

Traitement à court terme en monothérapie de l'**insomnie primaire** caractérisée par un **sommeil de mauvaise qualité** chez des **patients de 55 ans ou plus**.

**circadin<sup>®</sup> 2mg**  
Mélatonine, comprimé LP

FORMATION



BIOCODEX 



Document de formation à l'usage exclusif des délégués. Reproduction totale ou partielle interdite. Ne doit pas être montré à un professionnel de santé.

# PROGRAMME

---

Le sommeil

La mélatonine

Les troubles du sommeil (notamment l'insomnie primaire)

La prise en charge des troubles du sommeil

CIRCADIN, le médicament

- Caractéristiques
- Principaux résultats des études cliniques

Avantages de CIRCADIN versus concurrence  
notamment versus les CPAL à base de mélatonine



# Le sommeil

---



**circadin<sup>®</sup>** 2mg   
Mélatonine, comprimé LP

# DEFINITION DU SOMMEIL

---

Etat réversible de diminution des perceptions et des relations avec l'environnement :

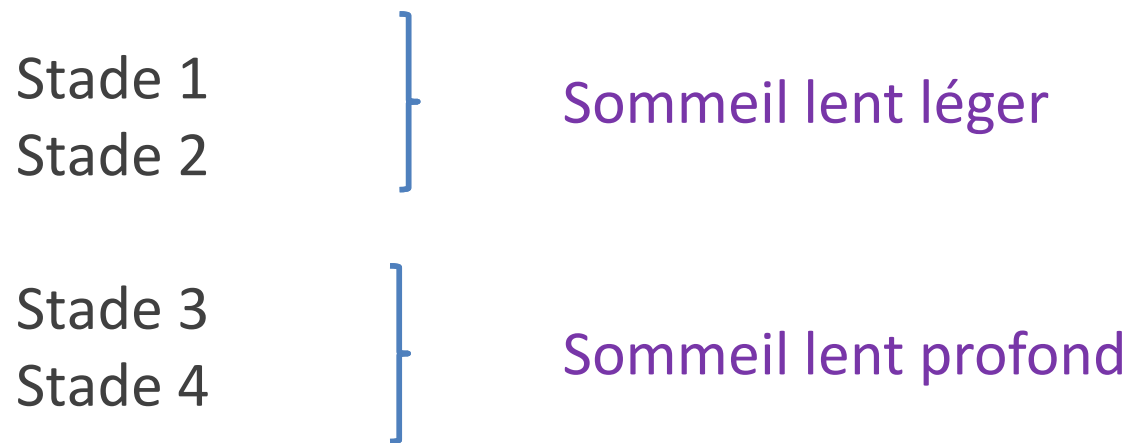
- Produit activement et cycliquement par le cerveau
- S'accompagne de modifications de l'activité cérébrale, du comportement et du contrôle physiologique



# ARCHITECTURE DU SOMMEIL

---

Sommeil lent = Sommeil non REM



Sommeil paradoxal = Sommeil REM



# ARCHITECTURE DU SOMMEIL

---

5 %  
de la  
nuit

## Sommeil lent léger : Stade 1 (endormissement)

- Présence de mouvements lents, pendulaires des yeux
- Relâchement du tonus musculaire de posture : chute des paupières, de la nuque...
- Sujet aisément réactif au bruit et autres stimulations
- Un conducteur ne maîtrise déjà plus son véhicule...



# ARCHITECTURE DU SOMMEIL

---

55 %  
de la  
nuit

## Sommeil lent léger - stade 2

- Sujet facilement réveillable
- Ondes cérébrales différentes du stade 1



# ARCHITECTURE DU SOMMEIL

---

100 min  
ou 20 %  
de la nuit

## Sommeil lent profond - stades 3 et 4

- Période de récupération physique
- Ni mouvement du corps, ni mouvements oculaires
- Ronflement maximal
- Sujet difficile à réveiller
- Sujet confus et tachycarde si on le réveille

## Stade 4 :

- Terreurs nocturnes - somnambulisme
- Production de l'hormone de croissance (enfant ++)





# ARCHITECTURE DU SOMMEIL

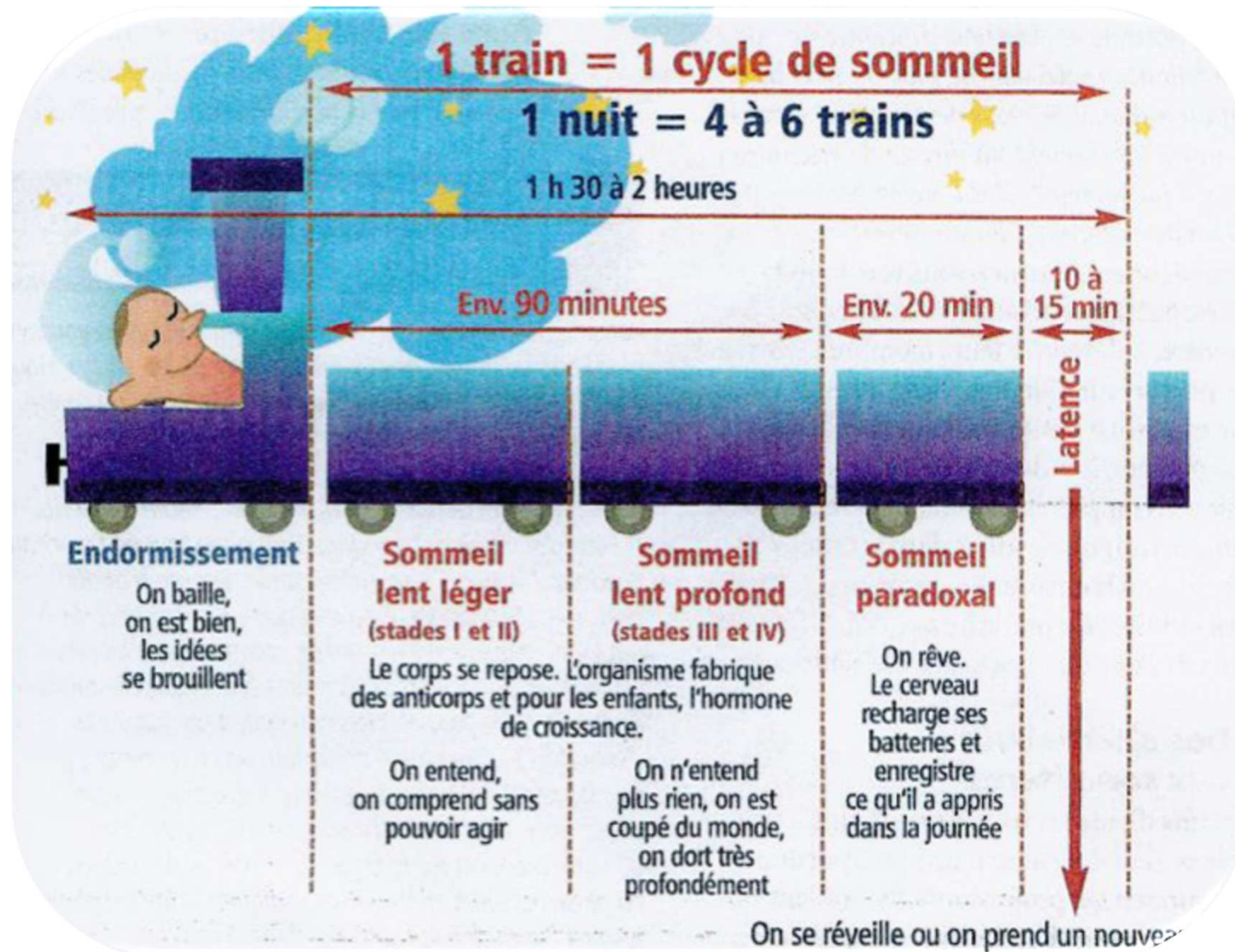
20 %  
de la  
nuit

Sommeil paradoxal = Sommeil REM (Rapid Eye Movement)

- Période de récupération psychique
- Nombreux mouvements oculaires rapides sous les paupières closes
- Relâchement musculaire total : atonie musculaire
- Période des **rêves** les plus détaillés et les plus étranges
- A l'EEG ondes ressemblant à l'éveil

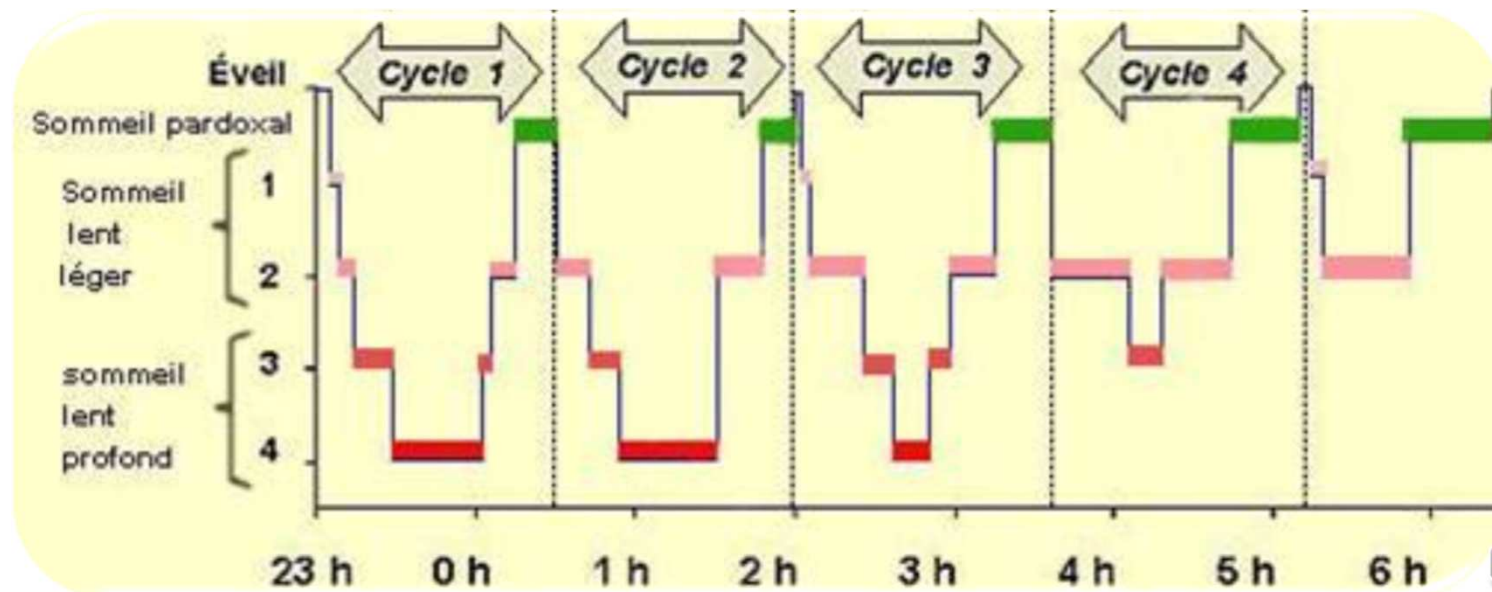


# ARCHITECTURE DU SOMMEIL



# CYCLES DE LA NUIT

- Durée moyenne de 90 min
- Plus longs en début qu'en fin de nuit
- Les deux cycles initiaux, riches en sommeil lent profond contiennent peu de sommeil paradoxal, à l'inverse de ceux de la fin de nuit.



