HAL open science

Les futurs médicaments des troubles du sommeil et de la vigilance

Y. Dauvilliers

▶ To cite this version:

Y. Dauvilliers. Les futurs médicaments des troubles du sommeil et de la vigilance. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.1047 - 1052. 10.1016/j.banm.2020.09.027 . hal-03493474

HAL Id: hal-03493474

https://hal.science/hal-03493474v1

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000140792030501X
Manuscript_5f40d71e35392d2168754301490ca3fb

Reçu le 12/02/2020, accepté le 29/02/2020

REVUE

Les futurs médicaments des troubles du sommeil et de la vigilance

Future drugs for sleep and wake disorders

Yves DAUVILLIERS

Centre de Référence National Maladies Rares Narcolepsies et Hypersomnies Rares, Unité du Sommeil, Département de Neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, Inserm U1061, Montpellier, France

Téléphone: +33 4 67 33 74 78. E-mail: ydauvilliers@yahoo.fr

Résumé

L'insomnie est le plus fréquent des troubles du sommeil. Traditionnellement traitée par des hypnotiques tels les benzodiazépines et les médicaments apparentés dits en Z, qui agissent sur le récepteur GABA-A, et plus récemment par les thérapies cognitivo-comportementales, des hypnotiques innovants ciblant le système orexine (ou hypocrétine) sont maintenant en cours de développement. Ces nouveaux traitements récemment commercialisés dans plusieurs pays à l'échelle mondiale sont très prometteurs, efficaces et comportent moins d'effets secondaires sur la vigilance, l'équilibre, la mémoire, et la dépendance. À l'opposé de l'insomnie, on retrouve l'hypersomnolence caractérisée par une altération de la qualité de la veille et/ou une quantité excessive de sommeil de jour et/ou de nuit (appelée hypersomnie). La prise en charge doit aussi être comportementale via une meilleure hygiène de sommeil, puis médicamenteuse pour les formes sévères. Plusieurs médicaments agissant sur des cibles pharmacologiques différentes (transporteur de la dopamine, recapture de l'histamine et de la noradrénaline, récepteurs GABA-B) permettent de diminuer la somnolence et d'améliorer l'éveil des patients. Toutefois, il reste des besoins non couverts, et de nouveaux traitements innovants agissant sur de nouvelles cibles thérapeutiques ont été récemment développés. Les agonistes des récepteurs de l'orexine devraient permettre de stimuler le système défaillant dans la narcolepsie de type 1, et d'améliorer l'éveil dans les autres formes d'hypersomnolence centrale.

Mots clés : Insomnie, Hypersomnolence, orexine, hypocrétine, stimulant, hypnotiques, dopamine, GABA

Abstract

Insomnia is the most frequent among sleep disorders. Traditionally treated with conventional hypnotics such as benzodiazepines and Z drugs, which act on the GABA-A receptor, other modalities, cognitive behavioral therapies and new hypnotics targeting the orexin (or hypocretin) system are in development. These new treatments recently marketed in several countries worldwide are very promising, being effective and reducing the side effects on fatigue, balance, memory, and dependence. In contrast to insomnia, hypersomnolence is characterized by an alteration in the quality of wakefulness and / or an excessive amount of day and / or night sleep (called hypersomnia) over the 24 hours. The management must also be behavioral via better sleep hygiene and then medication for severe forms. Several drugs acting on different pharmacological targets (dopamine transporter, histamine reuptake, and noradrenalin or GABA-B receptors) can reduce drowsiness and improve the arousal of hypersomnolent patients. However, there remains unmet needs and new innovative treatments acting on new therapeutic targets have been developed and / or are still being tested. Orexin

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

receptor agonists are expected to stimulate the deficient system in type 1 narcolepsy and improve wakefulness in other forms of central hypersomnolence

Keywords: Insomnia, Hypersomnolence, orexin, hypocretin, stimulant, hypnotics, dopamine, GABA

Le sommeil est un état physiologique indispensable à la vie, présent chez tous les organismes vivants. Ses fonctions, non complètement élucidées, portent notamment sur la conservation de l'énergie, la régulation de notre système immunitaire et cardiovasculaire, le fonctionnement cérébral via la modulation de la plasticité synaptique et l'élimination de substances accumulées lors de la veille. La durée et la répartition du sommeil au cours des 24 heures sont régulées par des mécanismes complexes étroitement intriqués, impliquant d'une part le besoin de sommeil accumulé au cours de la veille (processus homéostatique) et le rythme biologique (principalement le processus circadien) sous l'influence de synchroniseurs externes comme l'alternance lumière-obscurité.

