuvent être nécessaires pour évaluer et traiter complètement l'insomnie.

Les mesures objectives du sommeil peuvent inclure l'actigraphie, qui mesure les paramètres du sommeil en enregistrant l'activité motrice à l'aide d'un accéléromètre non invasif.¹⁷ L'actigraphie peut compléter un bilan de l'insomnie; cependant, sa précision peut être affectée par l'usage de médicaments, par d'autres troubles du sommeil, ainsi que par des algorithmes commerciaux intégrant d'autres mesures biologiques (par exemple *Fitbit*, *Oura Ring* et les applications pour téléphones intelligents). Certains appareils peuvent également surestimer ou interpréter les résultats de manière inexacte, ce qui conduit à l'émergence de croyances cognitives erronées sur le sommeil. L'utilisation continue de journaux du sommeil ou de l'actigraphie en dehors de la thérapie cognitivo-comportementale n'est probablement pas nécessaire, peut accroître les préoccupations du patient concernant son sommeil, et doit toujours être

Troubles concomitants et médicaments courants contribuant à l'insomnie		
Troubles psychiatriques	Troubles de l'humeur	Troubles anxieux
	TDAH, TSPT	Troubles liés à la consommation d'alcool/de substances
Autres troubles médicaux	Neurologiques (AVC, migraine)	Musculosquelettiques (arthrite, fibromyalgie)
	Pulmonaires (MPOC, asthme)	Endocriniens (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, ménopause)
	Digestifs (RGO, colite)	Cardiovasculaires (insuffisance cardiaque congestive)
	Douleur chronique	
	Prostate et urinaires	
Médicaments	Antidépresseurs	Décongestionnants et antihistaminiques
	Stimulants	Analgésiques
	Antihypertenseurs	Suppléments à base de plantes
	Sédatifs	Cannabis, alcool, substances menant à des abus
	Médicaments contre l'asthme	

Tableau 1. Troubles concomitants et médicaments courants contribuant à l'insomnie; avec la permission d'Atul Khullar, M.D., M. Sc., FRCPC, DABPN (certification en médecine du sommeil), DABOM, FAASM, et Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM.

Abréviations : MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique, RGO : reflux gastroœsophagien, TDAH : trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, TSPT : trouble de stress post-traumatique

prise en compte dans le contexte clinique.

L'étude du sommeil constitue une autre mesure objective. Les patients atteints d'insomnie et présentant des facteurs de risque ou des symptômes d'autres troubles du sommeil susceptibles de contribuer à l'insomnie (par exemple, apnée du sommeil, mouvements périodiques des membres) peuvent être orientés vers une étude du sommeil. Cette étude doit également être effectuée dans les cas d'insomnie persistante ou chronique et pour les patients qui suivent une hypnothérapie à long terme.^{7,9} Dans la plupart des régions du Canada, les tests de sommeil à domicile constituent la première option la plus accessible et sont utiles pour confirmer les cas d'apnée obstructive du sommeil modérée à sévère. Cependant, cette méthode ne permet pas d'évaluer de manière exhaustive tous les problèmes de sommeil, et des cas plus légers d'apnée du sommeil peuvent passer inaperçus. Souvent, une polysomnographie en observation complète est nécessaire si le test à domicile est négatif ou si le patient n'a pas répondu aux traitements de base.¹⁶

Comorbidités et insomnie

L'insomnie peut être un trouble indépendant, un symptôme ou un facteur de risque de troubles comorbides du sommeil, une affection psychiatrique et/ou médicale, ou une combinaison de ces facteurs. Environ 75 % des personnes atteintes d'insomnie chronique présentent des comorbidités¹⁸ qui doivent être examinées et éventuellement traitées. Il est important de dépister les comorbidités avant, après et pendant le traitement de l'insomnie, en particulier si le patient ne répond pas au traitement.¹⁶ La liste des comorbidités est longue (**Tableau 1**) et doit être ciblée en fonction du patient (c'est-à-dire les problèmes de

ménopause pour les femmes de 40 à 60 ans, ou les problèmes urinaires pour les hommes de plus de 60 ans). Cependant, chaque patient doit être examiné pour les comorbidités les plus courantes, comme les troubles de l'humeur et de l'anxiété, l'apnée du sommeil et la douleur chronique. Dans les populations souffrant de troubles de santé mentale, il peut être important d'exclure le TDAH, les traumatismes et les troubles du spectre bipolaire. Des échelles rapides évaluées par les patients, telles que le *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), le *Generalized Anxiety Disorder-7* (GAD-7) et le *Snoring, Tiredness, Observed, Pressure, BMI, Age, Neck circumference and Gender questionnaire* (STOP BANG), peuvent s'avérer utiles pour évaluer efficacement les comorbidités. L'indice de gravité de l'insomnie (ISI) peut être utilisé en complément des échelles de comorbidité pour déterminer la gravité de l'insomnie. Il existe souvent une relation bidirectionnelle entre l'insomnie et de nombreuses comorbidités, et le traitement de l'une d'entre elles est susceptible d'atténuer l'autre.¹⁹

D'un point de vue clinique, il est souvent difficile de décider s'il faut traiter l'insomnie ou la comorbidité au cours d'une consultation. Il est utile d'utiliser certaines stratégies d'évaluation pour établir une chronologie de la relation entre l'insomnie et la comorbidité, de vérifier si l'insomnie persiste après le traitement de la comorbidité, ou d'évaluer quel traitement améliore le fonctionnement diurne.²⁰ Souvent, l'insomnie et la comorbidité sont traitées en parallèle (par exemple en mettant en place des stratégies de thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie [TCC-I] tout en traitant la dépression majeure et en demandant une étude du sommeil). **L'Encadré 1** passe en revue les principales stratégies d'évaluation.