# CYCLES DE LA NUIT

---

Chez l'adulte, la durée moyenne de sommeil est de 7 à 8 heures

« Gros dormeurs » (10 % de la population) : 9 - 10 h

« Petits dormeurs » (5 %) : 5 - 6 h

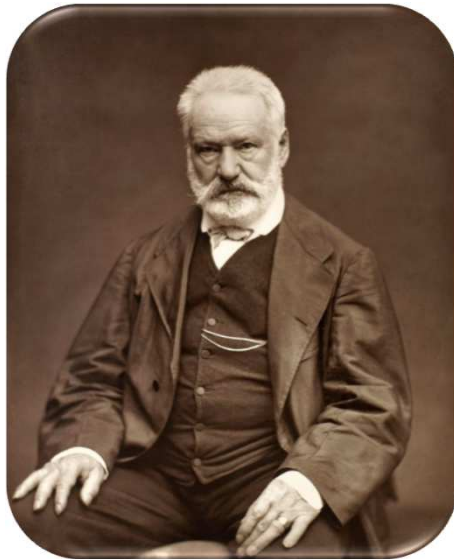
➔ Toujours 100 min de sommeil lent profond mais plus ou moins de sommeil lent léger

Seul véritable critère pour savoir si l'on dort suffisamment  
= se sentir en forme dans la journée

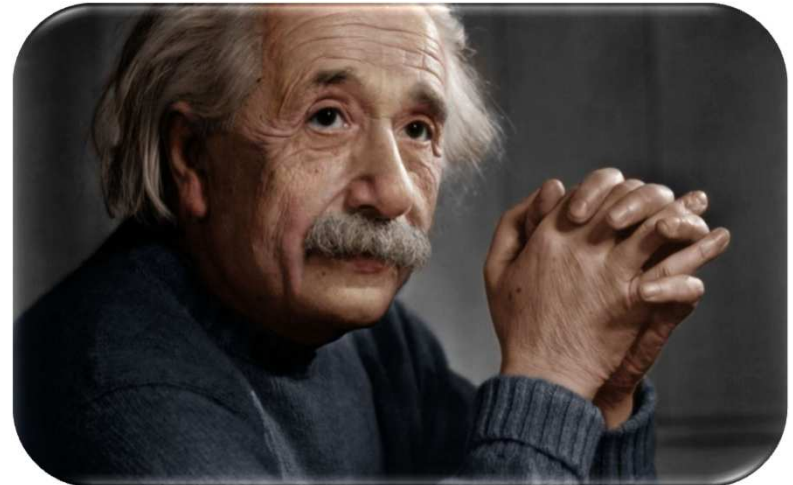


# PETITS OU GROS DORMEURS ?

## Petits dormeurs



## Gros dormeurs



# FONCTIONS DU SOMMEIL

---

Le sommeil est indispensable pour le développement physique, physiologique et psychologique

## Fonction restauratrice du système nerveux central

Rôle dans la mémorisation et dans l'apprentissage de tâches nouvelles

## Conservation de l'énergie

Diminution de la dépense énergétique par diminution du métabolisme de base... et chute de la température corporelle

## Fonction restauratrice de l'organisme

Synthèse protéique, mitoses, sécrétion de l'hormone de croissance, surtout pendant sommeil lent profond



# FONCTIONS DU SOMMEIL

---

La qualité du sommeil est essentielle car elle influence directement notre qualité de vie.

Un sommeil de qualité permet :

- à court terme, de récupérer de la journée passée et de constituer l'énergie suffisante pour la prochaine
- à long terme, de préserver notre santé

# FONCTIONS DU SOMMEIL

---

## Conséquences de la privation de sommeil

- Fatigue, irritabilité
- Réduction de la capacité à réfléchir et à se concentrer
- Allongement du temps de réaction  
= 3 fois le risque d'accidents de la circulation
- Diminution de la mémoire à court terme
- Diminution de la motivation
- Augmentation du risque d'un certain nombre de maladies : diabète, l'hypertension, l'infarctus du myocarde et les maladies coronariennes...





# REGULATION DU SOMMEIL

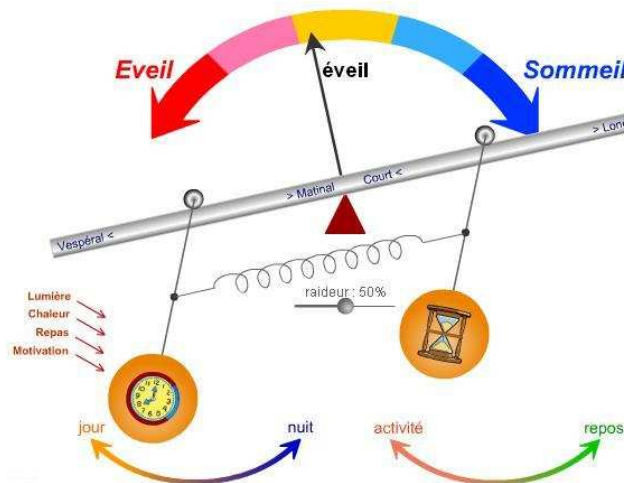
## 2 composantes régulent le sommeil :

- **Besoin homéostatique**

Augmentation de la propension au sommeil après une privation de sommeil et diminution pendant le sommeil

- **Rythme circadien (sur 24 h)**

Détermine les heures de début et de fin du sommeil



# RYTHME CIRCADIEN

---

Véritable **horloge interne** qui synchronise les périodes de vigilance et de somnolence sur l'alternance du jour et de la nuit, grâce aux indications des donneurs de temps extérieurs

Facteurs contribuant à synchroniser l'horloge biologique :

- **Rythme social**

Activités sociales, habitudes alimentaires, travail...