Les pathologies du sommeil sont particulièrement fréquentes (insomnie, hypersomnolence, apnées du sommeil…) et responsables d'un handicap fonctionnel important [1,2]. Pourtant, elles restent paradoxalement mal investiguées, avec une évaluation de l'impact des symptômes longtemps négligée, et une prise en charge souvent insuffisante, qu'elle soit comportementale, médicamenteuse ou autre. De nouveaux psychotropes devraient permettre d'améliorer le confort de vie de ces patients.

Insomnie

L'insomnie atteint jusqu'à 30% de la population générale adulte de façon occasionnelle, et près de 10% de façon chronique [3]. Les difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil sont les deux symptômes principaux. L'insomnie se définit subjectivement, par l'insatisfaction liée à la quantité et/ou à la qualité du sommeil. Le sommeil est essentiel à la vie et au fonctionnement normal ; le manque de sommeil est préjudiciable, affectant le bien-être, le métabolisme et les capacités mentales. Le maintien de ces fonctions est crucial dans le cas du vieillissement où pourtant la qualité et la durée du sommeil diminuent : on estime que 30 à 50% de la population âgée de plus de 65 ans souffre d'insomnie, ce qui a des conséquences négatives sur les fonctions cognitives, attentionnelles, et le fonctionnement global diurne [3-6]. Cependant, le problème d'insomnie ne se limite pas aux personnes âgées. Les causes de l'insomnie chronique sont multiples, associant des maladies psychiatriques, neurologiques mais aussi métaboliques, algiques... [7]. Toutefois, dans notre mode de vie hyper-stimulé « moderne », avec la télévision, les médias, la vie nocturne, les quarts de nuit, la mondialisation, le décalage horaire, les ordinateurs et autres appareils, une bonne partie des jeunes et des adultes souffre également de privation et de fragmentation du sommeil et, éventuellement, d'insomnie avec toutes ses conséquences négatives.

Prise en charge actuelle de l'insomnie - Perspectives

Il existe deux grands types de prise en charge de l'insomnie : la thérapie cognitivo-comportementale et le traitement pharmacologique [3]. La prise en charge cognitivo-comportementale est souvent efficace mais son accès est limité par défaut de personnels formés, son non-remboursement, et aussi le délai inhérent à cette modalité afin d'en percevoir les effets thérapeutiques constitue un obstacle. Des alternatives automatisées de prise en charge cognitivo-comportementale de l'insomnie se développent sur Internet notamment, avec un programme récemment validé en français dans ce contexte [8]. La thérapie médicamenteuse repose principalement sur des agonistes des récepteurs GABA-A, les benzodiazépines (lormétazépam, témazépam, etc.) ou les médicaments en Z (zolpidem, zopiclone) agissant sur d'autres sous-unités du récepteur. Ils sont à ce jour utilisés à trop grande échelle avec un risque de dépendance, de maintien de l'insomnie, de somnolence résiduelle, de difficultés cognitives, d'accidents de la route ou du travail, de somnambulisme et de chute chez le sujet âgé [3,9]. L'utilisation à long terme des hypnotiques n'est pas recommandée. Le traitement doit être aussi bref que possible et ne devrait pas excéder 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie. La prolongation du traitement au-delà de la période maximale préconisée ne doit pas avoir lieu sans réévaluation de l'état du patient. Toutefois, l'insomnie chronique sévère reste difficile à prendre en charge sur le plan pharmacologique sur quelques semaines seulement.

D'autres médicaments sont parfois proposés bien que sans autorisation de mise sur le marché, en agissant comme des antagonistes des récepteurs à l'histamine (doxépine, diphenhydramine, doxylamine) ou sur le système de la mélatonine (mélatonine, ramelteon, tasimelteon...). Certains antidépresseurs, antipsychotiques et antagonistes des récepteurs de la sérotonine (trazodone, mirtazapine, amitriptyline, quétiapine) sont aussi parfois utilisés dans le cadre de l'insomnie, sans indication officielle, et avec un rapport bénéfice-risque