Conseils pratiques d'évaluation

Poser des questions sur le fonctionnement du lendemain

Évaluer les comorbidités contributives

Établir un calendrier et examiner les interactions entre les comorbidités et l'insomnie

Comprendre l'utilisation de l'actigraphie et des accéléromètres de téléphones

Envisager des études du sommeil, en sachant que les études à domicile ne sont utiles que pour confirmer une apnée du sommeil modérée à sévère et que les études complètes du sommeil sont plus définitives.

Encadré 1. Conseils pratiques d'évaluation; d'après Atul Khullar, M.D., MSc, FRCPC, DABPN (Cert. en médecine du sommeil), DABOM, FAASM, et Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM.

Traitement

Objectifs du traitement

L'objectif premier de tout traitement de l'insomnie est d'améliorer le fonctionnement diurne. Il convient de fixer des objectifs de traitement réalistes visant à minimiser les troubles diurnes, plutôt que de se concentrer sur les performances du sommeil. Une personne souffrant d'insomnie chronique ne retrouvera pas un sommeil de qualité du jour au lendemain.

Traitements non pharmacologiques

Hygiène du sommeil et TCC-I

Bien qu'une bonne hygiène du sommeil soit la pierre angulaire de toute intervention sur le sommeil, elle ne suffit pas à elle seule à traiter les troubles chroniques de l'insomnie. La TCC-I est un traitement de première ligne de l'insomnie qui intègre l'hygiène du sommeil, ainsi que le contrôle des stimuli, la restructuration cognitive, la restriction du sommeil et la relaxation systémique.^{7,9,21} Elle est très efficace dans un ensemble varié de contextes cliniques,^{22,23} le contrôle du stimulus et la restriction du sommeil étant potentiellement les composantes les plus efficaces.^{24,25} La TCC-I peut être administrée en 2 à 8 séances, soit individuellement, soit en groupe, soit au format numérique. Les caractéristiques de base de la TCC-I devraient être incluses dans tout plan de traitement de l'insomnie. **L'Encadré 2**²⁶ présente les principales caractéristiques qui peuvent être intégrées dans le cadre d'une consultation en médecine familiale.

Malheureusement, même dans les essais cliniques bien contrôlés de la TCC-I, 20 à 25 % des patients ne répondent pas au traitement,²⁷ et 30 % abandonnent.²⁸ Ces taux peuvent être encore plus élevés dans la pratique des soins primaires en raison de facteurs tels que le manque de motivation des patients, l'accès limité aux types optimaux de TCC-I, le refus de modifier les comportements pendant le sommeil et la journée, et la sélection des patients.

Des erreurs dans la sélection des patients peuvent provenir à la fois du type de patient, comme ceux qui manquent d'une capacité de réflexion psychologique et, plus communément, du moment choisi pour le plan de traitement par TCC-I, en particulier s'il est instauré trop tôt, alors que le patient présente une comorbidité active qui empêche sa participation. Comme pour d'autres maladies chroniques telles que le diabète ou l'hypertension, si les patients n'adhèrent pas aux recommandations de gestion comportementale et que les symptômes persistent, une pharmacothérapie doit être mise en place. Les patients ne doivent pas être stigmatisés parce qu'ils utilisent des médicaments.

La pharmacothérapie peut agir en synergie avec la TCC-I et offre souvent²⁹ un soulagement immédiat. Cela peut renforcer l'alliance thérapeutique et l'adhésion au plan de traitement de la TCC-I. Comme c'est le cas pour la plupart des thérapies comportementales, la TCC-I entraîne souvent une aggravation initiale et transitoire des symptômes et l'amélioration du sommeil peut prendre 3 à 4 semaines.^{22,23,27}

Pharmacothérapie

Il existe une dichotomie marquée entre la théorie et la pratique en ce qui concerne les hypnotiques. Un certain nombre des médicaments approuvés par Santé Canada pour le traitement de l'insomnie peuvent poser des problèmes lorsqu'ils sont utilisés à long terme. Étant donné la nature chronique de la plupart des cas d'insomnie, l'utilisation de médicaments à long terme peut s'avérer nécessaire, en particulier pour les patients présentant d'importantes comorbidités ou qui n'ont pas réussi à suivre ou sont dans l'incapacité de suivre des traitements non pharmacologiques. Il est essentiel de donner une justification claire, de procéder à une évaluation régulière et de bien comprendre les risques/bénéfices de l'utilisation de sédatifs à long terme.¹⁶ Les agents dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées dans le cadre d'une utilisation à long terme doivent être fortement envisagés. La réticence à offrir aux patients un accès à des hypnotiques à long terme peut causer des souffrances inutiles marquées et conduit souvent à une automédication non surveillée avec des médicaments ou des substances plus délétères en vente libre.