- **Lumière**

Agit sur la sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale



# La mélatonine

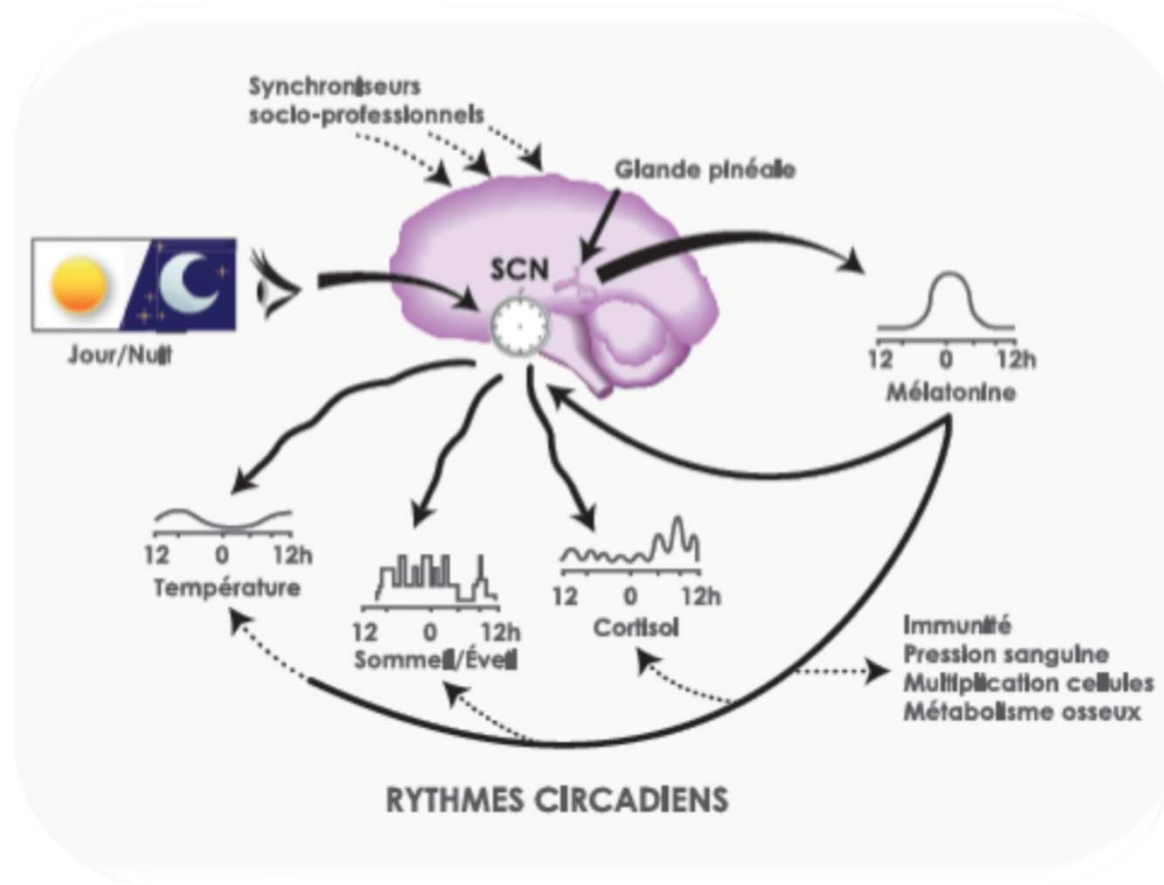
---



**circadin<sup>®</sup>** 2mg   
Mélatonine, comprimé LP

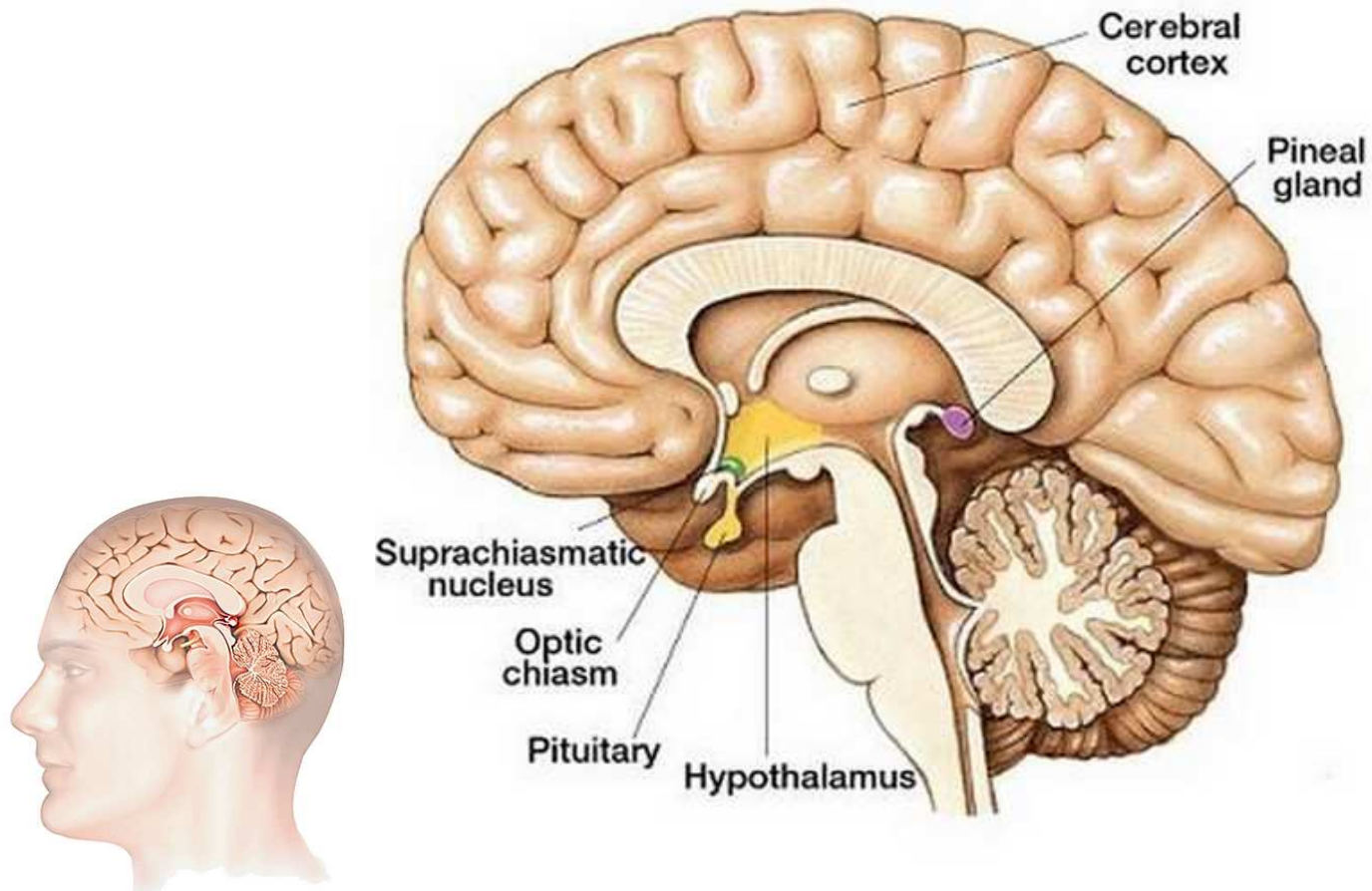
# MELATONINE

La mélatonine joue le rôle d'un **synchroniseur endogène** intervenant dans la régulation de la plupart des grandes fonctions physiologiques.



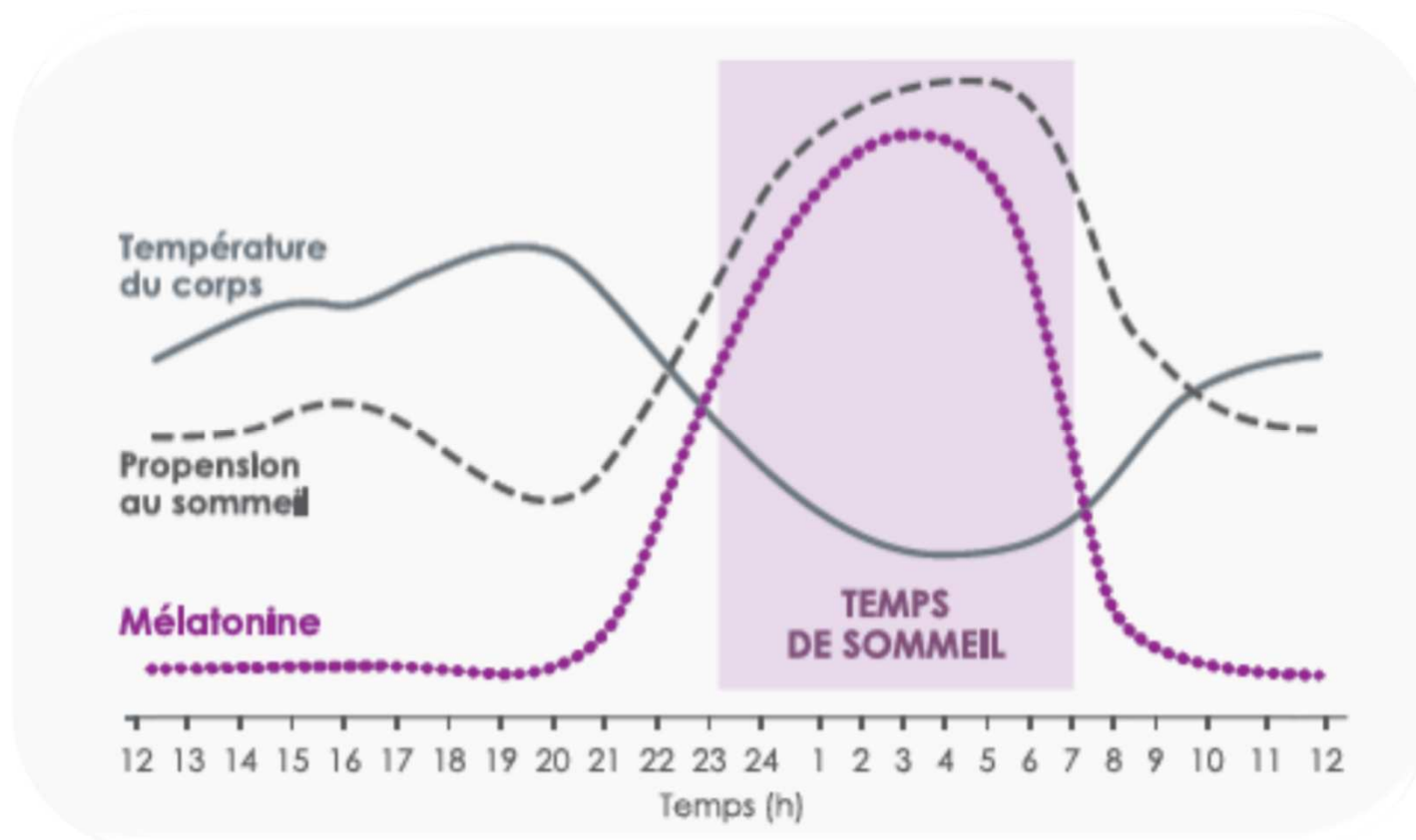
# GLANDE PINEALE

Lieu de production de la mélatonine



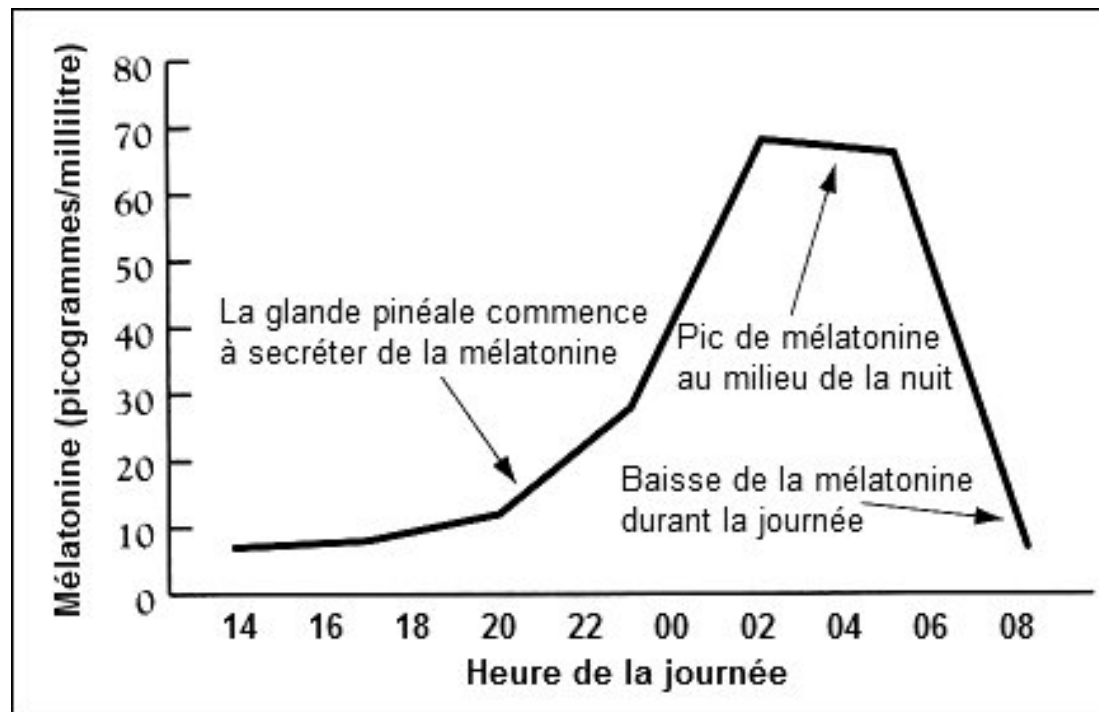
# RÔLE DE LA MELATONINE

⇒ Renseigner l'organisme sur l'alternance jour/nuit, afin de mettre en phase celui-ci avec l'environnement



# SECRETION DE LA MELATONINE

- Pendant la nuit
- Etalé sur environ 10 heures
- Taux maximum : vers 3-4 heures du matin



# EFFET DE LA MELATONINE

---

- Effet **chronobiotique** : régulation du rythme veille/sommeil
- Effet **hypnotique**

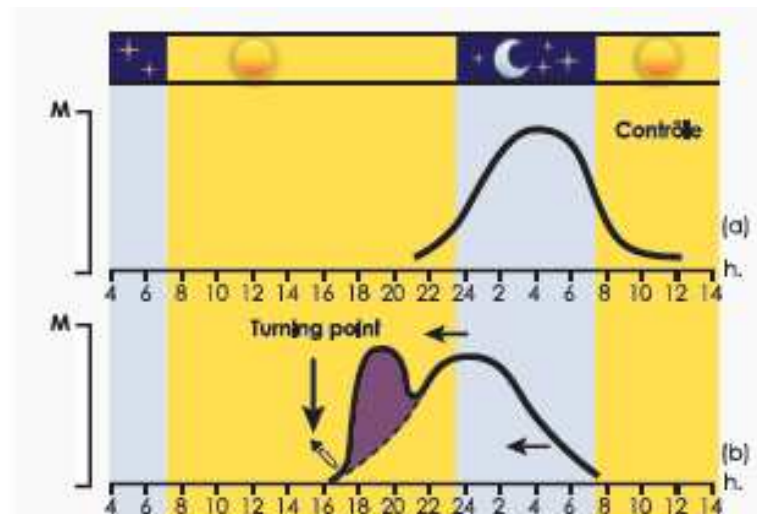


# EFFET CHRONOBIOTIQUE

Administration de mélatonine

➔ Modification de la sécrétion endogène

Le soir ➔ avance de phase



# EFFET HYPNOTIQUE

---

Administrée **le soir** :

- Augmentation de la sensation de fatigue
- Allongement du temps de réaction
- Diminution de la latence d'endormissement
- Sans modifier l'architecture du sommeil

# Les troubles du sommeil

---



**circadin<sup>®</sup>** 2mg   
Mélatonine, comprimé LP

# INSOMNIE

---

Une personne est considérée comme **insomniaque** si elle se plaint d'au moins 1 des 4 troubles suivants :

- un **trouble de l'endormissement**  
= durée d'endormissement supérieure à 30 minutes
- un **trouble du maintien du sommeil**  
= réveil au cours de la nuit qui dure au moins 30 minutes ou deux réveils par nuit avec difficultés pour se rendormir
- un **réveil trop précoce**  
= au moins une heure avant l'heure souhaitée
- un **sommeil non récupérateur** ou de mauvaise qualité

# INSOMNIE

---

Ces plaintes doivent se produire :  
au moins 3 fois/semaine depuis au moins 1 mois,  
malgré de bonnes conditions de sommeil  
(absence de lumière, de bruit, température adéquate...)