discutable. Ces différents traitements induisent entre autres une somnolence le matin, une diminution de l'attention, des troubles de l'équilibre et des capacités de conduite.
L'orexine ou hypocrétine a été identifiée à la toute fin du siècle dernier comme un régulateur principal des états d'éveil et de sommeil [10,11]. La découverte des neurones à orexine (environ 70 000 chez l'homme) dans la partie latéro-dorsale de l'hypothalamus il y a 20 ans, avec deux récepteurs couplés aux protéines G, localisés dans diverses régions du cerveau, a permis de mieux comprendre la régulation de la veille et du sommeil. Ces neurones sont absents dans la narcolepsie de type 1, probablement en lien avec un mécanisme auto-immun, aboutissant à des niveaux non détectables d'orexine dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui est devenu le biomarqueur diagnostique de la maladie [12]. De nouveaux hypnotiques visant à antagoniser le système à orexine se développent et pourraient permettre un meilleur rapport bénéfice-risque de la prise en charge de l'insomnie, en étant plus efficaces et en diminuant le risque de somnolence, de troubles cognitifs et de dépendance. Ainsi, plusieurs antagonistes des deux récepteurs de l'orexine (DORA) ont été conçus pour le traitement de l'insomnie, avec des études bien pensées et un recueil de données à long terme. Les premiers essais cliniques de phase II ont été envisagés en 2007 avec l'almorexant, puis arrêtés en phase III. Ensuite, le suvorexant a fait l'objet de nombreuses études de phase II / III dans l'insomnie primaire avec des résultats très convaincants, mais toutefois une somnolence résiduelle le lendemain qui a conduit à baisser la dose optimale quotidienne de 40 à 20 mg [13,14]. Le suvorexant a une longue demi-vie, à la fois en termes de pharmacocinétique et d'occupation des récepteurs. Ce traitement est autorisé aux États-Unis, Japon, Australie mais pas en Europe. Il doit être pris 30 minutes avant l'heure de sommeil prévue, et le patient doit passer 7 heures au lit avant de débuter sa journée, et notamment se mettre au volant. D'autres DORA en études de phase III approfondies avec une pharmacocinétique et une affinité différente sont en cours de développement dans l'insomnie (lemborexant, seltorexant, daridorexant) [15,16]. Les premiers résultats concernant le daridorexant viennent d'être publiés avec des résultats positifs sur la diminution de la veille intra-sommeil aussi bien chez l'adulte que le sujet âgé, sans effets secondaires diurnes significatifs [16]. Bien que le modèle de double récepteur d'orexine KO chez la souris entraîne un phénotype de narcolepsie, les différentes études avec les DORA chez l'homme n'objectivent pas d'augmentation significative du risque de symptômes de la narcolepsie. Ces traitements resteront cependant contre-indiqués chez les patients souffrant de narcolepsie. Contrairement aux BZD et aux médicaments Z, les antagonistes des deux récepteurs de l'orexine ne suppriment pas le sommeil paradoxal, voire l'augmentent et ceci proportionnellement plus que le sommeil lent.
D'autres études précliniques et cliniques ont souligné l'interaction entre la quantité de veille, les taux d'orexine et d'amyloïde chez les patients atteints de maladies d'Alzheimer ainsi que dans les modèles murins d'Alzheimer [17,18]. Une prise en charge des troubles du rythme veille-sommeil passant par l'antagonisme du système orexine serait ainsi une cible pertinente chez ces patients, à l'inverse des choix thérapeutiques actuellement proposés (mélatonine, antipsychotiques de seconde génération, antidépresseurs sédatifs). Le suvorexant a été testé dans ce contexte avec des résultats intéressants à différents stades de la maladie, en augmentant le temps de sommeil de nuit dans ce contexte de démence associé à la maladie d'Alzheimer [19]. L'administration américaine vient de ce fait d'accepter le suvorexant pour la prise en charge de l'insomnie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée.
Dans l'ensemble, l'approche ciblée en antagonisant le système orexine semble particulièrement prometteuse. Les DORA ne font pas l'objet d'interactions médicamenteuses à l'inverse des molécules ciblant le GABA-A, en particulier avec l'alcool, et il n'y a aucune preuve de déficience cognitive ou de potentiel de dépendance. Du fait de leurs multiples fonctions, outre l'insomnie, les DORA pourraient aussi agir sur l'anxiété, la dépression, la douleur, la cognition, les troubles du métabolisme et du comportement alimentaire, et l'addiction.