Choix de pharmacothérapie

Au Canada, les médicaments approuvés pour l'insomnie comprennent plusieurs benzodiazépines, des médicaments Z, un antidépresseur sédatif à très faible dose et, plus récemment, des antagonistes des récepteurs de l'orexine (DORA) (voir **Tableau 2**). En raison de critères d'exclusion stricts dans les essais cliniques, les agents plus anciens ont également fait l'objet d'études dans des populations atteintes d'insomnie sans comorbidités majeures, ce qui rend leur efficacité moins représentative de la plupart des patients atteints d'insomnie et présentant des comorbidités majeures. Les

Conseils sur la barrière cognitive	Description
Avoir des attentes réalistes	Même les personnes qui dorment bien n'ont pas toujours huit heures de sommeil de qualité. Les besoins en matière de sommeil varient d'une personne à l'autre.
Ne pas jeter le blâme de toutes les difficultés de la journée sur l'insomnie	Envisagez d'autres explications pouvant contribuer à ces difficultés.
Ne pas dramatiser après une mauvaise nuit de sommeil	L'insomnie peut être désagréable, mais elle n'est pas dangereuse. Dans le pire des cas : vous vous sentirez somnolent(e) le lendemain et dormirez plus profondément la nuit suivante.
Ne pas accorder une importance excessive au sommeil	Même si l'on passe le tiers de notre vie à dormir, le sommeil ne doit pas être la seule préoccupation de notre existence.
Développer une tolérance aux effets de l'insomnie	Réorganisez votre emploi du temps, mais n'annulez pas des activités planifiées.

Encadré 2. Barrières cognitives au sommeil ciblées; adapté de Driver H et al. *Insomnia in adults and children*. Disponible sur : http://www.sleepontario.com/docs/INSOMNIA_BOOK_web.pdf.

agents plus récents disposent de données à long terme qui sont plus représentatives de la population souffrant typiquement d'insomnie.³⁰⁻³² Les points clés de l'utilisation de la pharmacothérapie pour l'insomnie sont résumés dans l'**Encadré 3**.

Médicaments dora

Les données actuelles indiquent que ces médicaments devraient être utilisés comme traitement de première ligne de l'insomnie chronique en raison de leurs données d'efficacité à long terme sur un an et de l'absence de dépression respiratoire, de leur tolérabilité, ainsi que de l'absence de syndrome de sevrage, d'insomnie de rebond, de signalement de chutes et de risque d'abus.^{14,15} Une méta-analyse récente de toutes les options de pharmacothérapie de l'insomnie a examiné leur efficacité et leur innocuité. En tant que classe, les DORA se sont avérés être le traitement préférable dans les deux domaines, bien que ce résumé des preuves soit limité par le manque de données d'études comparatives.³³

Les principales différences cliniques entre les deux DORA disponibles ne sont pas encore clairement établies. On a observé que le lumborexant augmentait les mouvements oculaires rapides (MOR), alors que le daridorexant a tendance à augmenter les stades du sommeil de manière plus uniforme.^{14,15} Ces caractéristiques peuvent être liées à la façon dont ils ciblent les différents types de récepteurs de l'orexine, mais la signification clinique reste inconnue et nécessite des recherches supplémentaires. La réponse clinique aux DORA ne semble pas être un effet de classe; par conséquent, si un patient ne répond pas ou ne tolère pas l'un des deux, l'autre doit être envisagé.

Ces médicaments doivent être considérés comme des régulateurs du cycle éveil-sommeil plutôt que comme des sédatifs conventionnels. En tant que tels, les DORA agissent différemment et nécessitent 3 à 6 semaines d'utilisation régulière pour produire leur plein effet.^{30,32,33} Les avantages comprennent souvent un sommeil plus réparateur, la capacité de se rendormir après le réveil et

une amélioration du fonctionnement diurne, plutôt qu'un simple effet sédatif « assommant ». Les patients doivent être conseillés en conséquence.

Benzodiazépines

Toutes les benzodiazépines, qu'elles soient indiquées pour l'insomnie ou non, ont des propriétés sédatives et hypnotiques, mais diffèrent considérablement en ce qui concerne leur début d'action, leur puissance et leur pharmacocinétique. Les benzodiazépines sont connues pour entraîner des risques importants d'effets indésirables, comme le délire, les chutes, les accidents de la route, les comportements complexes liés au sommeil, la dépression respiratoire, les troubles cognitifs, les problèmes de mémoire, l'abus, la dépendance et les symptômes de sevrage liés à une utilisation à long terme.³⁴ Ces risques sont particulièrement préoccupants pour les personnes âgées ou malades.³⁵ Bien que certaines études aient suggéré que les benzodiazépines et les médicaments Z augmentent les risques de mortalité et de démence, cela a probablement été surestimé en raison du protocole de l'étude; des données plus récentes ne suggèrent pas d'association claire.^{36,37} Les risques peuvent être atténués par une courte durée et éventuellement par une utilisation intermittente.³⁸

Médicaments Z

Les médicaments Z, dont la zopiclone, l'eszopiclone et le zolpidem, agissent sur les mêmes récepteurs que les benzodiazépines et ont des effets thérapeutiques similaires sur le sommeil en général. Cependant, leurs effets sont plus limités en ce qui concerne la structure du sommeil, et ils provoquent peu moins d'effets indésirables, notamment des troubles cognitifs, une dépendance, une tolérance et une insomnie de rebond, en particulier avec l'eszopiclone.^{31,39-42} Ils ont démontré un effet myorelaxant 10 à 40 fois moins important que celui des benzodiazépines⁴³ et n'ont pas démontré d'aggravation de l'apnée du sommeil aux doses recommandées.⁴⁴

Les différences entre les benzodiazépines et les médicaments Z, ainsi qu'entre les différents médicaments Z,

