

Défis dans le traitement de l'insomnie chronique

Symptôme ou maladie? L'accent doit être mis sur l'individu – et les comorbidités

L'insomnie, en particulier l'insomnie chronique, touche de nombreuses personnes en Suisse. L'anamnèse et le diagnostic sont complexes. Jusqu'à récemment, il y avait un déficit d'études sur les somnifères et de nouveaux médicaments innovants faisaient défaut. La situation va à présent changer. Les médecins de premier recours devraient se concentrer sur les comorbidités possibles et être disposés à traiter l'insomnie chronique de manière optimale, ce qui signifie qu'outre la thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie, ils devraient avoir rapidement recours en particulier à de nouvelles options thérapeutiques pour lesquelles il existe des données d'études solides et qui présentent des avantages par rapport aux anciens médicaments existants.

Artériosclérose,¹ infarctus du myocarde, dépression et fibromyalgie,² diabète sucré de type², maladies cardiovasculaires^{3,4} etc. Malgré ces comorbidités potentielles significatives, peu de choses ont été entreprises au cours des dernières décennies en matière de traitement de l'insomnie.

Le premier représentant des DORA en Europe – déjà autorisé par Swissmedic

Un nouveau principe actif, le daridorexant, sera à la disposition des médecins prescripteurs en Suisse à partir de l'été 2023: pour le traitement des adultes souffrant de troubles du sommeil dont les symptômes persistent depuis au moins trois mois et ont un impact considérable sur l'activité quotidienne (insomnie chronique). Le daridorexant est un double antagoniste des récepteurs de l'orexine (dual orexin receptor antagonist, DORA) et le premier représentant de cette classe de principes actifs en Europe. L'autorisation de l'EMA a été octroyée en mai 2022 et Swissmedic a autorisé l'utilisation du médicament en Suisse fin 2022.

Des résultats d'études indiquent qu'en cas d'insomnie chronique, les régions du cerveau qui favorisent l'éveil restent hyperactives la nuit (hyperarousal).^{5,6} Le neurotransmetteur orexine stimule cet éveil. Le daridorexant bloque l'action de l'orexine. Cela permet un sommeil plus stable, sans modifier les proportions des phases du sommeil.^{7,8}

Deux études de phase III avec 1 800 participants

L'efficacité et la sécurité du daridorexant ont été évaluées dans deux études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo (études 301 et 302).⁹ Dans l'étude 301, 930 participants ont reçu du daridorexant 50 mg (n = 310), du daridorexant

25 mg (n = 310) ou un placebo (n = 310). Les critères d'évaluation primaires comprenaient les changements mesurés par polysomnographie de la durée totale des phases d'éveil après l'endormissement (Wake After Sleep Onset, WASO) et de la latence d'endormissement (Latency to Persistent Sleep, LPS) aux Mois 1 et 3 par rapport au début de l'étude.⁹

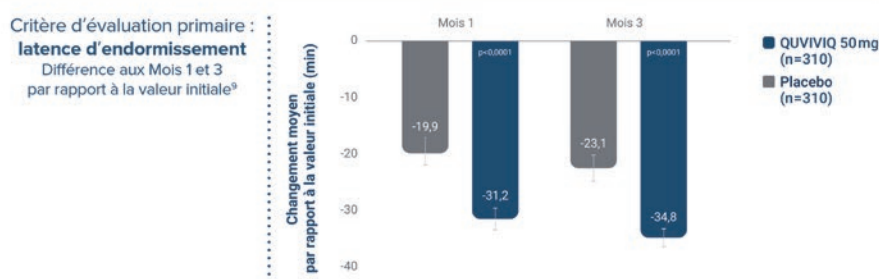


Fig. 1: Endormissement rapide (mesuré en laboratoire du sommeil)/adapté d'après Mignot et al.⁹

