

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Narcolepsie, hypersomnie idiopathique :
physiopathologie et traitements**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 24 juin 2016

par

LESAGE Mathilde

née le 05/01/93, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BUXERAUD Jacques Directeur et Président de thèse

Mme le Docteur FAGNERE Catherine, Maître de Conférences.....Co-directeur de thèse

Mme le Docteur BLET Aurélie, Pharmacien Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Narcolepsie, hypersomnie idiopathique :
physiopathologie et traitements**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 24 juin 2016

par

LESAGE Mathilde

née le 05/01/93, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BUXERAUD Jacques Directeur et Président de thèse

Mme le Docteur FAGNERE Catherine, Maître de Conférences.....Co-directeur de thèse

Mme le Docteur BLET Aurélie..... Juge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

| | |
|---------------------------|---|
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| DESMOULIERE Alexis | PHYSIOLOGIE |
| DUROUX Jean-Luc | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| LIAGRE Bertrand | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MAMBU Lengo | PHARMACOGNOSIE |
| ROUSSEAU Annick | BIOSTATISTIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACOTECHNIE |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

| | |
|-------------------------|----------------------------------|
| MOESCH Christian | HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT |
| PICARD Nicolas | PHARMACOLOGIE |
| ROGEZ Sylvie | BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE |

SAINT-MARCOUX Franck

TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

GRIMAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU
MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

| | |
|--------------------------|--|
| MERCIER Aurélien | PARASITOLOGIE |
| MILLOT Marion | PHARMACOGNOSIE |
| MOREAU Jeanne | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE |
| PASCAUD Patricia | PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES |
| POUGET Christelle | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| TROUILLAS Patrick | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| VIGNOLES Philippe | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

| | |
|--------------------------|---------|
| ROUMIEUX Gwenhaël | ANGLAIS |
|--------------------------|---------|

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

| | |
|--|---|
| CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) | BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE |
| FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) | CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE |

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.

Je souhaitais vous remercier de m'avoir accordé l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury. Votre enseignement tout au long de mon cursus m'a donné le goût d'en apprendre toujours davantage et l'envie de vouloir être toujours plus compétente dans le domaine du médicament afin d'accompagner au mieux mes patients dans l'exercice de mon métier.

A Madame le Docteur Catherine FAGNERE.

Je voulais vous remercier pour m'avoir patiemment orientée et soutenue tout au long du cheminement jusqu'à cette thèse.

A Madame le Docteur BLET Aurélie.

Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury !

A tous mes proches, amis, famille.

Votre présence et votre soutien m'ont permis de grandir, d'affirmer mes choix et de traverser sereinement ces années d'études. Merci d'avoir fait partie de cette aventure !

Table des matières

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations..... | 12 |
| Introduction..... | 13 |
| <u>PARTIE I : Cycle Veille/sommeil et hypersomnie</u> | 14 |
| I. Cycle veille/sommeil | 14 |
| 1. <u>Le sommeil</u> | 14 |
| 1.1. Définition..... | 14 |
| 1.2. Régulation..... | 14 |
| 1.3. Somnolence..... | 15 |
| 1.4. Sommeil lent..... | 15 |
| 1.4.1. Stade 1..... | 15 |
| 1.4.2. Stade 2..... | 15 |
| 1.4.3. Stade 3 et 4..... | 15 |
| 1.5. Sommeil paradoxal..... | 15 |
| 1.6. Mécanisme..... | 16 |
| 1.6.1. Sommeil lent..... | 16 |
| 1.6.2. Sommeil paradoxal..... | 16 |
| 1.7. Hypersomnies | 16 |
| 2. <u>Réseau de l'éveil</u> | 17 |
| II. Moyens d'exploration vigilance et sommeil | 17 |
| 1. <u>Evaluation du sommeil</u> | 18 |
| 1.1. Polysomnographie..... | 18 |
| 1.1.1. Principe..... | 18 |
| 1.1.2. En pratique..... | 19 |
| 1.2. Actimétrie..... | 20 |
| 1.3. Agenda du sommeil..... | 20 |
| 2. <u>Evaluation vigilance</u> | 21 |
| 2.1. Tests..... | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.1. Test de maintien de l'éveil..... | 21 |
| 2.1.2. Test itératif de latence d'endormissement..... | 21 |
| 2.2. Echelles..... | 21 |
| 2.2.1. Echelle de Karolinska..... | 21 |
| 2.2.2. Echelle d'Epworth..... | 22 |
| III. Narcolepsie et Hypersomnie idiopathique..... | 22 |
| 1. <u>Narcolepsie</u> | 22 |
| 1.1. Définition..... | 22 |
| 1.2. Symptômes..... | 23 |
| 1.2.1. Narcolepsie sans cataplexie..... | 23 |
| 1.2.1.1. Somnolence diurne..... | 23 |
| 1.2.1.2. Hallucinations..... | 23 |
| 1.2.1.3. Paralysie du sommeil..... | 24 |
| 1.2.1.4. Sommeil perturbé..... | 24 |
| 1.2.1.5. Tendance à l'obésité..... | 25 |
| 1.2.2. Narcolepsie-cataplexie..... | 25 |
| 1.2.2.1. Cataplexie..... | 25 |
| 1.2.2.2. Autres..... | 26 |
| 1.3. Déclenchement et évolution..... | 26 |
| 1.4. Une origine mal connue..... | 27 |
| 1.4.1. Rôle de l'hypocrétine..... | 27 |
| 1.4.2. Hypothèses sur aspects génétique et auto-immun..... | 28 |
| 1.4.2.1. Système HLA..... | 28 |
| 1.4.2.2. Polymorphisme du TCR alpha..... | 29 |
| 1.4.2.3. Anticorps anti-Tribbles 2..... | 29 |
| 1.4.2.4. Autres..... | 29 |
| 1.5. Diagnostic..... | 30 |
| 1.5.1. Diagnostic selon classification internationale des troubles du sommeil..... | 30 |
| 1.5.2. Autres méthodes..... | 31 |
| 1.5.2.1. Typage HLA II..... | 31 |
| 1.5.2.2. Dosage de l'hypocrétine..... | 31 |