Durée < 3 mois = insomnies aiguës

Durée > 3 mois = insomnies chroniques

En France 1 personne sur 5 est concernée par l'insomnie chronique

⇒ **Conséquences** du mauvais sommeil dans la journée :

fatigue, somnolence diurne, mauvaise humeur, irritabilité, troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire, troubles du fonctionnement social, professionnel ou scolaire baisse de l'énergie et manque de motivation...

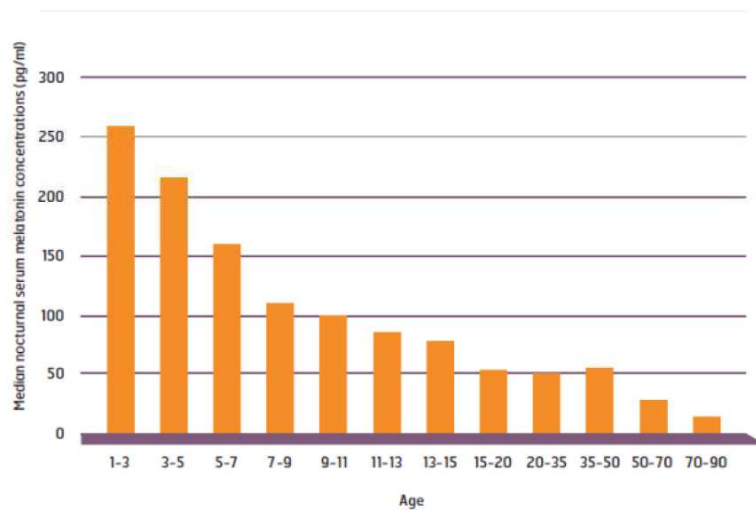


# INSOMNIE, MELATONINE ET AGE

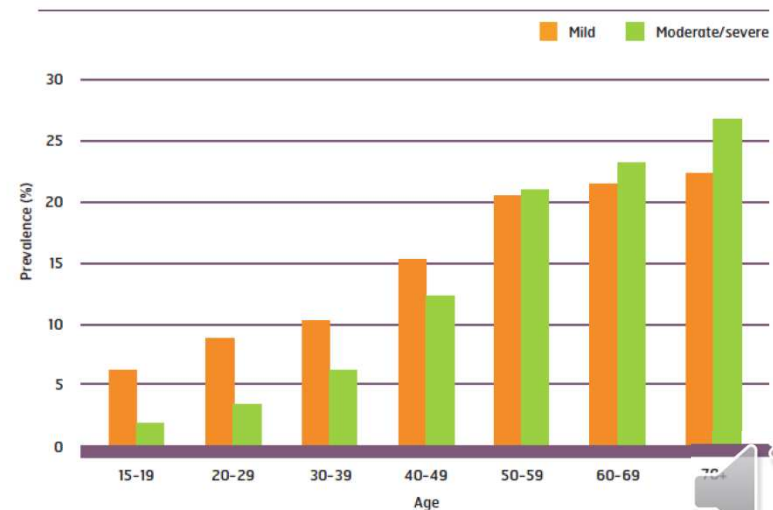
Avec l'âge,  
la production de mélatonine  
diminue  
⇒ la glande pinéale n'est plus  
capable de produire assez de  
mélatonine

Parallèlement, les troubles du  
sommeil augmente

Variation des concentrations sériques en mélatonine en fonction de l'âge



Prévalence de l'insomnie en fonction de l'âge



# CAUSES DE L'INSOMNIE

---

2 types :

Insomnies **primaires**

Insomnies **comorbides** (ou secondaires)

L'insomnie peut aussi être due à des erreurs d'hygiène de sommeil :

- Prise de médicaments : corticoïdes, œstrogènes, bêta-bloquants...
- Prise d'excitants : café, thé, alcool
- Environnement non propice : lit inconfortable, bruit, lumière, température inadéquate, altitude...
- Mauvaise répartition des horaires de sommeil : sieste dans la journée, horaires de sommeil anarchiques, voyages intercontinentaux avec décalage horaire...
- Utilisation d'écrans (Ipad, ordinateur) avant d'aller dormir



# INSOMNIES COMORBIDES

---

L'insomnie secondaire résulte d'une affection physique ou mentale :

## Causes physiques

- Douleurs, en particulier ostéo-articulaires
- Troubles respiratoires (asthme, bronchite chronique, rhinite)
- Troubles endocriniens (hyperthyroïdie, diabète, hypercortisolémie)
- Troubles neurologiques (maladie de parkinson, démence, AVC)
- Troubles cardiaques (troubles du rythme...)

## Causes mentales

- Anxiété → insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil
- Dépression → insomnie par réveil précoce





# INSOMNIES PRIMAIRES

---

Insomnies non attribuables à une affection mentale ou physique ou une cause environnementale connue (DSM-IV)

20 à 30 % des insomnies chroniques

- mauvais dormeurs depuis l'enfance,
- tendance à focaliser sur leur sommeil « tout ce qui ne va pas »
- sommeil réactif au moindre changement de l'environnement (bruit, chambre différente, lumière, température, altitude)
- difficultés d'endormissement, n'arrivant pas à « lâcher » pour se laisser emporter par le sommeil

# Outils d'évaluation du sommeil

---



# OUTILS D'ÉVALUATION DU SOMMEIL

---

## Outils simples et accessibles à tous :

- Agenda du sommeil
- Questionnaires d'évaluation du sommeil de Leeds (LSEQ)
- Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)
- Questionnaires de somnolence (échelle de somnolence d'Epworth)

## Outils plus complexes, réservés aux spécialistes :

- Actimétrie
- Polysomnographie
- Polygraphie ventilatoire

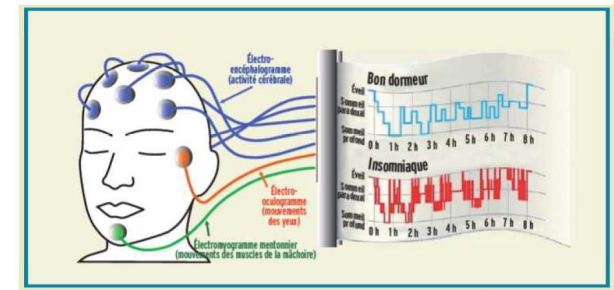


# POLYSOMNOGRAPHIE

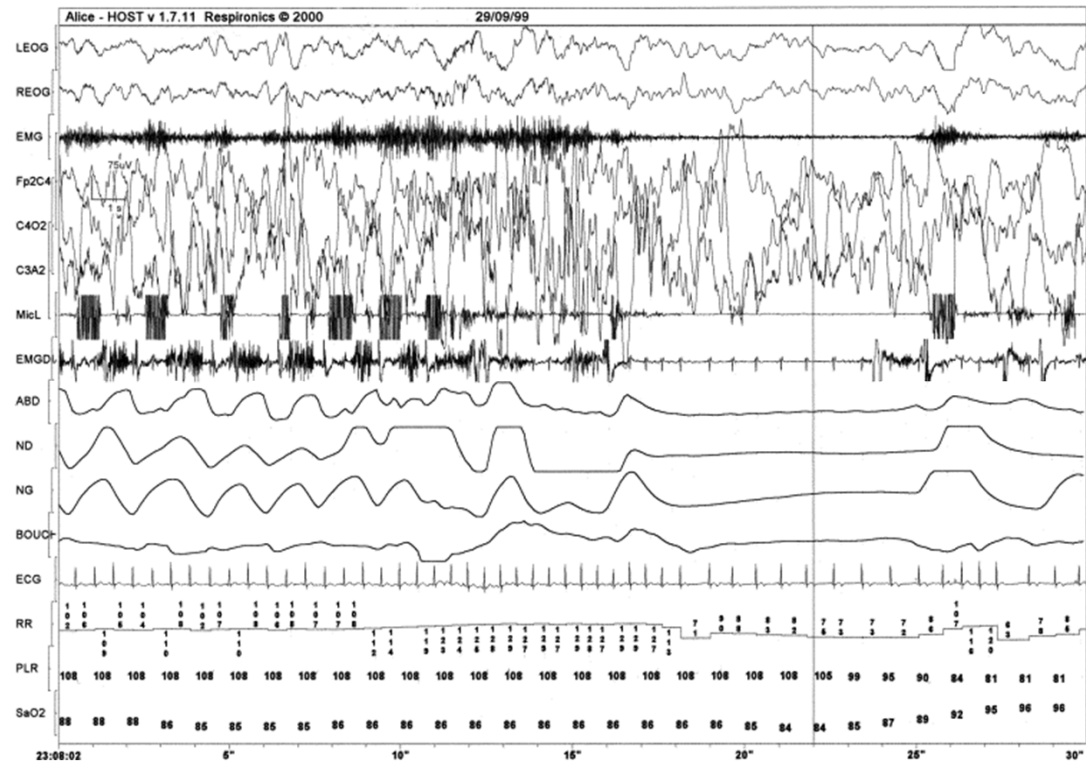
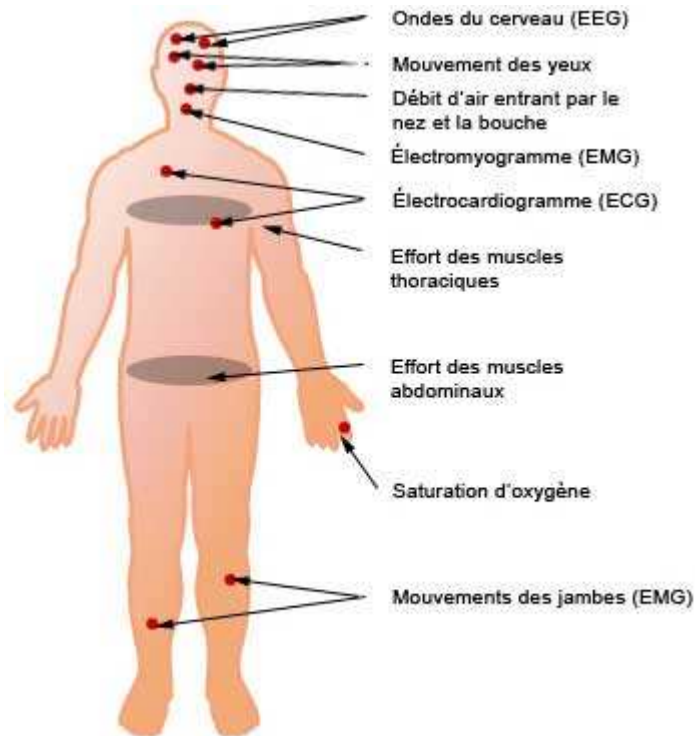
Enregistrement complet du sommeil en captant les rythmes électriques qui proviennent du corps pour en déduire les stades de sommeil

Enregistrement dans un centre du sommeil ou en ambulatoire de :

- l'électroencéphalogramme ou EEG = rythme électrique du cerveau
- l'électromyogramme ou EMG = tonus des muscles (menton)
- l'électro-oculogramme ou EOG = mouvements des yeux (s. paradoxal)
- la respiration (capteur naso-buccal)
- le rythme cardiaque ou ECG
- la température du corps
- le taux d'oxygène sanguin (capteur sur le doigt)



# POLYSOMNOGRAPHIE



# CENTRES DU SOMMEIL

Etablissement médical dans lequel les patients peuvent être pris en charge par plusieurs spécialistes du sommeil (pneumologues, neurologues, psychiatres, etc.)