Médicaments	Doses	Demi-vie (heures)
Benzodiazépines		
Flurazépam (Dalmiane)	15, 30 mg	40 à 250 (moyenne de 75)
Nitrazépam (Mogadon)	5, 10 mg	16 à 38 (moyenne de 28,8)
Témazépam (Restoril)	15, 30 mg	4 à 18 (moyenne de 8,8)
Triazolam (Halcion)	0,125, 0,25 mg	1,5 à 2,5 (moyenne de 2)
Médicaments Z (sédatifs-hypnotiques non-benzodiazépines)		
Eszopiclone (Lunesta) (2020)*	1, 2, 3 mg	Moyenne de 6
Zopiclone (Imovane)	5, 7,5 mg	3,8 à 6,5 (moyenne de 6)
Zolpidem (Sublinox) (2011)	Comprimés à dissolution orale 5, 10 mg	2 à 3
Antidépresseurs à faible dose (anti-éveil)		
Doxépine*	3, 6 mg	17 (51 pour le métabolite)
Agonistes doubles des récepteurs des orexines		
Lemborexant (Dayvigo) (2020)*	5, 10 mg	S.O.**
Daridorexant (Quviviq) (2023)*	50 mg	S.O.**

Tableau 2. Médicaments indiqués au Canada pour l'insomnie; avec la permission d'Atul Khullar, M.D., M. Sc., FRCPC, DABPN (certification en médecine du sommeil), DABOM, FAASM, et Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM.

*Désigne des données appuyant l'emploi à long terme.

**La demi-vie n'a pas été déterminée comme étant en corrélation avec l'efficacité clinique du DORA.

sont liées à leur affinité relative pour les différentes sous-unités du récepteur alpha GABA-A.⁴¹ Parmi les médicaments Z, la zopiclone est celle qui ressemble le plus aux benzodiazépines, tandis que l'eszopiclone est celle qui ressemble le moins.⁴¹ L'eszopiclone semble avoir un profil d'utilisation à long terme plus sûr et est probablement moins problématique que les autres médicaments Z.³¹ Elle pourrait être considérée comme une stratégie de deuxième ou troisième intention à long terme.

Au Canada, les monographies des benzodiazépines et des médicaments Z indiquent généralement des prescriptions courtes de 7 à 10 jours et de 30 jours maximum. Ces directives concernent clairement l'insomnie à court terme, mais elles sont déterminées de manière arbitraire, potentiellement nuisibles et pas toujours fondées sur des données probantes. Néanmoins, un suivi fréquent (3 à 6 semaines) et une délivrance limitée (14–60 jours) sont justifiés, en particulier au début du traitement de l'insomnie.

Comme les benzodiazépines, le zolpidem et la zopiclone sont généralement envisagés pour une utilisation aiguë ou intermittente à court terme. L'utilisation à long terme ne peut être envisagée que pour les cas d'insomnie sévère ou comorbide pour lesquels les autres traitements ont échoué, ou lorsque ces médicaments ont démontré une amélioration substantielle du fonctionnement diurne.¹⁶

Doxépine à faible dose

L'utilisation de la doxépine à faible dose (LDD) (3 à 6 mg) pour le maintien du sommeil est étayée par un ensemble

de données raisonnables, qui comprennent des données spécifiques aux personnes âgées.⁴⁵ Cependant, son efficacité ne s'est pas bien transposée aux populations cliniques. L'absorption de la LDD est très variable et est significativement réduite si elle est prise dans les 3 heures suivant la prise de nourriture, et ses effets sur le début du sommeil ne sont pas cohérents.⁴⁵ La LDD ne dispose que d'une couverture limitée par les régimes d'assurance maladie publics au Canada. D'un point de vue pratique, une dose légèrement plus élevée de doxépine (10 à 40 mg), qui est remboursée par l'État, est souvent utilisée hors indication bien qu'elle comporte un risque plus élevé d'effets secondaires.

Médicaments contre l'insomnie en vente libre

Plusieurs médicaments sont couramment utilisés pour traiter l'insomnie (voir le **Tableau 3** de la note de bas de page⁴¹). Il s'agit notamment d'antidépresseurs sédatifs, d'antipsychotiques, de ligands alpha-2 delta (anticonvulsivants) et d'autres benzodiazépines. En règle générale, nous disposons de peu de données probantes sur l'utilité de ces médicaments et ils ont leurs propres effets secondaires délétères. Cependant, lorsque l'insomnie est comorbide avec une autre pathologie ou qu'elle résiste aux traitements standard, l'utilisation rationnelle d'agents non homologués peut s'avérer appropriée.^{47,48} Au Canada, la couverture d'agents approuvés plus sûrs et efficaces à long terme par les régimes d'assurance maladie publics est actuellement limitée, ce qui peut également conduire à l'utilisation d'agents hors indication.