| | |
|--|----|
| 2. <u>Hypersomnie idiopathique</u> | 31 |
| 2.1. Définition..... | 31 |
| 2.2. Symptômes..... | 31 |
| 2.2.1. Hypersomnie avec allongement du temps de sommeil..... | 31 |
| 2.2.1.1. Somnolence diurne excessive..... | 31 |
| 2.2.1.2. Ivresse du sommeil..... | 32 |
| 2.2.1.3. Autres..... | 32 |
| 2.2.2. Hypersomnie sans allongement du temps de sommeil..... | 32 |
| 2.3. Physiopathologie..... | 32 |
| 2.4. Diagnostic..... | 33 |
| 2.5. Déclenchement et évolution..... | 33 |
| 3. <u>Impact de ces deux maladies</u> | 34 |
| 3.1. Chez l'enfant..... | 34 |
| 3.2. Chez l'adulte..... | 35 |
| 3.2.1. Conduite de véhicules..... | 35 |
| 3.2.2. Difficultés sociales..... | 35 |
| 3.2.3. Difficultés professionnelles..... | 35 |
| 3.2.4. Alimentation..... | 36 |
| 4. <u>Conclusion</u> | 36 |

PARTIE II : Traitements actuels.....37

I. Narcolepsie.....37

| | |
|--|----|
| 1. <u>Traitement de la somnolence diurne excessive</u> | 37 |
| 1.1. Cas cliniques..... | 37 |
| 1.1.1. Cas 1..... | 37 |
| 1.1.2. Cas 2..... | 37 |
| 1.2. Modafinil..... | 38 |
| 1.2.1. Historique..... | 38 |
| 1.2.2. Caractéristiques physico-chimiques..... | 38 |
| 1.2.3. Prescription..... | 39 |
| 1.2.4 Propriétés pharmacologiques..... | 39 |

| | |
|--|----|
| 1.1.4.1 Propriétés pharmacodynamiques..... | 42 |
| 1.1.4.2 Propriétés pharmacocinétiques..... | 42 |
| 1.2.5 Principaux effets indésirables..... | 43 |
| 1.2.5.1. Eruptions cutanées..... | 43 |
| 1.2.5.2. Effets psychiques..... | 43 |
| 1.2.5.3. Effets cardiovasculaires..... | 43 |
| 1.1.5.4. Céphalées..... | 43 |
| 1.2.6. Interactions médicamenteuses..... | 43 |
| 1.2.7. Efficacité..... | 44 |
| 1.3. Méthylphénidate..... | 44 |
| 1.3.1. Historique..... | 44 |
| 1.3.2. Caractéristiques physico-chimiques..... | 45 |
| 1.3.3. Prescription..... | 45 |
| 1.3.4. Propriétés pharmacologiques..... | 46 |
| 1.3.4.1. Propriétés pharmacodynamiques | 46 |
| 1.3.4.2. Propriétés pharmacocinétiques..... | 47 |
| 1.3.5. Contre-indications..... | 48 |
| 1.3.6. Surveillance..... | 48 |
| 2. <u>Traitement de la cataplexie</u> | 48 |
| 2.1. Cas cliniques..... | 48 |
| 2.1.1. Cas 1..... | 48 |
| 2.1.2. Cas 2..... | 49 |
| 2.2. Oxybate de sodium..... | 49 |
| 2.2.1. Historique..... | 49 |
| 2.2.2. Prescription..... | 49 |
| 2.2.3. Propriétés pharmacologiques..... | 50 |
| 2.2.3.1. Propriétés pharmacodynamiques..... | 50 |
| 2.2.3.2. Propriétés pharmacocinétiques..... | 51 |
| 2.1.4. Surveillance..... | 51 |
| 2.3. Antidépresseurs..... | 51 |
| 3. <u>Mesures comportementales</u> | 52 |

| | |
|---|----|
| II. Hypersomnie idiopathique | 53 |
| 1. <u>Traitement médicamenteux</u> | 53 |
| 1.1. Cas du modafinil..... | 53 |
| 1.2. Autres..... | 53 |
| 2. <u>Mesures comportementales</u> | 53 |
| III. Précautions | 54 |
| 1. <u>Suivi et évaluation de l'efficacité du traitement</u> | 54 |
| 2. <u>Grossesse</u> | 54 |
| 3. <u>Détournement et abus</u> | 54 |
| IV. Schéma thérapeutique | 56 |