≈ 50 centres du sommeil agréés par la SFRMS (Société française de recherche et médecine du sommeil) en France

= trop peu...



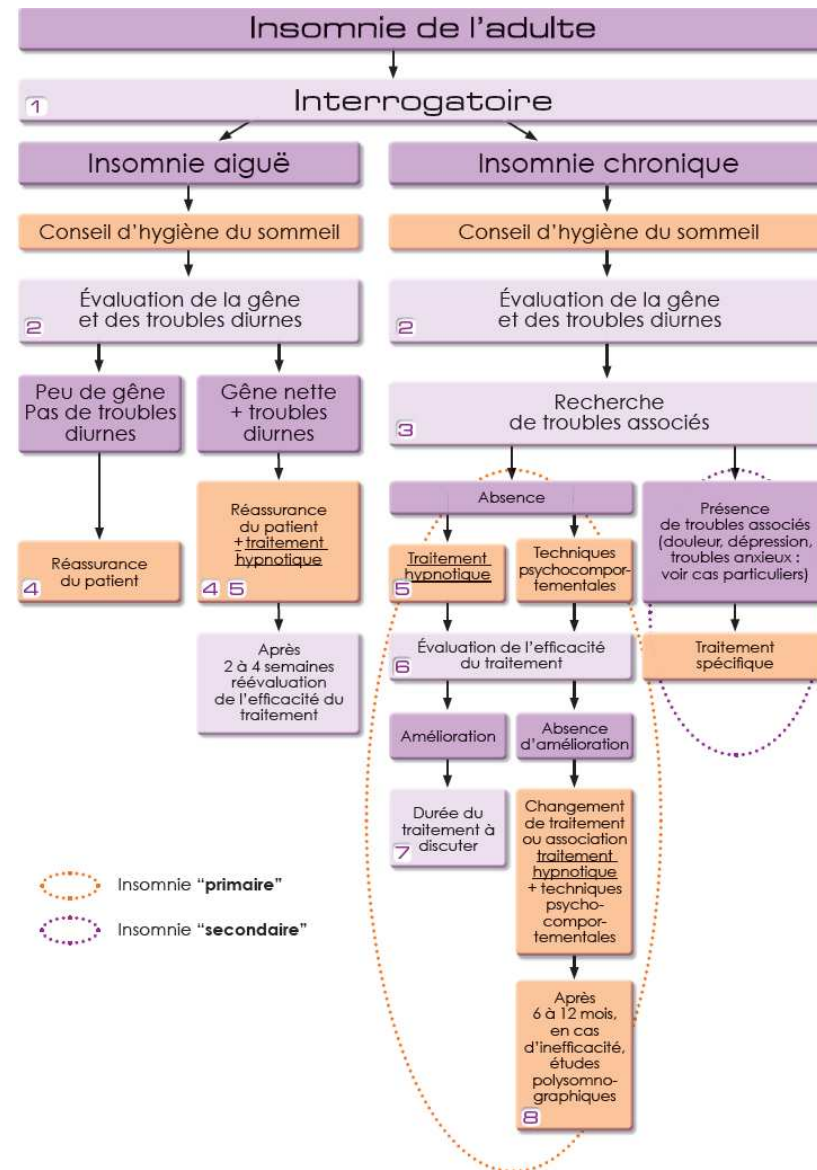
# Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte

---



**circadin<sup>®</sup>** 2mg   
Mélatonine, comprimé LP

# Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte





# Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte

## Cas particulier de l'insomnie du sujet âgé

- Modifications physiologiques du sommeil liées à l'âge
- Sommeil plus léger, plus fragmenté
- Conséquences diurnes plus marquées des troubles du sommeil
- Modifications pharmacocinétiques :
  - Insuffisance rénale et hépatique
  - Risque de chute accru sous hypnotiques
  - Diminution d'efficacité des techniques cognitivo-comportementales avec l'âge

# Prise en charge non pharmacologique

---

- Pas de caféine 4 à 6 h avant de se coucher
- Pas d'alcool (réveils nocturnes augmentés)
- Pas de repas trop copieux le soir
- Pas de nicotine avant d'aller se coucher
- Ne pas regarder la télévision au lit
- Pas de sport dans les 3 à 4 h avant le coucher
- Pas de bain chaud avant le coucher
- Choisir un lieu de sommeil calme, frais, sans lumière
- Eviter la présence d'une horloge près du lit
- Eviter les écrans le soir

# Prise en charge non pharmacologique

---

- Techniques psycho-comportementales  
→ modifier les habitudes et comportements qui perturbent le sommeil
- Techniques de relaxation/auto-hypnose
- Contrôle des stimuli
- Restriction du temps passé au lit ...

# Principales classes thérapeutiques

## Benzodiazépines



## Antihistaminiques



## Phytothérapie



## Mélatonine LP CIRCADIN



# Que savoir à propos des benzodiazépines et apparentés ?

## Benzodiazépines



## STILNOX

Zolpidem, listé 1 ordonnance sécurisée depuis 2017, Remb 15 %

## IMOVANE

Zopiclone, listé 1, Remb 15 %

## MOGADON

Nitrazépam, listé 1, NR

## TEMESTA

Lorazépam, listé 1, Remb 65 %

## LEXOMIL

Bromazépam, listé 1, Remb 65 %

## XANAX

Alprazolam, listé 1, Remb 65 %



# Que savoir à propos des benzodiazépines et apparentés ?

## Benzodiazépines



## 6 propriétés pharmacologiques des BZD

- Anxiolytique
- Sédatif
- Hypnotique
- Anticonvulsivante
- Myorelaxante
- Amnésiante



# Que savoir à propos des benzodiazépines et apparentés ?

## Benzodiazépines



## 6 propriétés pharmacologiques des BZD

- Anxiolytique
- Somnolytique
- Muscle relaxant
- Anticonvulsivant
- Mémorifiante
- Amnésiante

Chaque BZD a une propriété qui domine mais toutes ont les 6 propriétés !



# Benzodiazépines et apparentés

## Benzodiazépines



## Durée d'action variable

### Durée brève

Apparentés :

Zopiclone : Imovane ( $T_{1/2} = 6h$ )

Zolpidem : Stilnox ( $T_{1/2} = 3h$ )

→ ordonnance sécurisée (avril 2017)

### Durée intermédiaire

loprazolam, lormétazépam

### Durée prolongée

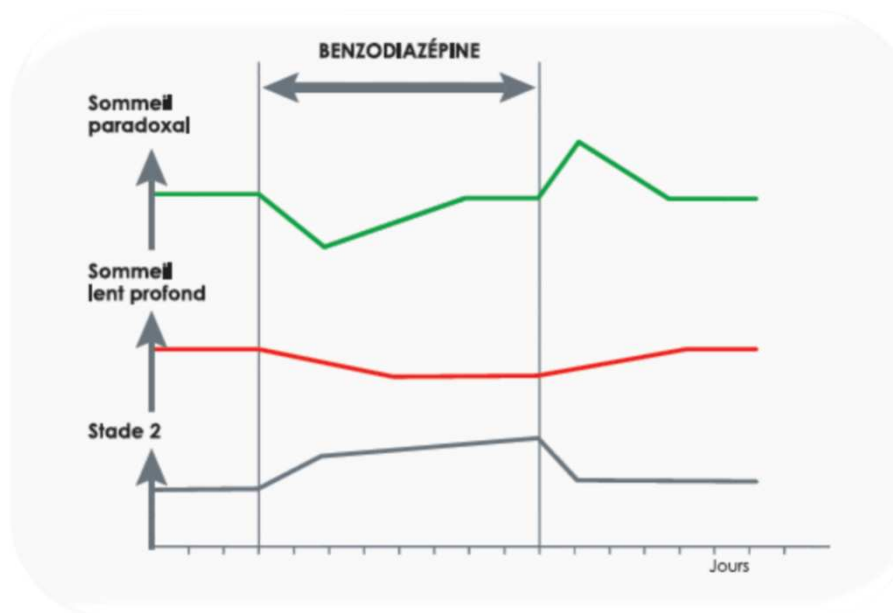
estazolam, nitrazépam

→ risque de sédation diurne & de chutes





# Benzodiazépines et apparentés



## Effets sur le sommeil

Diminution de la latence du sommeil  
Diminution du nombre de réveils  
Augmentation de la durée totale du sommeil



stade I : augmentation ou diminution de la durée

stade II : augmentation de la durée

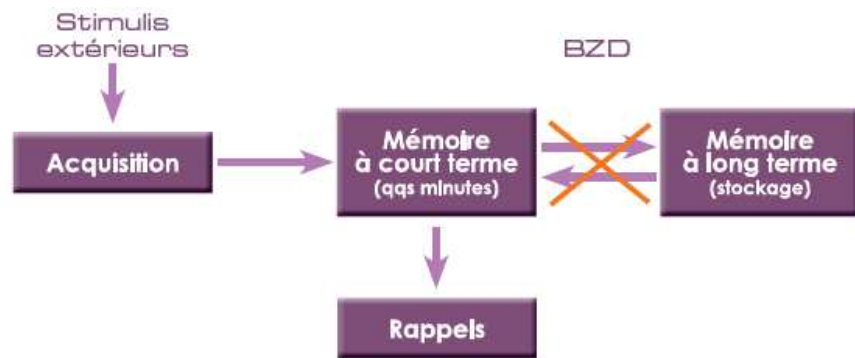
stade III : diminution

stade IV : diminué voire absent

sommeil paradoxal : diminution

→ **Sommeil artificiel non récupérateur !**

# Benzodiazépines et apparentés



## Effets secondaires à court terme

- Somnolence diurne
- Amnésie antérograde
- Apnées du sommeil / Troubles respiratoires



## Effets secondaires à moyen terme

- Effet de tolérance
- Dépendance
- Syndrome de sevrage

Etude INSERM sur 9000 personnes âgées > 66 ans, suivies pendant 6 à 10 ans.