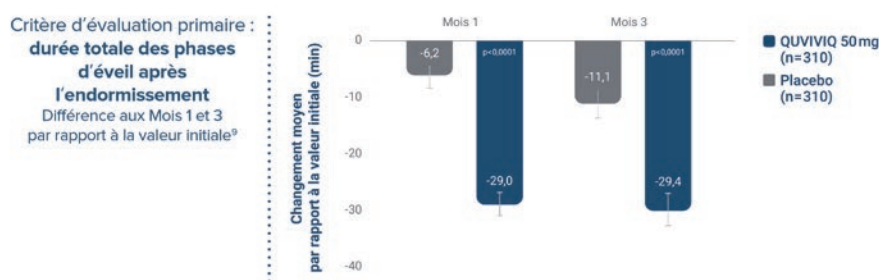


Fig. 2: Moins de temps d'éveil (mesuré en laboratoire du sommeil)/adapté d'après Mignot et al.⁹

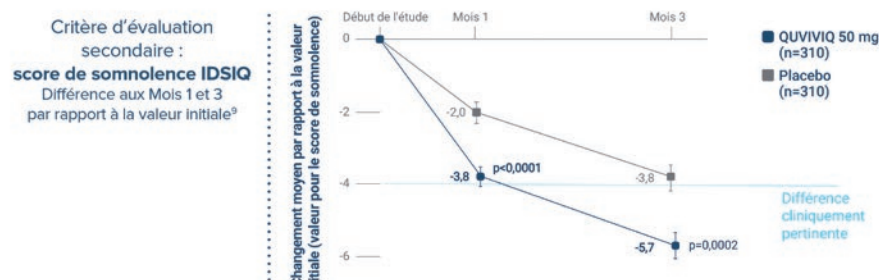


Fig. 3: Meilleures journées (rapportées par les patients) / adapté d'après Mignot et al.⁹
Les données présentées se réfèrent à l'échelle de symptômes de somnolence IDSQ.
IDSQ = Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire.

Les données des deux études pivots portant sur un total de plus de 1 800 participants ont montré pour QUVIVIQ® 50 mg9 que les patients s'endormaient environ 30 minutes plus rapidement,⁹ qu'ils passaient environ 30 minutes de moins en état d'éveil après l'endormissement⁹ et qu'ils dormaient environ une heure de plus par nuit au Mois 3 par rapport au début de l'étude.⁹

Les patients se sentaient moins fatigués, moins somnolents et plus énergiques pendant la journée aux Mois 1 et 3 par rapport au début de l'étude.⁹ QUVIVIQ® n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des chutes chez les personnes âgées par rapport au placebo.¹⁰ Des données cliniques sont disponibles pour un traitement continu sur une période allant jusqu'à 12 mois.¹⁰

Nouvelles possibilités pour une utilisation à plus long terme

Les patients n'ont pas montré de signes de dépendance physique lors de l'arrêt du médicament après 12 mois.⁵ Toutefois, la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée après trois mois et à intervalles réguliers par la suite.¹⁰ Le traitement peut être interrompu sans réduction de la dose.¹⁰

Des événements indésirables (EI) sont survenus à une fréquence comparable dans les groupes de traitement: 38% sous 50 et 25 mg de daridorexant et 34% sous placebo. La rhinopharyngite et les céphalées étaient les EI les plus fréquents dans tous les groupes.^{9,10}

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour, à prendre environ 30 minutes avant le coucher.¹⁰

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4, la dose recommandée selon l'information professionnelle est de 25 mg par nuit. Les contre-indications comprennent par exemple la narcolepsie et la prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.⁵

La directrice générale nationale d'Idorsia, Alice Huisman, se réjouit doublement de cette nouvelle: «Avec le daridorexant, nous mettons non seulement une nouvelle approche thérapeutique à la disposition des médecins, mais il s'agit également d'un véritable développement suisse.»

de Max Winiger



Littérature

Bibliographie complète, informations spécialisées succinctes et informations complémentaires via le code QR.

4 questions au: PD Dr méd. Marc Spielmanns

Quels sont aujourd'hui les plus grands défis dans le traitement des personnes souffrant d'insomnie chronique?

Marc Spielmanns: D'une part, l'insomnie chronique est souvent diagnostiquée beaucoup trop tard. Or, un diagnostic tardif complique considérablement le traitement. D'autre part, l'insomnie est trop souvent traitée avec des médicaments susceptibles d'entraîner une dépendance, ce qui complique considérablement le traitement par la suite, puisqu'en plus de l'insomnie, il faut alors également traiter une problématique de dépendance. La majorité des patients souffrant d'insomnie chronique sont traités au cabinet de médecine de famille.