PARTIE III. Perspectives de nouveaux traitements

| | |
|-------------------------------------|----|
| I. Médicaments en ATU | 58 |
| 1. <u>Définition</u> | 58 |
| 2. <u>ATU de cohorte</u> | 58 |
| 2.1. Pitolisant..... | 59 |
| 2.1.1. Mode d'action..... | 59 |
| 2.1.2. Utilisation..... | 59 |
| 2.1.3. Efficacité..... | 60 |
| 3. <u>ATU nominative</u> | 61 |
| 3.1. Mazindol..... | 61 |
| 3.1.1. Présentation..... | 61 |
| 3.1.2. Cas clinique..... | 62 |
| 3.1.3. Efficacité..... | 62 |
| 3.2. Dexamphétamine..... | 64 |
| 3.2. Fénétylline..... | 65 |
| II. Futurs traitements | 66 |
| 1. <u>Armodafinil</u> | 66 |
| 2. <u>Sélégiline</u> | 66 |
| 3. <u>Pémoline</u> | 67 |

| | |
|--|----|
| 4. <u>Réboxétine</u> | 68 |
| III. Pistes pour traiter la narcolepsie | 70 |
| 1. <u>Thérapie endocrine</u> | 70 |
| 2. <u>Régulation thermique</u> | 73 |
| 2.1. Température cutanée et propension au sommeil..... | 75 |
| 2.2. Température de la peau et sommeil nocturne..... | 75 |
| 2.3. Température et maintien de la vigilance..... | 75 |
| 3. <u>Thérapie par hypocréatine</u> | 76 |
| 3.1. Administration d'hypocréatine..... | 76 |
| 3.2. Thérapie génique et cellulaire..... | 76 |
| 4. <u>Immunothérapie</u> | 77 |
| 4.1. Principe..... | 77 |
| 4.2. Traitement par immunoglobulines..... | 77 |
| 4.3. Plasmaphérèse..... | 78 |
| | |
| Conclusion | 79 |
| Références bibliographiques | 80 |
| Table des annexes | 85 |
| Annexes | 86 |
| Table des figures | 91 |
| Table des tableaux | 92 |
| Serment de Galien | 93 |

Liste des abréviations

GABA : Acide γ -aminobutyrique

SP : Sommeil Paradoxal

ARN : Acide Ribonucléique

TCR : T Cell Receptor

HLA : Human Leukocyte Antigen

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

DRESS Syndrome : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

COMT : Cathécol-O-méthyltransferase

VMAT : Vesicular Monoamine Transporter

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ESS : Epworth Sleepiness Scale

SDE : Somnolence Diurne Excessive

ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

TRH : Thyroid Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

Introduction

« S'endormir n'importe où, n'importe quand », c'est généralement la vision de la narcolepsie que se fait le grand public. Néanmoins, ce phénomène d'accès irrésistible de sommeil n'est que la partie émergée de l'iceberg que constitue cette maladie. Et c'est la plus connue des hypersomnies qui constituent des maladies rares.

Comprendre et soigner la narcolepsie ainsi que les autres types de somnolence diurne excessive est encore actuellement un challenge à relever. Les nouvelles classifications permettent de distinguer de façon plus claire ces différentes pathologies.

Le traitement de la narcolepsie est assez bien défini, impliquant une pharmacothérapie à base de stimulants, d'oxybate de sodium ou encore d'antidépresseurs. La connaissance détaillée du profil pharmacologique de chaque composé est requise pour un usage optimal. Cependant le traitement pour les autres affections reste plus compliqué et moins codifié.

PARTIE I : Cycle veille/sommeil et hypersomnie

I. Cycle veille/sommeil

1. Le sommeil

1.1. Définition

Le sommeil est un état physiologique qui s'oppose à celui de la veille. On peut observer une perte de conscience temporaire du monde extérieur pendant cette période ainsi qu'une sensibilité aux stimuli extérieurs diminuée.

Le sommeil est indispensable à la vie, car il fournit à l'organisme l'occasion de se reposer tant au niveau physique qu'intellectuel mais c'est aussi la phase propice à certaines fonctions métaboliques et au développement cérébral. En conséquence, c'est un temps qui permet de restituer la vigilance lors de l'état de veille, de réguler la glycémie, de reconstituer les stocks énergétiques des cellules...

Il est structuré en un cycle à deux grandes phases qui se succèdent : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Nous enchaînons en moyenne quatre à cinq cycles d'environ quatre-vingt-dix minutes durant la nuit [1].