Classe de médicaments	Raisons d'utilisation	Considérations
Antidépresseurs sédatifs : <ul style="list-style-type: none"> Mirtazapine (faible dose) Antidépresseurs tricycliques (y compris la doxépine > 10 mg) Trazodonew 	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie avec des troubles de l'humeur La mirtazapine peut être utile en cas de manque d'appétit ou de problèmes liés à la consommation d'alcool Migraine concomitante et autres syndromes de sensibilisation centrale (ATC seulement) 	<ul style="list-style-type: none"> Une sédation et une agitation motrice peuvent survenir le lendemain. Les ATC sont également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Les ATC et la mirtazapine peuvent être associés à une prise de poids. La trazodone peut être plus appropriée pour le maintien du sommeil, mais pas pour l'efficacité générale.
Antihistaminiques : <ul style="list-style-type: none"> Chlorphéniramine Diphénhydramine Hydrazine 	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie associée à des troubles du sommeil à médiation histaminique (p. ex., allergies, dermatite atopique) À très court terme Rarement recommandés en raison du profil d'effets indésirables 	<ul style="list-style-type: none"> Risque excessif de sédation diurne, de troubles psychomoteurs/cognitifs et de toxicité anticholinergique, surtout chez les personnes âgées.
Anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> Gabapentine, faible dose Prégabaline, faible dose 	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie associée à des syndromes de douleur centralisée (p. ex., fibromyalgie, douleur neuropathique, syndrome des jambes sans repos) 	<ul style="list-style-type: none"> La prise de poids et la sédation le lendemain sont des effets indésirables courants. La dépression du SNC et des troubles cognitifs peuvent également survenir.
Antipsychotiques de première génération : <ul style="list-style-type: none"> Chlorpromazine, faible dose Méthotriméprazine Loxapine 	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie associée à un trouble bipolaire ou à une schizophrénie très résistant 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandés pour l'insomnie en l'absence de troubles concomitants, en raison d'un risque inacceptable de toxicité anticholinergique et neurologique
Antipsychotiques de deuxième génération : <ul style="list-style-type: none"> Olanzapine Quétiapine Palipéridone Clozapine Brexpiprazole Rispéridone Lurasidone Asénapine 	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie accompagnée de trouble bipolaire ou de schizophrénie (olanzapine, quétiapine, clozapine, palipéridone, rispéridone, asénapine, lurasidone) Insomnie accompagnée de dépression majeure (augmentation avec le brexpiprazole) Insomnie accompagnée de troubles anxieux généralisés (quétiapine) 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandés pour l'insomnie en l'absence de troubles concomitants, en raison d'un risque inacceptable de syndrome métabolique Les problèmes métaboliques et la prise de poids doivent être surveillés.
Autres benzodiazépines : <ul style="list-style-type: none"> Diazépam Clonazépam Lorazépam Nitrazépam Alprazolam Oxazépam 	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie accompagnée de troubles anxieux ou d'hyperexcitation grave Insomnie associée au syndrome des jambes sans repos (observée en clinique, très peu de données probantes à l'appui) 	

Tableau 3. Agents médicamenteux hors indication couramment utilisés dans les cas d'insomnie comorbide; *adapté de Khullar, A., 2021.*

Abréviations : ATC : antidépresseurs tricycliques

Conseils cliniques — Choix de la pharmacothérapie

Envisager des médicaments dont l'innocuité et l'efficacité ont été démontrées pendant une période allant jusqu'à 12 mois (eszopiclone, lemborexant et daridorexant).

Les risques de tolérance/dépendance aux benzodiazépines et autres médicaments Z doivent être pris en compte, mais une utilisation à long terme peut être appropriée chez certains patients.

Les risques de prise de poids liés aux antidépresseurs sédatifs et aux antipsychotiques doivent être pris en compte.

Les risques de chute associés aux médicaments contre l'insomnie doivent être évalués; la trazodone présente un risque de chute similaire à celui des benzodiazépines et des médicaments Z.

En cas d'insomnie persistante, les DORA peuvent être utilisés en association avec des hypnotiques conventionnels.

Lors de la première utilisation, le délai recommandé par la monographie entre l'administration de l'hypnotique et la conduite ou l'utilisation de machines doit être respecté. Cependant, une accoutumance aux effets sur la conduite a été démontrée lors de l'utilisation régulière d'hypnotiques. Les sédatifs hors indication n'ont pas été testés pour la sécurité de la conduite et peuvent être plus nocifs. Les substituts tels que l'alcool, le cannabis, les médicaments en vente libre et le manque de sommeil lui-même peuvent considérablement altérer la conduite.

Encadré 3. Conseils cliniques pour choix de la pharmacothérapie; *d'après Atul Khullar, M.D., MSc, FRCPC, DABPN (Cert. en médecine du sommeil), DABOM, FAASM, et Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM.*

De nombreux médicaments qui ne sont pas officiellement approuvés (antidépresseurs tricycliques, mirtazapine, quétiapine, gabapentine/prégabaline) peuvent entraîner une prise de poids importante, qui peut elle-même diminuer la qualité du sommeil.⁴⁹ La quétiapine à faible dose (25 à 100 mg) est couramment utilisée dans la pratique clinique pour l'insomnie, mais les données à l'appui sont de mauvaise qualité et il se peut que l'architecture du sommeil ne soit pas améliorée.⁵⁰ Ils ne devraient pas être utilisés pour le sommeil, sauf éventuellement en cas de comorbidités importantes telles que la dépression ou l'anxiété généralisée sévère.

Les données étayant l'utilisation de la trazodone (50 à 200 mg) pour l'insomnie sans comorbidité sont limitées à des études de petite envergure.⁵¹ Néanmoins, son utilisation répandue est due à quelques succès cliniques et au soutien de certains experts dans le domaine.^{16,52} Bien que la trazodone ne semble pas présenter les problèmes de mémoire, d'abus ou d'insomnie rebond observés avec les benzodiazépines ou les médicaments Z, elle et d'autres antidépresseurs sédatifs peuvent présenter un risque de chute d'un niveau similaire.⁵³ Les doses de trazodone et d'autres antidépresseurs sédatifs contre l'insomnie n'ont

généralement pas d'effet antidépresseur appréciable, mais la trazodone a plusieurs effets bénéfiques théoriques sur les récepteurs qui pourraient favoriser le sommeil de manière indépendante.⁵¹ Elle pourrait être considérée comme une option de traitement de deuxième ou troisième intention.