Il existe encore d'autres perspectives médicamenteuses dans la prise en charge de l'insomnie, avec plusieurs programmes de développement de médicaments sur des cibles plus ou moins connues. La stimulation du système mélatonine semblait une cible prometteuse pour la prise en charge de l'insomnie. La mélatonine est disponible en vente libre aux États-Unis et dans d'autres pays, largement utilisé par les travailleurs postés ou pour traiter le décalage horaire. Toutefois que ce soit la mélatonine elle-même ou les agonistes des récepteurs de la mélatonine (ramelteon, tasimelteon), leur efficacité reste malheureusement faible dans l'insomnie primaire, quoique diminuant légèrement la latence d'endormissement et améliorant la qualité du sommeil [20]. Le tasimelteon a cependant montré son efficacité sur un trouble chronobiologique bien particulier, le rythme « non-24 heures » chez les patients aveugles [21]. La cible sérotonine, notamment avec les

antagonistes des récepteurs 5-HT2A ou agonistes inverses (volinansérine, éplivansérine) ou encore une combinaison des agonistes des récepteurs 5-HT1A, 5-HT2C et de la mélatonine (agomélatine) a été envisagée pour traiter l'insomnie et la dépression avec troubles du sommeil, avec des résultats incertains. L'histamine est une autre voie thérapeutique : certains antidépresseurs prescrits hors autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'insomnie contiennent des antihistaminiques (doxépine, mirtazapine) avec des effets intéressants bien que limités sur le sommeil [22].
Enfin, d'autres cibles sont potentiellement intéressantes, comme les récepteurs de l'hormone de concentration de mélanine (MCH) produite dans l'hypothalamus latéral, hormone qui régule aussi bien le sommeil lent que le sommeil paradoxal [23]. D'autres modulateurs des canaux calciques, des récepteurs adrénergiques alpha2, du système cannabinoïde sur les récepteurs CB1, ont été étudiés chez des patients insomniaques. À ce jour, bien que potentiellement prometteurs, il n'y a pas d'effets thérapeutiques démontrés avec ces différents mécanismes d'action et leur rapport bénéfice-risque reste encore très incertain.

Hypersomnolence

L'hypersomnolence se caractérise par une somnolence diurne excessive, une altération de la qualité de la veille et/ou une quantité excessive de sommeil de jour et/ou de nuit (on parle alors d'hypersomnie) sur les 24 heures [24]. La somnolence diurne peut conduire à la réalisation de siestes plus ou moins volontaires et plus ou moins longues, ce qui conduit à augmenter la quantité de sommeil diurne. À l'inverse, la somnolence ressentie peut ne pas s'accompagner de siestes si les circonstances ne sont pas favorables ou si le sujet lutte pour ne pas dormir. La somnolence diurne peut devenir un problème quand elle survient à des moments inappropriés : en réunion, à l'école, au volant, en pleine conversation, en mangeant, en marchant… Parfois un véritable handicap social, cette somnolence est largement banalisée : ni les sujets, ni l'entourage, ni même les professionnels de santé, qui devraient pourtant être à l'écoute, ne la prennent au sérieux, ou même ils la qualifient de paresse. Ce problème de somnolence dans la journée s'aggrave depuis quelques années et devient un véritable enjeu de santé publique en raison de ses conséquences : baisse de la vigilance, baisse des résultats scolaires et des performances professionnelles, et surtout la multiplication alarmante des accidents domestiques, du travail et sur la voie publique [25].
En France, la somnolence excessive est responsable de 10 à 20 % des accidents de la route et 1/3 des accidents mortels sur autoroute – c'est la principale cause de mortalité sur ce réseau. Provoquant une altération importante de la qualité de vie, parfois léthale, la somnolence diurne est un véritable fléau. Si la somnolence est régulièrement associée à un simple manque de sommeil ou à une humeur dépressive, elle peut aussi être le signe principal de maladies sévères et handicapantes, telles que les hypersomnolences centrales (ou neurologiques), dont les narcolepsies de type 1 (lié à une carence en orexine), de type 2, et l'hypersomnie idiopathique qui sont les causes de somnolence les plus sévères chez l'homme [26].