1.2. Régulation

Le cycle veille/sommeil est dirigé par deux grands systèmes : le système circadien et le système homéostatique.

Le fonctionnement de l'organisme est basé sur le système circadien qui s'assimile à une « horloge interne » qui règle le rythme du sommeil sur le circuit jour-nuit de 24h. Ce système est logé dans l'hypothalamus au niveau du noyau suprachiasmatique et régule le rythme de notre organisme grâce à une hormone : la mélatonine produite dans l'épiphyse (ou glande pinéale) et uniquement sécrétée la nuit. Notre horloge biologique va déterminer le début et la fin du sommeil.

Le système homéostatique, par l'intermédiaire de la pression du sommeil, contrôle les besoins journaliers du sommeil et de la somnolence diurne [2]. Il s'assimile à l'inclination à s'assoupir au cours du nyctémère en fonction du besoin de sommeil. Il régit la balance entre le besoin de dormir et le temps passé éveillé.

La régulation veille-sommeil résulterait d'une interaction permanente entre les systèmes d'éveil et les systèmes de sommeil, oscillant d'un côté à l'autre.

1.3. Somnolence

Stade intermédiaire entre la veille et le sommeil caractérisé par une tendance irrésistible à l'assoupissement si la personne n'est pas stimulée [3]. C'est ce qu'on appelle communément « l'envie de dormir », les paupières deviennent lourdes, avec sensation d'engourdissement général. Cet état physiologique se retrouve généralement après un repas copieux, le soir ou lors de fatigue intense. Les facteurs circadiens expliquent notre tendance à la somnolence post-prandiale en début d'après-midi.

1.4. Sommeil lent

1.4.1. Stade 1

Stade de transition et d'entrée dans le sommeil. De brusques contractions des membres inférieurs sont le signe annonciateur du relâchement musculaire. C'est une phase très courte, cependant le moindre stimulus peut nous ramener à un état d'éveil.

1.4.2. Stade 2

Il correspond au sommeil lent léger. On observe un ralentissement de l'activité cérébrale. La température corporelle et la fréquence cardiaque diminuent. Les stades 1 et 2 occupent un tiers de la durée du cycle.

1.4.3. Stade 3 et 4

On arrive au stade de sommeil lent profond. Le tonus musculaire est diminué mais encore présent, il devient difficile de réveiller le dormeur. Ce stade joue un rôle clé dans le développement et la restauration physique. Le début de nuit est caractérisé par la présence de ce sommeil lent profond. Le sommeil lent se mesure par un tracé d'électroencéphalogramme synchronisé qui correspond à une phase de ralentissement des fonctions nerveuses.

1.5. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal survient après le sommeil lent. Il se définit par un relâchement musculaire intégral, une activité électrique cérébrale très importante avec des mouvements oculaires rapides et une irrégularité cardiorespiratoire.

Durant l'éveil et le sommeil paradoxal, le système nerveux central est activé ce qui entraîne l'apparition d'un tracé désynchronisé de l'électroencéphalogramme et une activité intense des neurones d'où le nom donné à cette phase qui associe une activité corticale d'éveil et une relaxation musculaire complète.

Cette partie du cycle jouerait un rôle dans la mémorisation et l'oubli [4]. Une personne réveillée pendant cette phase sera généralement capable de se souvenir du contenu de son rêve. Cette phase de sommeil s'allonge au cours de la nuit.

Le sommeil paradoxal se termine par une phase de pré-réveil très courte, où une stimulation extérieure peut facilement tirer le dormeur de son sommeil. Si ce n'est pas le cas, il enchaîne un nouveau cycle.

1.6. Mécanisme

1.6.1. Sommeil lent

Le sommeil lent succède à l'éveil, qui est dû à l'activation de plusieurs ensembles de neurones qu'on appelle des systèmes d'éveil. Il semblerait que ce soit le noyau préoptique et ses neurones GABA (acide γ -aminobutyrique) qui induiraient le sommeil lent. Ces neurones induiraient le sommeil *via* une inhibition des systèmes d'éveil.

De plus, la production d'adénosine extracellulaire se concentrerait dans le cortex et le télencéphale basal et entraînerait une baisse d'activité des neurones cholinergiques dans celui-ci ainsi qu'une hausse de l'activité des neurones GABA dans le noyau préoptique. Ces deux phénomènes permettraient l'endormissement.

1.6.2. Sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal (SP) se met en place grâce à des neurones de type SP-on. En effet, lorsque nous sommes actifs, des neurones SP-off sont mis en jeu, leur activité diminue pendant le sommeil lent et s'arrête complètement avant l'entrée en sommeil paradoxal en levant l'inhibition sur les neurones SP-on et vice-versa.

1.7. Hypersomnies

L'excès de sommeil peut être physiologique à certains horaires et à certains âges. Il peut devenir anormal sous l'influence de facteurs environnementaux ou dû à une pathologie. L'origine des hypersomnies est donc multiple (*figure 1*). Elle peut être secondaire à la prise d'alcool, de psychotropes, de la baisse d'énergie accompagnant une dépression mais aussi de l'atteinte lésionnelle des structures cérébrales contrôlant la vigilance. Enfin, il existe un certain nombre de troubles comme la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique pour lesquels l'origine de l'excès de sommeil semble découler d'anomalies neurochimiques et génétiques et qui sont l'objet de recherche scientifique.