Médicaments en vente libre

Lors de l'évaluation de la pharmacothérapie de l'insomnie, il convient d'examiner les antécédents d'utilisation de médicaments en vente libre pour le sommeil, car il s'agit d'une pratique courante en raison de la facilité d'accès et de la promotion trompeuse.⁵⁴ La mélatonine est fréquemment utilisée par les patients et, bien qu'elle puisse aider certains sous-groupes de patients atteints d'insomnie (personnes âgées, troubles du développement neurologique, enfants et personnes atteints de TDAH), elle n'est pas recommandée pour la population générale en raison de son efficacité globale faible et variable.⁵⁵ Bien qu'il n'y ait pas de données cohérentes indiquant un problème d'innocuité avec les compléments de mélatonine, le manque de réglementation sur la pureté et la fabrication des suppléments de mélatonine en Amérique du Nord peut conduire à des résultats indésirables. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence.⁵⁶ Les compléments en magnésium sont connus pour améliorer la qualité générale du sommeil, mais ils ne traitent pas directement l'insomnie.⁵⁷ En règle générale, les antihistaminiques sédatifs en vente libre doivent être évités.¹⁶

Substances

L'alcool est bien connu pour être l'une des substances les plus nocives pour le sommeil, mais il reste couramment consommé; il convient donc d'interroger les patients sur leur consommation. Les cannabinoïdes ne sont pas prescrits pour l'insomnie, mais ils peuvent améliorer la qualité du sommeil chez les personnes atteintes de comorbidités pour lesquelles il existe des données probantes qui soutiennent les bienfaits du cannabis, par exemple pour les douleurs chroniques.⁵⁸ Les effets des différents cannabinoïdes sur le sommeil sont complexes, multidimensionnels et dépendent des mélanges de principes actifs, ce qui nécessite des études plus approfondies.⁵⁸ L'automédication avec de l'alcool et/ou des cannabinoïdes pour dormir est souvent un indicateur clair de l'insomnie, mais aussi une comorbidité majeure qui doit être examinée.

Passage à un autre traitement et déprescription (Encadré 4)

La déprescription ou le passage à d'autres traitements pour les benzodiazépines et les médicaments Z doit être envisagé pour les patients concernés, en particulier ceux d'un âge avancé, car les effets secondaires tels que les troubles de l'équilibre et de la mémoire deviennent de plus en plus fréquents.⁴⁶

Stratégies pour passer à d'autres traitements contre l'insomnie

AJOUTER, PUIS RÉDUIRE PROGRESSIVEMENT

À utiliser si le premier médicament est peu efficace ou présente un risque de syndrome de sevrage. Ajouter le nouveau médicament pour aider le patient à dormir avant d'enlever l'ancien médicament

À utiliser pour instaurer des DORA chez une personne prenant d'autres médicaments pour le sommeil

RÉDUIRE ET PASSER SIMULTANÉMENT À UN AUTRE TRAITEMENT

Diminuer le premier médicament et commencer le second

À utiliser en cas de passage à d'autres traitements pour réduire les effets secondaires

PASSER DIRECTEMENT À D'AUTRES TRAITEMENTS

Arrêter le premier médicament et commencer immédiatement le second

À envisager pour le passage à un médicament appartenant à la même classe (c'est-à-dire DORA à DORA, médicament Z à médicament Z)

Encadré 4. Stratégies pour passer à d'autres traitements contre l'insomnie; d'après Atul Khullar, M.D., MSc, FRCPC, DABPN (Cert. en médecine du sommeil), DABOM, FAASM, et Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM.

Abréviations : DORA : agonistes doubles des récepteurs des orexines

Les projets de réduction progressive ou de changement de médicaments nécessitent un examen minutieux des facteurs, notamment la durée de l'utilisation du médicament, les comorbidités pertinentes, l'efficacité actuelle et le niveau d'amélioration de la fonction diurne avec le médicament actuel.⁵⁹ La restriction, la diminution ou l'arrêt sans discernement de faibles doses stables de benzodiazépines ou de médicaments Z peut conduire à des comportements plus nocifs, tels que l'augmentation de la consommation de médicaments en vente libre non surveillés ou le mésusage de substances psychoactives.⁶⁰ Il est essentiel d'adopter une approche axée sur la réduction des risques et le rapport coût-bénéfice, étant donné que les ressources nécessaires à la réduction ou à l'arrêt de la consommation peuvent être limitées ou que le médicament peut clairement améliorer le fonctionnement et la qualité de vie au cours de la journée.⁶⁰

Dans ce processus, la motivation du patient et l'alliance thérapeutique avec lui sont essentielles. Les stratégies doivent inclure des entretiens de motivation plutôt qu'un raisonnement basé sur la peur, ainsi que la compréhension du fait qu'un sevrage complet peut ne pas être réalisable, et qu'une dose plus faible peut encore apporter des bénéfices majeurs. Planifier la réduction et le sevrage des hypnotiques pendant une période de faible stress. Pour les patients qui prennent des médicaments à long terme, le processus de réduction des doses doit se faire de manière lente et graduelle, et s'étaler souvent sur plusieurs mois.⁴⁶

Au cours du passage à d'autres traitements, le patient peut avoir besoin de plusieurs hypnotiques, en particulier lorsqu'il passe d'un médicament Z à long terme et d'une benzodiazépine à un DORA. Une erreur fréquente est l'arrêt prématuré de l'ancien somnifère avant d'attendre 4 à 6 semaines pour une meilleure efficacité des DORA. Pour les patients atteints d'insomnie sévère ou de comorbidités multiples, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses plus faibles de somnifères de différentes classes hors indication, ce qui est une pratique courante avec les DORA et les médicaments Z au Japon.⁶¹