Une prise quotidienne de BZD pendant > 6 mois  
→ **augmentation** du risque de maladie d'Alzheimer  
de 60 à 80 %

# En bref, les benzodiazépines et apparentés...

## Avantages des benzodiazépines et apparentés

Efficace à court terme quel que soit le type d'insomnie  
Délai d'action rapide  
Médicaments peu chers et remboursés

## Inconvénients des benzodiazépines et apparentés

Pas de respect de l'architecture du sommeil  
→ sommeil non réparateur

Effets indésirables :

- 1° somnolence diurne & amnésie antérograde + risque d'apnée
- 2° Tolérance & Pharmacodépendance avec syndrome de sevrage, effet rebond
- 3° Risque de maladie d'Alzheimer si utilisé à long terme



# Que savoir à propos des anti-histaminiques ?

## Antihistaminiques



## THERALENE

Alimémazine, remb 15% liste II

## DONORMYL

Doxylamine, non remboursé

## PHENERGAN

Prométhazine, non remboursé

## ATARAX

Hydroxyzine, remb. 65 % liste I,  
Utilisation non recommandée chez le  
sujet âgé



# Que savoir à propos des anti-histaminiques ?

## Antihistaminiques



## Propriétés

Propriétés sédatives

Certains indiqués dans l'insomnie occasionnelle ou transitoire

## Effets secondaires anticholinergiques

Céphalée

Somnolence diurne

Constipation

Bouche sèche

Risque d'allongement de l'intervalle QT

→ Arrêt cardiaque pour ATARAX

Risque de sensations vertigineuses

→ Chutes

→ A éviter chez les personnes âgées



# En bref, les anti-histaminiques

---

## Avantages des anti-histaminiques

- Efficace sur le délai d'endormissement
- Améliore la durée du sommeil
- Pas de pharmacodépendance
- Pas de syndrome de sevrage, ni d'effet rebond
- Peuvent s'acheter sans ordonnance (sauf ATARAX)

## Inconvénients des anti-histaminiques

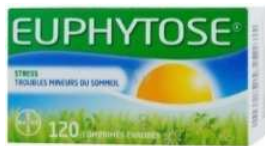
- Effets secondaires anti-cholinergiques et contre-indications
- Risque de vertiges et de chute
- Risque d'arythmie cardiaque

**Non recommandé chez le sujet âgé**



# Que savoir de la phytothérapie ?

## Phytothérapie



### EUPHYTOSE

valériane, passiflore, aubépine, ballote

### SYMPATHYL

aubépine, eschschotzia, magnésium

### OMÉZÉLIS (BIOCODEX)

mélisse, aubépine, Calcium, magnésium

# En bref, la phytothérapie...

---

## Avantages des plantes

Action douce

Bien toléré

Pas de pharmacodépendance ni syndrome de sevrage ni effet rebond...

Facile à prescrire et à arrêter

## Inconvénients des plantes

Pas d'efficacité s'il y a un manque de sécrétion de mélatonine

Non remboursé



# CIRCADIN

---



**circadin<sup>®</sup>** 2mg   
Mélatonine, comprimé LP

# CIRCADIN - Historique

---

Commercialisé par **Neurim**, Israël

Lancé en France en 2008 par Lunbeck

**Biocodex** a repris la commercialisation de CIRCADIN en 2012



# CIRCADIN - Caractéristiques

---

## Composition

Mélatonine à libération prolongée 2 mg

## Mode d'action

Agit sur des récepteurs couplés aux protéines G :

MT1, MT2 (et MT3) situés dans le cerveau

→ Effet hypnotique et chronobiotique

MT1, MT2 situés dans les vaisseaux

→ Régulation de la température corporelle et de la pression sanguine

# CIRCADIN - Indication

---

CIRCADIN<sup>®</sup> est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de **l'insomnie primaire** caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.



# CIRCADIN - Effets pharmacologiques

---

- CIRCADIN améliore le délai de l'endormissement
- CIRCADIN améliore la qualité du sommeil
  - ➔ Nuit avec moins de réveils nocturnes
- CIRCADIN améliore la vigilance matinale
  - ➔ Sommeil réparateur
- Tout ceci parce que CIRCADIN respecte l'architecture du sommeil normal
- En conséquence CIRCADIN améliorera la qualité de vie des patients

# CIRCADIN - Conditions de prescription

---

Liste II

Non remboursable dans les indications de l'AMM.



# CIRCADIN - Posologie

---

1 comprimé à 2 mg une fois par jour,  
1 à 2 heures avant le coucher et après le repas.



# CIRCADIN - Posologie

---

Pourquoi ce mode d'administration après le repas ?

Aliments → Absorption de la mélatonine retardée  
→ Pic plasmatique retardé

→ Profil idéal d'absorption de la mélatonine  
= mime la sécrétion endogène de la mélatonine toute la nuit



# CIRCADIN - Posologie

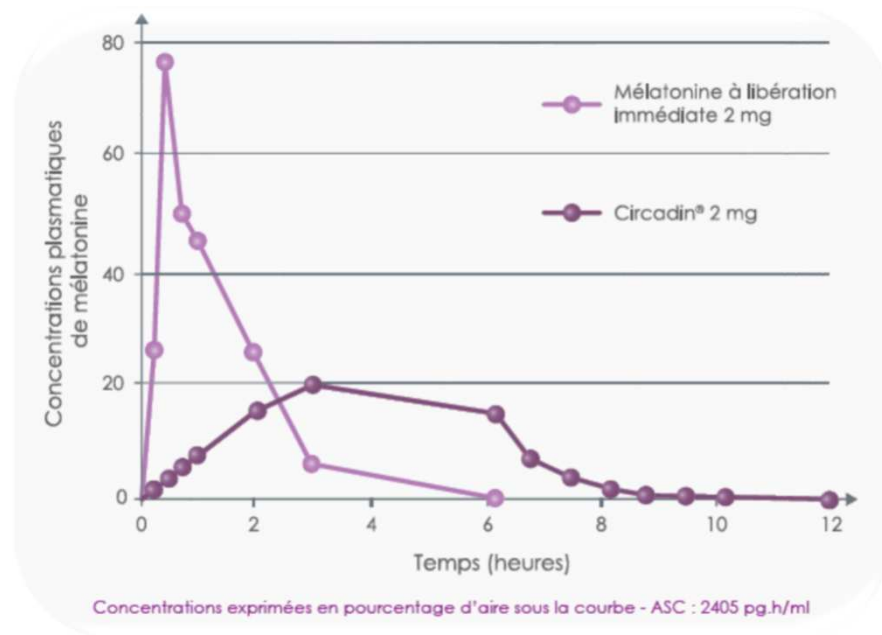
---

Pourquoi ce mode d'administration,  
1 à 2 heures avant l'heure habituelle du coucher ?

Délai permettant d'atteindre  
la concentration plasmatique en mélatonine  
nécessaire à l'endormissement

# CIRCADIN - Pharmacocinétique

- Préparation LP + prise après le repas  
= mime la sécrétion endogène de la mélatonine.
- Cmax atteint en 3 h  
après la prise de CIRCADIN® et durée de stabilisation de 3,5 h.
- Demi-vie au-delà de 6h.



# CIRCADIN - Interactions médicamenteuses

Mélatonine métabolisée par le foie : CYP1A2

→ Interactions possibles entre la mélatonine et autres substances actives découlant de leur effet sur les enzymes CYP1A2

↗ Circadin®	↘ Circadin®
Fluvoxamine*	Tabagisme
5-méthoxypsoralène	Carbamazépine
8-méthoxypsoralène	Rifampicine
Cimétidine	Alcool**
Œstrogénothérapie	
Quinolones	

# CIRCADIN - Délai d'action

---

Effets positifs du CIRCADIN® dès les premières nuits

Effet maximum peut être ressenti après quelques nuits

*Finir la première boîte avant d'évaluer l'efficacité !*

# CIRCADIN - Surdosage

---

Aucun cas de surdosage rapporté

Essais cliniques de plus de 12 mois,  
doses quotidiennes de 5 mg de CIRCADIN

→ Pas changement significatif des effets indésirables rapportés

Administration de doses jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour →  
Aucun effet indésirable cliniquement significatif



# CIRCADIN – Effets secondaires

---

Dans des essais cliniques :

- 1931 patients sous CIRCADIN
- 1642 patients sous placebo :



Pourcentages de patients ayant eu des effets secondaires  
**supérieur sous placebo** qu'avec CIRCADIN !  
(5,74 placebo vs 3,01 CIRCADIN)

# CIRCADIN - Contre-indication

---

Hypersensibilité à la substance active  
ou à l'un des excipients.



# Etudes Cliniques

---



**circadin<sup>®</sup> 2mg**  
Mélatonine, comprimé LP



# Etude Lemoine 2007

---

## Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance de la mélatonine LP 2 mg pour l'amélioration de la **qualité du sommeil et de la vigilance matinale** chez des patients âgés de 55 ans et plus remplissant les critères d'insomnie primaire.

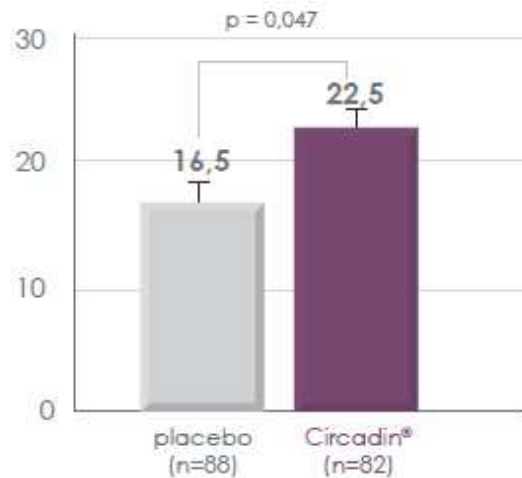
## Méthodologie

- Etude multicentrique randomisée, en double aveugle vs placebo
- 170 patients âgés de 55 à 93 ans en ambulatoire (MG) ayant une insomnie primaire

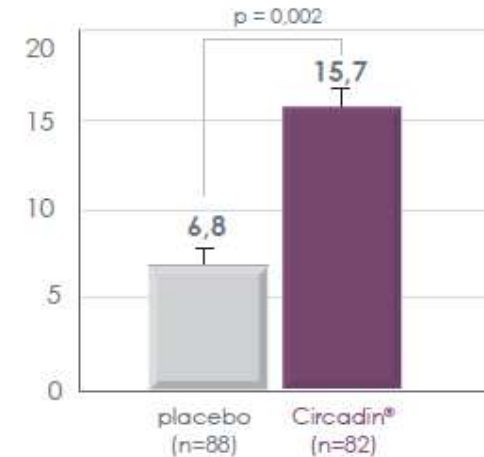
# Etude Lemoine 2007

## Résultats sur critère principal

Amélioration de la qualité du sommeil (en mm)<sup>#</sup>



Amélioration de la vigilance matinale (en mm)<sup>#</sup>



Efficacité de la mélatonine LP 2mg sur la qualité du sommeil et sur la vigilance matinale d'autant **plus importante** que **les troubles du sommeil initiaux** étaient **sévères**

# Etude Lemoine 2007

---

## Conclusion

L'administration de mélatonine LP au coucher sur une durée de 3 semaines chez les patients insomniaques âgés de 55 ans et plus :

- Améliore la qualité du sommeil
- Augmente la vigilance matinale
- Augmente la valeur réparatrice du sommeil

Aucun rebond de l'insomnie ni aucun effet de sevrage

# Etude Wade 2007

---

## Objectif

Evaluer l'efficacité de la mélatonine à LP 2 mg dans l'insomnie des patients âgés de 55 à 80 ans sur la **qualité du sommeil** et la **vigilance matinale**.