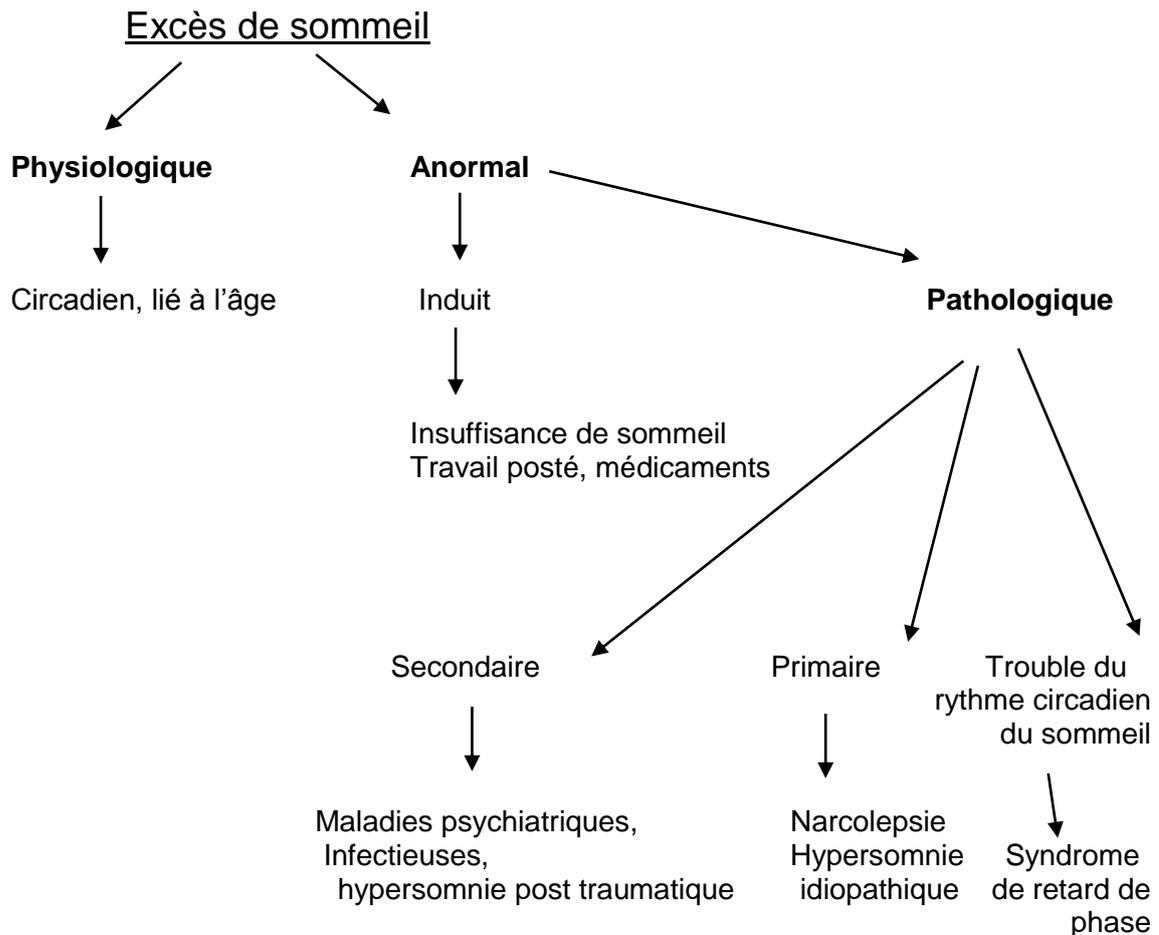


Figure 1 : Etiologie des hypersomnies

2. Réseau de l'éveil

Le réseau de l'éveil est un système complexe qui met en jeu de nombreux systèmes.

Les neurones histaminergiques sont situés dans l'hypothalamus postérieur au niveau du noyau tubero-mammillaire et ont de nombreuses projections. C'est l'un des systèmes d'éveil les plus importants. Leur activité est quasiment nulle pendant le sommeil.

On observe aussi dans l'hypothalamus postérieur des neurones à hypocréatine qui se projettent dans le cerveau vers les autres structures d'éveil et sécrètent des peptides. Leur action est stimulante et augmente la prise alimentaire.

La sérotonine est un messager chimique responsable de l'humeur, des comportements alimentaires et sa libération durant l'éveil serait une condition nécessaire à l'endormissement. Ces neurones se trouvent dans le raphé antérieur. La sérotonine permet de fabriquer la mélatonine.

La mélatonine se définit comme l'hormone centrale de régulation de notre rythme chronobiologique, sa sécrétion nocturne renseigne notre organisme sur la notion de photopériode, c'est-à-dire sur les variations cycliques du jour et de la nuit. En thérapeutique, sa prescription permet de résoudre les désagréments engendrés par une désynchronisation du rythme circadien.