Conclusions

Il est important que les médecins de première ligne soient conscients de l'impact potentiel de l'insomnie sur le fonctionnement du patient et sur les maladies chroniques comorbides. L'insomnie n'est pas simplement un désagrément; si elle n'est pas traitée, elle peut contribuer à une morbidité substantielle et même à la mortalité. Bien qu'il soit difficile de dépister l'insomnie et de dresser un historique des antécédents au cours d'une courte consultation clinique, il existe des stratégies pour traiter efficacement ce problème, qui peuvent souvent contribuer à la prise en charge d'autres maladies chroniques. Il est essentiel d'aller au-delà de l'hygiène du sommeil, de proposer des stratégies ciblées et réalisables de TCC-I et d'informer les patients sur les ressources locales, ce qui peut être fait pendant une courte consultation. Les cliniciens doivent tenir compte des risques et des avantages de la pharmacothérapie indiquée et non indiquée et se familiariser avec les nouvelles options thérapeutiques comme les DORA, qui offrent une innocuité et une efficacité accrues et sont conçues dans l'optique d'une utilisation potentielle à long terme.

Coordonnées

**Atul Khullar, M.D., M.Sc., FRCPC, DABPN,
(Cert. en médecine du sommeil), DABOM, FAASM**

Courriel : akhullar@ualberta.ca

Jennifer Swainson, M.D., FRCPC, DABOM

Courriel : jennifer.swainson@ualberta.ca

Divulgence de renseignements financiers

**A.K. : Conférence/Conseils : AbbVie, Bausch, Eisai,
Idorsia, Lundbeck, Otsuka, Jazz, Elvium, Takeda,
CCRN and ICPDHM**

**J.S. : Conférence/Conseils : AbbVie, Bausch, Biron, Eisai,
Idorsia, Janssen, Lundbeck, Otsuka and NovoNordisk**

Références

- American Academy of Sleep Medicine. Internal Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
- Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L, Ivers H, Mérette C, Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry*. 2011;56(9):540-548. doi:10.1177/070674371105600905
- Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):447-453. doi:10.1001/archinternmed.2008.610
- LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep*. 2009;32(8):1027-1037. doi:10.1093/sleep/32.8.1027
- Ji X, Bastien CH, Ellis JG, Hale L, Grandner MA. Disassembling insomnia symptoms and their associations with depressive symptoms in a community sample: the differential role of sleep symptoms, daytime symptoms, and perception symptoms of insomnia. *Sleep Health*. 2019;5(4):376-381. doi:https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.12.009
- Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. Chronic Insomnia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
- Liu RT, Steele SJ, Hamilton JL, Do QBP, Furbish K, Burke TA, et al. Sleep and suicide: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev*. 2020;81:101895. doi:10.1016/j.cpr.2020.101895
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-1263. doi:10.1038/nature04284
- Muehlan C, Roch C, Vaillant C, Dingemanse J. The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e13902. doi:10.1111/jsr.13902
- Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):19-31. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.002
- Kay DB, Buysse DJ. Hyperarousal and beyond: new insights to the pathophysiology of insomnia disorder through functional neuroimaging studies. *Brain Sci*. 2017;7(3). doi:10.3390/brainsci7030023
- Sarathi Chakraborty D, Choudhury S, Lahiry S. Daridorexant, a recently approved dual orexin receptor antagonists (DORA) in treatment of insomnia. *Sleep Sci*. 2023;16(2):256-264. doi:10.1055/s-0043-1770805
- Fuller MC, Carlson SF, Grant C, Berry V, Ivancich M, Cornett EM, et al. A comprehensive review of lemborexant to treat insomnia. *Psychopharmacol Bull*. 2024;54(1):43-64.
- Alberta Guidelines. Towards Optimized Practice, Assessment to Management of Adult Insomnia - Clinical Practice Guidelines 2015 [updated December 2015]. Disponible sur : <https://www.albertadoctors.org/media/v51b22o2/adult-insomnia-guideline.pdf>.
- Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1231-1237. doi:10.5664/jcs.7230
- Maire M, Linder S, Dvořák C, Merlo C, Essig S, Tal K, et al. Prevalence and management of chronic insomnia in Swiss primary care: cross-sectional data from the "Sentinella" practice-based research network. *J Sleep Res*. 2020;29(5):e13121. doi:10.1111/jsr.13121
- Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15026. doi:10.1038/nrdp.2015.26
- Khullar A. How to properly diagnose chronic insomnia with a view for successful treatment. *Can J Diagnosis*. 2020;9:10.
- Pigeon WR. Treatment of adult insomnia with cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychol*. 2010;66(11):1148-1160. doi:10.1002/jclp.20737
- van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, Lancee J, van Straten A. Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies. *Sleep Med Rev*. 2019;48:101208. doi:10.1016/j.smrv.2019.08.002
- Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, Ong JC. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1461-1472. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3006
- Kyle SD, Siriwardena AN, Espie CA, Yang Y, Petrou S, Ogburn E, et al. Clinical and cost-effectiveness of nurse-delivered sleep restriction therapy for insomnia in primary care (HABIT): a pragmatic, superiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10406):975-987. doi:10.1016/s0140-6736(23)00683-9
- Falloon K, Elley CR, Fernando A, 3rd, Lee AC, Arroll B. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2015;65(637):e508-515. doi:10.3399/bjgp15X686137
- Driver H, Gottschalk R, Hussain M, Morin CM, Shapiro C, van Zyl L. Insomnia in Adults and Children: Joli Joco Publications; 2012. Disponible sur : http://www.sleepontario.com/docs/INSOMNIA_BOOK_web.pdf.
- Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, Cunnington D. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):191-204. doi:10.7326/m14-2841
- Harvey AG, Tang NK. Cognitive behaviour therapy for primary insomnia: can we rest yet? *Sleep Med Rev*. 2003;7(3):237-262. doi:10.1053/smrv.2002.0266
- Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32(6):e14035. doi:10.1111/jsr.14035
- Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*. 2020;43(9). doi:10.1093/sleep/zsaa123
- Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd010703. doi:10.1002/14651858.CD010703.pub2
- Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-term safety and tolerability of daridorexant in patients with insomnia disorder. *CNS Drugs*. 2023;37(1):93-106. doi:10.1007/s40263-022-00980-8
- Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2023;68:101746. doi:10.1016/j.smrv.2023.101746

34. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs R D*. 2017;17(4):493-507. doi:10.1007/s40268-017-0207-7
35. Canadian Coalition for Senior's Mental Health. Canadian Guidelines on Benzodiazepine Receptor Agonist Use Disorder Among Older Adults. [PDF File]. Toronto, Canada; 2019. Disponible sur : https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2019/11/Benzodiazepine_Receptor_Agonist_Use_Disorder_ENG.pdf.
36. Osler M, Jørgensen MB. Associations of benzodiazepines, z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a Nationwide Cohort and nested case-control study. *Am J Psychiatry*. 2020;177(6):497-505. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19030315
37. Paterno E, Glynn RJ, Levin R, Lee MP, Huybrechts KF. Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: cohort study. *BMJ*. 2017;358:j2941. doi:10.1136/bmj.j2941
38. Perlis M, Gehrman P, Riemann D. Intermittent and long-term use of sedative hypnotics. *Curr Pharm Des*. 2008;14(32):3456-3465. doi:10.2174/138161208786549290
39. Oswald I, French C, Adam K, Gilham J. Benzodiazepine hypnotics remain effective for 24 weeks. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6319):860-863. doi:10.1136/bmj.284.6319.860
40. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *J Psychopharmacol*. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343
41. Nutt D. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(2):S7-11.
42. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2011;34(2):207-212. doi:10.1093/sleep/34.2.207
43. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Morin C, Fortin M, Matte J, et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(1):29-38. doi:10.1002/hup.445
44. Nigam G, Camacho M, Riaz M. The effect of nonbenzodiazepines sedative hypnotics on apnea-hypopnea index: A meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2019;14(1):49-55. doi:10.4103/atm.ATM_198_18
45. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2015;19:75-83. doi:10.1016/j.smrv.2014.06.001
46. Khullar A. *Insomnia Therapeutics. Compendium of Pharmaceuticals and Specialists*. Ottawa, ON: Canadian Pharmacists Association; 2021. Disponible sur : <http://www.myrx.ca>.
47. McCall C, McCall WV. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(5):494-502. doi:10.1007/s11920-012-0302-y
48. Doghramji K, Jangro WC. Adverse Effects of psychotropic medications on sleep. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(3):487-502. doi:10.1016/j.psc.2016.04.009
49. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(4):402-412. doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109
50. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402. doi:10.2146/ajhp130221
51. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for insomnia: a systematic review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7-8):24-34.
52. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. doi:10.1111/jsr.12594
53. Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, Herrmann N, Guan J, MacLagan LC, et al. Low-dose trazodone, benzodiazepines, and fall-related injuries in nursing homes: a matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):1963-1971. doi:10.1111/jgs.15519
54. Cheung JMY, Jarrin DC, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin G, Morin CM. Patterns of concomitant prescription, over-the-counter and natural sleep aid use over a 12-month period: a population based study. *Sleep*. 2021;44(11). doi:10.1093/sleep/zsab141
55. Salanitro M, Wrigley T, Ghabra H, de Haan E, Hill CM, Solmi M, et al. Efficacy on sleep parameters and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;139:104723. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104723
56. Grigg-Damberger MM, Ianakieva D. Poor quality control of over-the-counter melatonin: what they say is often not what you get. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):163-165. doi:10.5664/jcsm.6434
57. Arab A, Rafie N, Amani R, Shirani F. The role of magnesium in sleep health: a systematic review of available literature. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(1):121-128. doi:10.1007/s12011-022-03162-1
58. Health Canada. Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Ottawa ON: Health Canada; 2018. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoides.html>.
59. Watson NF, Benca RM, Krystal AD, McCall WV, Neubauer DN. Alliance for Sleep Clinical Practice Guideline on Switching or Deprescribing Hypnotic Medications for Insomnia. *J Clin Med*. 2023;12(7). doi:10.3390/jcm12072493
60. Fisher J, Sanyal C, Frail D, Sketris I. The intended and unintended consequences of benzodiazepine monitoring programmes: a review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(1):7-21. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01245.x
61. Ozone M, Hirota S, Ariyoshi Y, Hayashida K, Ikegami A, Habukawa M, et al. Efficacy and safety of transitioning to lemborexant from z-drug, suvorexant, and ramelteon in Japanese insomnia patients: an open-label, multicenter study. *Adv Ther*. 2024;41(4):1728-1745. doi:10.1007/s12325-024-02811-2