Prise en charge actuelle des hypersomnolences - Perspectives
La prise en charge de l'hypersomnolence doit être tout d'abord étiologique (en identifiant la ou les causes pour les traiter), comportementale (en améliorant l'hygiène de sommeil et de vie), puis médicamenteuse pour les formes sévères. Les traitements pharmacologiques reposent actuellement sur des stimulants comme le modafinil, le méthylphénidate, le pitolisant, les amphétamines, mais aussi le sodium oxybate [27]. Ils agissent sur des cibles diverses, en inhibant le transporteur de la dopamine, la recapture de l'histamine, de la noradrénaline ou en stimulant les récepteurs GABA-B. Ces traitements sont le plus souvent efficaces, permettant de diminuer la somnolence diurne, d'améliorer l'éveil, et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients. Il reste toutefois un besoin non satisfait, les patients rapportent le plus souvent une persistance de la somnolence et de la fatigue malgré l'adaptation des doses. Afin de répondre à ce manque, de nouveaux traitements de la somnolence ont été développés ces dernières années. Le pitolisant, premier de cette classe médicamenteuse, en inhibant la recapture de l'histamine en antagonisant les récepteurs H3, a montré son efficacité sur la somnolence diurne et les cataplexies chez les patients narcoleptiques [28]. Plus récemment le solriamfetol, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, a montré des effets marqués sur la somnolence diurne et l'éveil chez des patients somnolents narcoleptiques, et somnolents apnéiques traités au préalable par ventilation en pression positive [29,30]. L'efficacité reconnue du sodium oxybate sur les cataplexies et la somnolence diurne chez les patients narcoleptiques a aussi fait l'objet de développements récents. Sa bonne tolérance et son efficacité ont pu être récemment démontrés chez l'enfant narcoleptique [31]. Sa formulation en deux prises le soir et en milieu de nuit a conduit à mettre au point une forme à

libération prolongée (FT-218), dont l'étude est en cours actuellement. Enfin, son apport massif en chlorure de sodium au quotidien (1-1,5 g par jour selon la dose prescrite) a aussi fait envisager le développement d'une forme à faible teneur en sel (JZP-258, baisse de 92% de ClNa) dont les effets thérapeutiques ont été démontrés sur la somnolence et les cataplexies dans la narcolepsie chez l'adulte (données non publiées).
De nouveaux traitements innovants, les agonistes des récepteurs de l'orexine, sont à l'étude actuellement, permettant de stimuler la voie orexine déficiente dans la narcolepsie de type 1, mais aussi d'améliorer l'éveil plus efficacement dans les autres formes d'hypersomnolences centrales [32,33]. Ce développement s'est révélé bien plus difficile que celui des antagonistes de l'orexine, afin de trouver des molécules qui pénétrent dans le cerveau de façon adéquate avec une demi-vie assez longue. Les premiers résultats d'une phase I chez l'homme, un agoniste sélectif des récepteurs de l'orexine de type 2 (OX2R) en intraveineux - TAK-925 de Takeda Pharmaceutical, sont très encourageants en montrant une bonne tolérance et une efficacité sur l'éveil (via des échelles de somnolence et des tests de maintien de la veille) chez des patients atteints de narcolepsie de type 1, en comparaison à un placebo, ainsi que chez des adultes sains privés de sommeil (données non publiées). Plus récemment, le TAK-994, un agoniste sélectif de l'OX2R sous forme orale, semble s'être montré aussi efficace dans les modèles murins narcoleptiques. Ces résultats bien que préliminaires sont très prometteurs, ils donnent l'espoir d'améliorer à terme la qualité de vie des patients narcoleptiques en diminuant la somnolence diurne, les attaques de sommeil et les cataplexies. D'autres données préliminaires, chez des patients somnolents porteurs de taux normaux d'orexine, permettent aussi d'envisager son intérêt potentiel dans d'autres formes d'hypersomnolence, la narcolepsie de type 2 et l'hypersomnie idiopathique (résultats non publiés).

Conclusion

Les troubles du sommeil représentent un réel problème de santé publique, avec une morbi-mortalité élevée, une qualité de vie altérée et un coût sociétal majeur. Une prise en charge comportementale et médicamenteuse pour les formes sévères est nécessaire. De nouveaux psychotropes, plus efficaces, mieux tolérés, sont nécessaires avec nous l'espérons une autorisation de mise sur le marché et un remboursement adéquat afin de diminuer le fardeau lié à ces maladies.
Les découvertes récentes dans le traitement de l'insomnie et de l'hypersomnolence sont principalement liées au système orexine, avec respectivement les antagonistes et les agonistes des récepteurs de l'orexine. Ces premiers permettront de mieux traiter efficacement l'insomnie sans les effets secondaires des autres hypnotiques (fatigue, troubles cognitifs, somnolence, effets sur l'équilibre et interactions médicamenteuses). Les agonistes des récepteurs de l'orexine permettront de compenser le système défaillant dans la narcolepsie de type 1, d'améliorer le rapport bénéfice-risque de la prise en charge, non seulement chez les patients narcoleptiques orexine-déficients, mais aussi potentiellement dans les autres formes d'hypersomnolence centrale.