Le réseau de l'éveil est également constitué des neurones glutamatergiques, noradrénergiques, dopaminergiques et cholinergiques qui se projettent également sur différentes structures.

Des études suggèrent que chacune de ces structures pourraient induire l'éveil dans des situations différentes. Par exemple, les neurones noradrénergiques seraient plus enclins à s'activer lors d'un stimulus nouveau et joueraient un rôle d'alerte [5].

Il n'existe donc pas une entité responsable du sommeil et de la veille mais bien un ensemble d'aires et de neuromédiateurs, ce qui démontre l'incroyable architecture du cerveau.

II. Moyens d'exploration de la vigilance et du sommeil

1. Evaluation du sommeil

1.1. Polysomnographie

1.1.1. Principe

La polysomnographie est un examen qui permet l'enregistrement simultané lors du sommeil :

- de l'électroencéphalogramme,
- des mouvements oculaires,
- de l'électromyogramme.

On peut aussi enregistrer d'autres paramètres comme la respiration, le rythme cardiaque ou la température.

Le dispositif de polysomnographie (*figure 2*) permet de visualiser grâce aux variables physiologiques recueillies la macrostructure du sommeil et ainsi les différents stades de sommeil.

L'électroencéphalogramme renseigne sur les différents types d'ondes caractéristiques de chaque stade et la fréquence d'oscillations (exemples : onde delta en sommeil lent profond, onde thêta en sommeil paradoxal).

L'électro-oculogramme permet d'identifier le stade 1 et ses mouvements oculaires lents et les mouvements rapides caractéristiques du sommeil paradoxal.

Enfin, l'électromyogramme évalue le tonus musculaire qui diminue progressivement jusqu'au sommeil paradoxal [6].

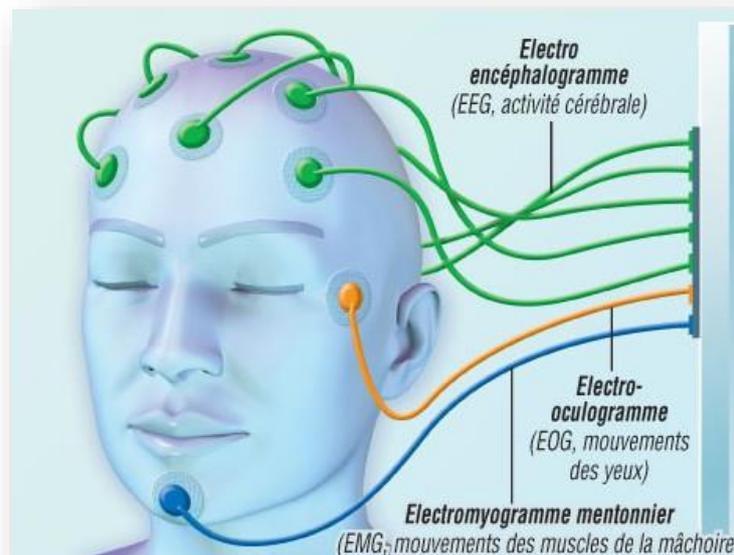


Figure 2 : Dispositif de polysomnographie [7]

1.1.2. En pratique

L'examen se pratique généralement à l'hôpital, le rendez-vous est souvent pris vers 19-20 heures. Il est préférable de ne pas consommer d'excitant ou d'alcool avant d'être pris en charge, cela fausserait les résultats. Il peut y avoir eu discussion précédemment sur la nécessité d'arrêter ou non certains traitements médicamenteux.

Le patient est installé dans une chambre au calme et se prépare à aller se coucher : il revêt un vêtement de nuit. Il s'est douché au préalable. Les hommes arborant une barbe d'un jour doivent se raser, les femmes doivent se démaquiller et l'application de crème est proscrite. Le respect de ces consignes assure ainsi une bonne adhérence des électrodes.

Il est recommandé d'amener un oreiller afin de se sentir un peu plus « comme à la maison » dans le but de reproduire au plus proche une nuit de sommeil normale bien que les capteurs et l'environnement inhabituel puissent être un facteur de stress.

Vient ensuite la mise en place des électrodes, leur disposition est importante pour pouvoir apprécier correctement les phases de sommeil. Le technicien hospitalier utilise une pâte abrasive de préparation de peau sur la tête du patient puis pose les électrodes à l'aide d'une colle biologique et les recouvre d'un filet de maintien.

Les électrodes sont placées à des endroits très précis : au niveau des angles externes des yeux pour l'électro-oculogramme, au niveau du menton pour l'électromyogramme (quelquefois aussi au niveau des jambes) et sur la tête à partir de points de repères dont les conduits auditifs extérieurs et le nasion. Les électrodes sont bien fixées ce qui permet au patient de pouvoir se mouvoir afin de lui apporter un peu de confort. Le patient est alors invité à rejoindre les bras de Morphée.