Le traitement médicamenteux de l'insomnie doit être réfléchi, planifié et bien discuté avec le patient. Dans l'idéal, il ne devrait servir que de transition jusqu'à ce que les traitements non médicamenteux portent leurs fruits. Dans la prise en charge de l'insomnie chronique, la thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie (TCC-I) s'est avérée efficace et est également recommandée comme traitement de choix dans les lignes directrices actuelles. Mais malheureusement, en Suisse aussi, cette offre thérapeutique n'existe actuellement que dans quelques rares établissements. Compte tenu de la fréquence de l'insomnie, il reste encore une grande lacune à combler à ce niveau. Cependant, les patients doivent également être sensibilisés aux schémas comportementaux qui perturbent le sommeil, au sens d'une prévention de l'insomnie. Les patients réclament bien trop souvent la «solution rapide» évitable que représentent les médicaments. Les médicaments en vente libre représentent ici une autre source de danger.»

Le daridorexant bloque l'action de l'orexine, qui, selon les résultats de la recherche, favorise l'éveil. Quels sont les principaux avantages de cette approche thérapeutique?

Marc Spielmanns: «Avec les doubles antagonistes des récepteurs de l'orexine (DORA), nous disposons d'un nouveau principe actif dans le traitement de l'insomnie. Après le lemborexant et le suvorexant, le daridorexant est la troisième substance de cette classe à être commercialisée à l'échelle mondiale. Le système de l'orexine favorise et stabilise l'état d'éveil en transmettant plusieurs neurotransmetteurs stimulant l'éveil (histamine, acétylcholine, dopamine, sérotonine et nora-

dréline) de l'hypothalamus au cortex et aux noyaux. Cette classe de substances agit comme antagoniste des deux récepteurs de l'orexine (OX1R et OX2R) et favorise ainsi le sommeil en réduisant les stimuli d'éveil. Le daridorexant n'est certes pas dépourvu d'effets indésirables, mais les effets indésirables décrits dans les études sont gérables, avec en parallèle une bonne efficacité. L'utilisation à long terme, pendant jusqu'à un an, a également montré une bonne efficacité. Après l'arrêt du médicament, aucun symptôme de sevrage ni d'insomnie de rebond n'a été observé. Néanmoins, nous devons encore acquérir de l'expérience dans l'utilisation du daridorexant.»

La sécurité est un aspect central des traitements de l'insomnie chronique.

Comment évaluez-vous le daridorexant à cet égard?

Marc Spielmanns: «Bien entendu, les mises en garde habituelles concernant les médicaments sédatifs s'appliquent et doivent également être prises en compte pour le daridorexant. Néanmoins, dans les études existantes, le daridorexant s'est avéré être une substance sûre avec un profil d'effets indésirables équivalent à celui du placebo. Le daridorexant a été bien toléré et s'est avéré sûr dans le traitement des adultes, y compris dans le sous-groupe des patients âgés de >65 ans. Il est en outre intéressant de noter que les patients sous daridorexant n'ont pas seulement montré une amélioration de la qualité subjective et objective du sommeil, mais qu'ils se sentaient également moins somnolents pendant la journée.»

Dans les données d'études, il apparaît que l'effet placebo est substantiel. Pourquoi est-ce le cas?

Marc Spielmanns: «C'est une observation intéressante et elle est probablement spécifique aux études. Il faut savoir que ces études avaient des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts et que l'insomnie devait être prouvée non seulement subjectivement mais aussi par des paramètres objectivables de l'examen en laboratoire du sommeil (polysomnographie). Les patients ont donc bénéficié d'un suivi intensif et leurs troubles ont été évalués avec précision. Ce sentiment de sécurité et d'être bien pris en charge a peut-être eu une plus grande influence ici.



PD Dr méd. Marc Spielmanns

Médecin-chef de la réadaptation pulmonaire à la clinique de Wald et Davos, directeur du centre de médecine du sommeil de l'Oberland zurichois, GZO Wetzikon