Références:

[1] American Academy of Sleep Medicine. International classifica-tion of sleep disorders. 3rd ed. ICSD-3 Illinois: Darien; 2014.
[2] American Psychiatric Association. The diagnostic and statisticalmanual of mental disorders. 5th ed. DSM-5 Arlington, VA: APA;2013
[3] Morin CM, Drake CL, Harvey AG, et al. Insomnia disorder. Nat Rev Dis Primers. 2015 ;1:15026.
[4] Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, et al. Poor sleep is associated with impaired cognitive function in older women: the study of osteoporotic fractures. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2006;61:405-410.
[5] Spira AP, Covinsky K, Rebok GW, Stone KL, Redline S, Yaffe K. Objectively measured sleep quality and nursing home placement in older women. Journal of the American Geriatrics Society 2012;60:1237-1243.
[6] Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. Sleep 2011;34:1103-1110.
[7] Mayer G, Jennum P, Riemann D, Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases--occurrence and management. Sleep medicine reviews 2011;15:369-378.
[8] Lopez R, Evangelista E, Barateau L, et al. French Language Online Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Disorder: A Randomized Controlled Trial. Front Neurol. 2019 ;10:1273.

[9] Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:307-349
[10] Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends in Neurosciences. 2001;24(12):726-31.
[11] De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(1):322-7.
[12] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet 2007;369:499—511.
[13] Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia A randomized clinical trial of suvorexant. Neurology. 2012;79(23):2265-74.
[14] Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2014;13(5):461-71.
[15] Murphy P, Moline M, Mayleben D, et al. Lemborexant, A Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) for the Treatment of Insomnia Disorder: Results From a Bayesian, Adaptive, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Clin Sleep Med. 2017 ;13(11):1289-1299
[16] Dauvilliers Y, Zammit G, Fietze I, et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. Ann Neurol. 2020 Jan 17. doi: 10.1002/ana.25680
[17] Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid-beta diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. Neurobiol Aging. 2014;35 Suppl 2:S29-34.
[18] Gabelle A, Jaussent I, Hirtz C, et al. Cerebrospinal fluid levels of orexin-A and histamine, and sleep profile within the Alzheimer process. Neurobiol Aging. 2017;53:59-66
[19] Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. Alzheimers Dement. 2020 15. doi: 10.1002/alz.12035
[20] Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. Lancet. 2015 Oct 31;386(10005):1754-64.
[21] Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. Lancet. 2009 Feb 7;373(9662):482-91.
[22] Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. Sleep Med Rev. 2013;17(4):263-72.
[23] Ferreira JGP, Bittencourt JC, Adamantidis A. Melanin-concentrating hormone and sleep. Curr Opin Neurobiol. 2017;44:152-8.
[24] Dauvilliers Y, Lopez R, Lecendreux M. French consensus. Hypersomnolence: Evaluation and diagnosis. Rev Neurol (Paris). 2017 Jan - Feb;173(1-2):19-24
[25] Pizza F, Jaussent I, Lopez R, et al. Car crashes and cen-tral disorders of hypersomnolence: a French study. PLoS One2015;10:e0129386.
[26] Barateau L, Lopez R, Franchi JA, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(2):13.
[27] Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. CNS Drugs. 2016;30(5):369-79
[28] Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2013;12(11):1068-75.
[29] Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. Ann Neurol. 2019 Mar;85(3):359-370
[30] Strollo PJ Jr, Hedner J, Collop N, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study.Chest. 2019;155(2):364-374.
[31] Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(7):483-494
[32] Barateau L, Liblau R, Peyron C, Dauvilliers Y. Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. CNS Drugs. 2017;31(10):821-834.

[33] Yukitake H, Fujimoto T, Ishikawa T, et al. TAK-925, an Orexin 2 receptor-selective agonist, shows robust wake-promoting effects in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2019;187:172794.

Liens d'intérêt :

Je déclare avoir participé à des interventions de type essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, et colloques pour les laboratoires UCB pharma, Bioprojet, Avadel, Idorsia, Theranexus, Takeda, et Jazz