## Méthodologie

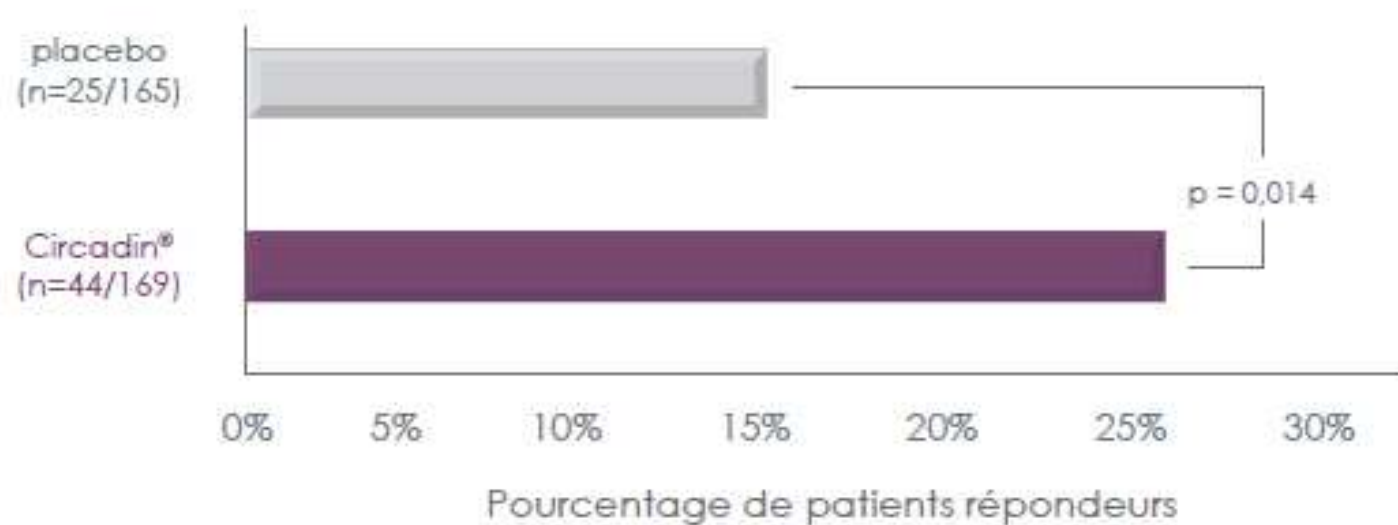
Etude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo  
354 patients de sexe masculin ou féminin, âgés de 55 à 80 ans souffrant d'insomnies primaires

# Etude Wade 2007

## Résultat sur critère principal

Pourcentage de patients répondeurs :

- Qualité du sommeil
- Vigilance matinale



# Etude Wade 2007

---

## Conclusion

La mélatonine LP, administrée à des patients âgés de 55 à 80 ans souffrant d'insomnies primaires :

- Améliore la qualité du sommeil et la vigilance matinale
- Améliore le **sentiment de bien-être**
- Diminue la latence d'endormissement

# Etude Wade 2010

---

## Objectif

Evaluer si

- un âge avancé ou une faible excrétion de mélatonine constituent des facteurs prédictifs de la réponse à la MLP
- l'efficacité observée dans les études à court terme est maintenue à long terme (29 semaines = 6,6 mois)

## Méthodologie

Étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo sur une population de 791 patients âgés de 18 à 80 ans atteints d'insomnie primaire (DSM-IV).

# Etude Wade 2010

---

Résultats à court terme chez les patients âgés de 65 à 80 ans

Avantages significatifs sous mélatonine LP versus placebo sur :

- la latence d'endormissement
- Le maintien du sommeil
- l'heure du coucher
- la qualité de vie



# Etude Wade 2010

---

## Résultats à long terme chez les patients âgés de 65 à 80 ans

On note avec CIRCADIN *versus* placebo :

- Amélioration significative des scores globaux PSQI ( $p = 0,003$ )
- Amélioration significative de la qualité du sommeil ( $p = 0,006$ )
- Amélioration significative de la latence d'endormissement ( $p = 0,001$ )
- Amélioration significative de la vigilance matinale ( $p = 0,032$ )
- Amélioration des scores d'impression clinique globale de l'investigateur ( $p = 0,027$ )

# Etude Wade 2010

---

## Conclusion

Les patients âgés de **65 ans et plus** atteints d'insomnie primaire obtiennent de meilleure réponse au traitement par **mélatonine LP** que les personnes plus jeunes.

Un **faible taux de sécrétion de mélatonine** n'est pas un facteur prédictif de la réponse à la **mélatonine LP** dans l'insomnie.

L'efficacité de la **mélatonine LP** est augmentée lorsque la prise est **prolongée** durant une période de **6 mois**.

# Etude Luthringer 2009

## Objectif

Explorer les effets de la mélatonine à libération prolongée 2 mg sur le sommeil puis sur les **performances psychomotrices** au cours de la journée suivante chez des patients âgés de 55 ans ou plus présentant une insomnie primaire.

## Méthodologie

40 patients âgés de 55 et plus

2 semaines	3 semaines	3 semaines
Run-in	Traitement	Sevrage
Placebo	Mélatonine LP 2 mg ou placebo	Placebo

# Etude Luthringer 2009

---

## Critères évalués

- Enregistrements polysomnographiques (PSG)
- Effets sur l'architecture du sommeil

# Etude Luthringer 2009

---

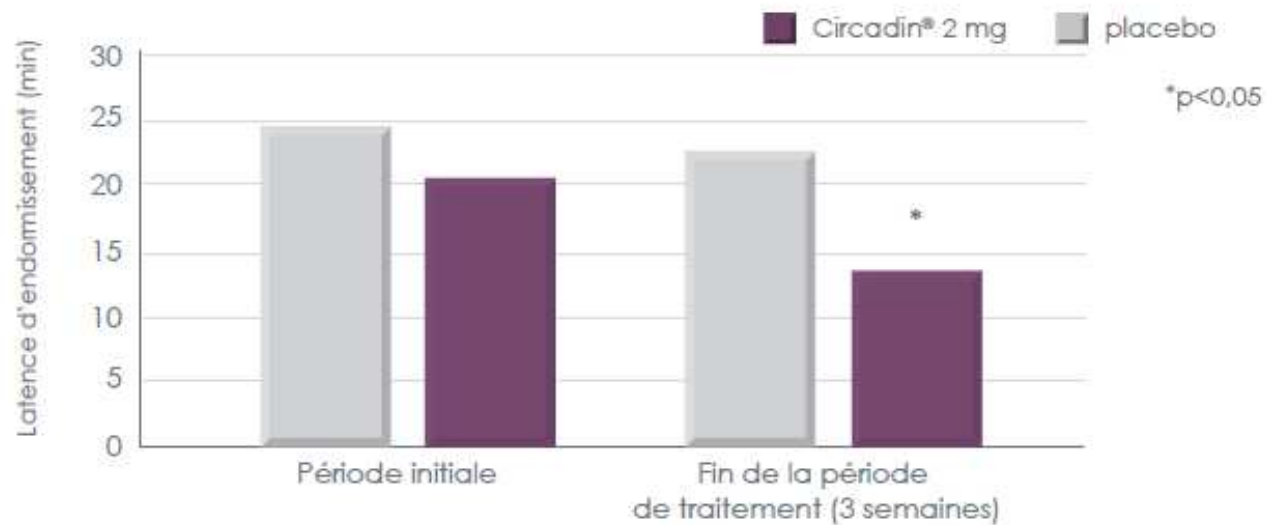
## Résultats pendant le traitement

On note avec CIRCACIN *versus* placebo :

- Latence d'endormissement plus courte ( $p = 0,02$ ) (13,7 vs 22,6 min)
- Architecture du sommeil respectée
- De meilleures performances psychomotrices diurnes : valeurs moyennes du temps de réaction motrice et temps de réaction total significativement meilleures (respectivement  $p = 0,014$  et  $p = 0,026$ )

# Etude Luthringer 2009

## Résultats sur enregistrement PSG Latence d'endormissement



La latence moyenne d'endormissement a été plus courte sous Circadin®, de 9 min par rapport au placebo ( $p=0,02$ ) (13,7 vs 22,6 min)

# Etude Luthringer 2009

---

## Conclusion

CIRCADIN, chez les patients âgés de 55 ans ou plus atteints d'insomnie primaire :

- Induit efficacement le sommeil
- Améliore la qualité du sommeil
- N'altère pas la structure du sommeil
- N'altère pas les performances psychomotrices diurnes qui sont même meilleures
- Est bien tolérée, sans signe d'effet rebond.

# Recommandations de la SFRMS 2020

---

**1** En cas d'insomnie primaire ou non comorbide, il n'y a pas d'indication de traitement par la mélatonine à libération immédiate.

Une durée de traitement plus longue s'accompagne d'une plus grande amélioration du sommeil.

**2** Recommandation Grade A. La mélatonine à libération prolongée à la dose de 2 mg, 1 à 2 heures avant le coucher, pendant 3 mois :

- diminue subjectivement et objectivement la latence de l'endormissement
- améliore la qualité du sommeil
- Améliore la vigilance matinale et la qualité de vie,
- sans effet secondaire grave et
- sans symptômes de sevrage lorsque la mélatonine est arrêtée





# Recommandations de la SFRMS 2020

---

**« Chez les sujets de plus de 55 ans, il convient de privilégier la forme à libération prolongée, approuvée par l'ANSM, avec CIRCADIN. »**

# Recommandation de l'association Britannique de psychopharmacologie – WILSON 2019

---

« Quand un hypnotique est indiqué chez des patients de plus de 55 ans, la mélatonine à libération prolongée devrait être essayée en premier »

# A propos de la RTU CIRCADIN

---

**Prescription hors AMM de Circadin**, chez des enfants présentant des maladies neurogénétiques et ayant des troubles du sommeil :

La mélatonine LP peut s'avérer avantageuse par rapport à une LI puisqu'elle améliore la latence d'endormissement et le maintien du sommeil.

- Demande de mise en place d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) par l'ANSM pour encadrer cette utilisation hors AMM et récolter des informations sur l'efficacité et la tolérance du produit chez ces enfants.
- Mise en place de la RTU depuis octobre 2015, étude menée sur 3 ans
- Reconduite pour 3 ans c'est-à-dire jusqu'en octobre 2021.  
⇒remboursement, avec forfait 800 euros/an/patient.

**Depuis octobre 2021 la RTU est terminée.**

# A propos Slenyto (mélatonine à libération prolongée : 1 et 5 mg)

Traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans,  
atteints du trouble du spectre de l'autisme (TSA)  
et/ou du syndrome de Smith-Magenis (SSM),  
lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.