1.2. Actimétrie

L'actimétrie est une méthode simple et efficace qui permet de connaître les rythmes d'éveil et de sommeil sur de longues périodes (de quelques jours à trois semaines) et donc les horaires de lever et de coucher, les périodes de somnolence et la qualité de la nuit.

Cette technique repose sur le port en permanence (sauf sous l'eau) d'un actimètre (*figure 3*) : appareil de la taille d'une montre qui va détecter et enregistrer les mouvements et leur intensité grâce à un capteur et un microprocesseur.



Cet appareil se porte au niveau du poignet droit chez un gaucher et inversement (moins de mouvements parasites recensés). On l'associe souvent à la rédaction d'un agenda du sommeil [7].

Figure 3 : Actimètre (www.reseaumorphée.fr)

1.3. Agenda du sommeil

Bien qu'il ne soit pas d'une précision chirurgicale, l'agenda du sommeil est un outil simple et facile à mettre en œuvre et qui apporte de nombreuses informations sur l'architecture de notre sommeil. Les heures de coucher et de lever seront consignées à l'intérieur ainsi que les temps de sieste éventuels et les moments de la journée où la somnolence est ressentie. Enfin, on pourra estimer chaque jour sur une échelle analogique

la qualité du sommeil et de l'éveil. L'idéal est de tenir cet agenda au moins deux semaines consécutives.

2. Evaluation de la vigilance

2.1. Tests

2.1.1. Test de maintien de l'éveil

Ce test peut être effectué après une nuit d'enregistrement polysomnographique puisqu'il nécessite le même matériel d'enregistrement. Il permet d'observer la capacité d'un individu à rester éveillé dans la journée, dans une situation plutôt propice à l'endormissement. Quatre à six tests de quarante minutes sont répartis dans la journée, espacés de deux heures chacun, le premier se déroulant deux heures après le réveil de la nuit. Durant ces tests, le patient est assis confortablement dans un lit ou un fauteuil dans une pièce faiblement éclairée (veilleuse dans son dos) et va devoir résister à l'appel du sommeil (ceci impliquant qu'il n'ait recours à aucune activité : pas de lecture ni de mouvements réguliers). Si le sujet s'endort, on procède à son réveil pour limiter l'effet restaurateur du sommeil et ne pas fausser les tests suivants. Entre les tests le sujet doit vaquer à ses occupations et rester actif.

Pour les 20-40 ans une valeur normale de résistance est d'environ 19 minutes, 33 minutes au-delà de cette tranche d'âge [8].

Ce test présente une composante motivationnelle assez forte, cependant il révèle tout de même les personnes ne pouvant résister à la somnolence diurne.

2.1.2. Test itératif de latence d'endormissement

Examen consécutif à une nuit de polysomnographie, découpé en cinq tests de vingt minutes dans la journée. Il permet de mesurer la rapidité d'endormissement. Le patient est couché dans l'obscurité et doit se laisser aller. Si le sujet s'endort, on le réveille après quinze minutes. Il est important que le patient ait effectué des nuits complètes et réparatrices les jours précédant l'examen. Un temps d'endormissement inférieur à huit minutes caractérise une somnolence pathologique.

2.2. Echelles

2.2.1. Echelle de Karolinska

L'échelle de Karolinska va permettre au patient d'évaluer subjectivement son état de vigilance à un moment T de la journée. Cette échelle est basée sur neuf points avec cinq états décrits qui vont de 1 : « très éveillé » à 9 : « très somnolent luttant contre le sommeil » et quatre stades intermédiaires entre ces états non décrits verbalement.

2.2.2. Echelle d'Epworth

Elle sert d'auto-appréciation sur la capacité de s'endormir dans huit situations plutôt passive de la vie courante (regarder la télévision, être coincé dans les bouchons ...) [9]. Pour chaque item, quatre réponses possibles qui vont de 0 : « Il ne m'arrive jamais de somnoler: aucune chance » à 3 : « c'est systématique. Je somnolerais à chaque fois : forte chance ».

Ces échelles, corrélées à l'interrogatoire du patient permettent d'entrevoir l'ampleur du trouble.

III. Narcolepsie et hypersomnie idiopathique

1. Narcolepsie

1.1. Définition

C'est un trouble rare de l'éveil qui touche en France 0,026 % de la population.

La narcolepsie est une maladie neurologique se définissant par une augmentation de la somnolence diurne avec des accès de sommeil irrésistibles et brefs. Il existe des degrés variables de gravité de la maladie. Ainsi une majorité de personnes touchées subissent un deuxième symptôme majeur qui est la cataplexie.

La narcolepsie est également dénommée maladie de Gélinau en référence au médecin qui, en 1880 décrit pour la première fois cette pathologie. En effet il observa sur la personne d'un tonnelier des attaques de sommeil qui arrive au cours d'un repas, d'une discussion. Ces attaques de sommeil sont « précédées d'une pesanteur profonde, d'un poids lourd sur son front et au fond des yeux. Ses paupières se ferment à demi, puis tout à fait, ses pensées se voilent et il dort ». Il note aussi sur le personnage, après des éclats de rire, une « faiblesse soudaine des jambes qui se dérobent sous lui » [10]. Il définit alors bien les grandes caractéristiques de la maladie.