La dose initiale recommandée  
**2 mg (2 x 1 mg)**    Si réponse insuffisante  
**5 mg (1 x 5 mg)**    Si réponse insuffisante  
**10 mg (2 x 5 mg)**

Slenyto doit être pris une fois par jour,  
30 minutes à 1 heure avant le coucher,  
pendant ou après le repas.

Slenyto = forme  
pédiatrique  
(tout petit  
comprimé)

≠  
comprimé de  
Circadin

Le seul médicament ayant obtenu son AMM en France et en Europe  
pour traiter l'insomnie des enfants avec un TSA et/ou SSM  
lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes

# Concurrence de CIRCADIN

---



**circadin<sup>®</sup> 2mg**  
Mélatonine, comprimé LP

# CIRCADIN *versus* benzodiazépines

## Avantages de CIRCADIN *versus* benzodiazépines et apparentés

- CIRCADIN améliore la vigilance matinale  
*versus* somnolence matinale avec les benzodiazépines
- CIRCADIN respecte l'architecture du sommeil normal  
*versus* architecture du sommeil modifiée avec les benzodiazépines classiques
- CIRCADIN améliore la qualité de vie des patients (vrai sommeil réparateur)  
*versus* sommeil de mauvaise qualité et somnolence diurne néfaste avec les benzodiazépines
- CIRCADIN est un véritable régulateur du rythme veille sommeil (prise en charge de fond pour rétablir un sommeil de qualité)  
*versus* inducteur de sommeil rapide et brutal ne respectant pas l'architecture du sommeil avec les benzodiazépines
- CIRCADIN est bien toléré  
*versus* beaucoup d'EI + pharmacodépendance et effet rebond avec les benzodiazépines

# CIRCADIN *versus* anti-histaminiques

---

## Avantages de CIRCADIN *versus* les anti-histaminiques

CIRCADIN<sup>®</sup> améliore la vigilance matinale  
vs une somnolence matinale avec les anti-histaminiques

CIRCADIN<sup>®</sup> est bien toléré  
vs les anti-histaminiques entraînant beaucoup d'effets indésirables  
comme somnolence diurne, constipation, bouche sèche, céphalées,  
vertige, allongement du QT...

CIRCADIN<sup>®</sup> est facile à prescrire chez les patients de + de 55 ans  
vs les anti-histaminiques risquant de provoquer des chutes, des troubles  
cardiaques et ne doivent pas être prescrits en cas de glaucome.

# CIRCADIN *versus* phytothérapie

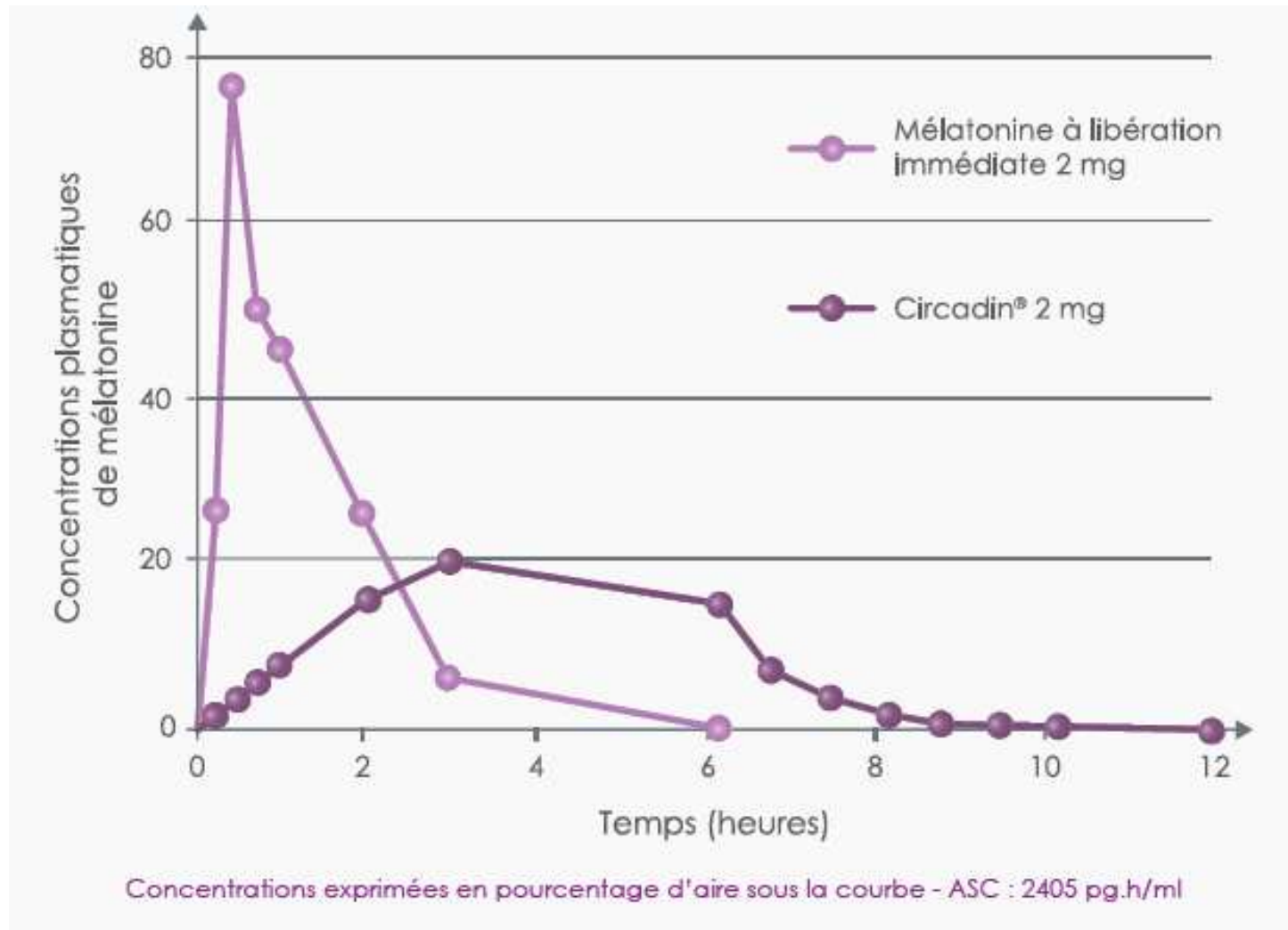
---

## Avantages CIRCADIN *versus* phytothérapie

CIRCADIN est un véritable régulateur du rythme veille sommeil, c'est-à-dire une prise en charge de fond, physiologique, pour rétablir un sommeil de qualité.



# CIRCADIN Mélatonine LP *versus* Mélatonine LI



# Médicament vs complément alimentaire

Client : sujet sain	Patient : sujet ayant une pathologie
<b>Allégations :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Contribue à atténuer les effets du décalage horaire (<i>dosage d'au moins 0,5 mg de mélatonine</i>)</li><li>● Contribue à réduire le temps d'endormissement (<i>dosage d'au moins 1 mg de mélatonine</i>)</li></ul>	<b>Indication :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Traitement de l'insomnie primaire chez des patients de 55 ans et plus (<i>dosage de 2 mg de mélatonine LP</i>)</li></ul>
✗ Pas d'effet thérapeutique	✓ Prise en charge d'une pathologie

Le pharmacien ne peut substituer  
un médicament par un complément alimentaire.

CIRCADIN est le seul médicament à base de mélatonine 2 mg LP

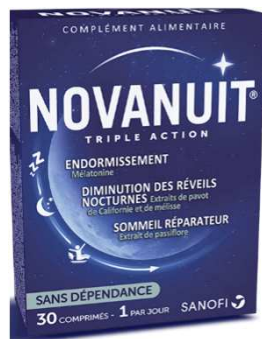
# CIRCADIN vs mélatonine-complément alimentaire

---

Circadin® relève d'une prescription médicale obligatoire et **ne peut, en aucun cas, être substitué par une mélatonine-complément alimentaire : celle-ci n'a pas d'indication dans l'insomnie et sa forme à libération immédiate est inefficace pour traiter cette pathologie, une telle substitution serait non bénéfique pour le patient et surtout déontologiquement illégale.**

# Mélatonine en complément alimentaire

## Dosage 1 mg de mélatonine



**NOVANUIT - SANOFI**  
Mélatonine 1 mg  
Extrait pavot de californie et  
mélisse  
Extrait de Passiflore  
30 cp 1/j : 19-20 euros



**EUPHYTOSE NUIT - BAYER**  
Mélatonine 1 mg  
Passiflore  
30 cp 1/j : 9-11 euros



**ARKOPHARMA  
ARKORELAX SOMMEIL**  
Mélatonine 1 mg  
5 Plantes  
Vit B6  
15 cp 1/j : 11 euros

## Dosage 1,9 mg mélatonine

### GOVITAL MELA SOMMEIL URGO

Mélatonine 1,85 mg  
Passiflore-Camomille-Mélisse  
30 gélules 1/j : 10 euros



### VALDISPERT MELATONINE 1,9mg 4 ACTIONS

Mélatonine, HE lavande, Pavot de  
Californie  
30 capsules 1/j  $\approx$  10 euros



**ARKOPHARMA  
ARKORELAX SOMMEIL FORT 8h**  
1 couche libération rapide Mélatonine 1 mg  
+ 2 Plantes  
1 couche libération progressive 0,9mg mélatonine  
+1 plante + Vit B6  
15 cp 1/j : 14 euros



# Mélatonine en complément alimentaire

Dosage 1 mg de mélatonine



**Chronobiane  
Mélatonine 1mg**  
2013 (9,30 euros)  
30 cp

**Pilèje**

Dosage 1,9 mg mélatonine



**Chronobiane LP**  
2017 (16,10 euros pour 2 mois)  
60 cp bicouches :  
mélatonine 0,5 mg LI et 0,5 mg LP  
+ magnésium, vitamin D3 and E



**Chronobiane Immédiat**  
2017 (11,30 euros)  
Spray sublingual  
(150 pulvérisations)

**Chronobiane LP 1,9 mg**  
2018 (17,70 euros pour 2 mois)  
60 cp bicouches : mélatonine LP



# Conclusion

## Avantages CIRCADIN

- Seule Mélatonine sous forme médicament en France au dosage de 2 mg avec une forme LP  
Permet de pallier la diminution de production de mélatonine endogène chez des patients de 55 ans et + et apporte une concentration de mélatonine nécessaire pour couvrir toute la nuit : efficace pour traiter l'insomnie !
- Améliore la qualité du sommeil des patients  
CIRCADIN respecte l'architecture du sommeil normal  
CIRCADIN facilite l'endormissement  
CIRCADIN est efficace sur les réveils nocturnes  
CIRCADIN améliore la vigilance matinale  
Et donc CIRCADIN améliore la qualité de vie des patients
- CIRCADIN est un médicament recommandé en 1<sup>er</sup> intention pour traiter l'insomnie des patients de 55 ans et +
- CIRCADIN n a pas de contre-indication hormis l'hypersensibilité à l'un des constituants
- CIRCADIN est très bien toléré : il n y a pas de pharmacodépendance, ni d'effet rebond d'insomnie avec CIRCADIN

Ce qui fait que CIRCADIN est très facile à prescrire