L'origine de cette forme d'hypersomnie n'est pas encore totalement élucidée, probablement une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

1.2. Symptômes

1.2.1. Narcolepsie sans cataplexie

1.2.1.1. Somnolence diurne

La somnolence diurne excessive est l'un des premiers symptômes qui apparaît. C'est le handicap généré qui pousse généralement à prendre un rendez-vous médical. Elle est accompagnée d'accès de sommeil irrésistibles, incontrôlables, qui peuvent se répéter plusieurs fois par jour, de durée courte, moins d'une heure, en général dix à vingt minutes. Ce sommeil est réparateur et rétablit un niveau d'éveil normal pendant quelques heures.

La somnolence peut être plus ou moins permanente, se manifester par des troubles de l'attention. Elle apparaît plutôt lors de situations passives comme le fait de lire un livre ou d'assister à un cours. Le malade peut rester éveillé s'il fournit un effort important de lutte. Cependant il est très difficile de résister au quotidien. Dans ces moments-là, rester éveillé demande alors un effort de tous les instants.

Les accès de sommeil irrésistibles, eux, peuvent se déclencher à tout moment, même en pleine activité : au beau milieu d'une discussion ou en plein repas par exemple.

La somnolence peut être corrélée à un automatisme moteur : paroles en dehors d'une conversation, continuer à écrire...L'individu réalise des actions sans en avoir conscience et sans y réfléchir.

1.2.1.2. Hallucinations

Ces hallucinations se produisent en général soit à l'endormissement, elles sont hypnagogiques, soit au réveil et qualifiées d'hallucinations hypnopompiques. Ce sont des expériences sensibles qui semblent très réelles. Elles touchent nos différents sens. L'impression de passage ou de présence d'un être humain, d'un animal ou de formes fantomatiques est assez récurrente. Ces hallucinations peuvent être aussi auditives ou kinesthésiques : sensation de déplacement, de toucher, de chaleur. Ce symptôme est assez mal vécu par les patients puisque pour eux il est assez difficile de les dissocier de la réalité. En effet, si nous nous rassurons de nos cauchemars, en constatant que ceux-ci ne sont que dérivés oniriques, le narcoleptique à lui l'impression d'être parfaitement conscient ! Ces hallucinations peuvent donc être source d'un véritable sentiment d'inquiétude qui peut amener à redouter le moment d'aller se coucher.

Quelques exemples vécus d'hallucinations : « j'entendais frapper à la porte sans que personne d'autre n'entende ce bruit, je voyais et sentais des fourmis marcher sur mes jambes,

d'autres me terrifiaient : des gens se transformaient quelquefois en cadavre sous mes yeux » [11].

Ce phénomène touche 60 % des personnes présentant une narcolepsie avec cataplexie, contre à peine 30 % des patients souffrant de narcolepsie simple [12].

1.2.1.3. Paralyse du sommeil

La paralysie du sommeil se traduit par une incapacité transitoire de se mouvoir ou de parler pendant la transition entre l'éveil et le sommeil. Le contrôle musculaire revient généralement en quelques minutes. Cette impossibilité de pouvoir effectuer des mouvements volontaires est une expérience traumatisante puisque cet épisode est souvent accompagné de crises d'angoisse avec l'impression d'étouffer pour le malade qui est bien conscient. Mis à part le retentissement psychologique la paralysie du sommeil est totalement bénigne, elle va souvent de pair avec les hallucinations.

Cependant, les narcoleptiques ne sont pas les seuls à expérimenter cette manifestation, cela peut arriver à des personnes sans pathologie particulière. En effet, on estime qu'un quart de la population aurait vécu une paralysie du sommeil isolée au moins une fois au cours de sa vie. Cela est dû à un réveil à partir du sommeil paradoxal, le sujet est réveillé mais l'atonie musculaire caractéristique de ce moment du sommeil perdure.

C'est ainsi que des enregistrements de sommeil ont montré qu'environ quarante pour cent des narcoleptiques ont la capacité de s'endormir directement en sommeil paradoxal.

Il est très important de bien expliquer ces phénomènes au patient afin de dédramatiser ces événements et de les rendre plus tolérable. Des techniques comportementales visant à toucher ou parler à celui qui subit cette paralysie pourrait l'aider à y mettre fin. Ce symptôme s'apparente un peu à la cataplexie.

1.2.1.4. Sommeil perturbé

Cela peut paraître paradoxal, mais le narcoleptique présente un sommeil de nuit perturbé, fragmenté, avec de fréquents réveils nocturnes malgré un endormissement rapide.

Les mouvements périodiques de jambes sont assez fréquents. On recense également des parasomnies associées. Ce sont des événements physiques ou des expériences indésirables qui se produisent à l'endormissement, pendant le sommeil ou lors d'éveils partiels. En l'occurrence, il existe des phénomènes comme la somniloquie (parler lors du sommeil), les cauchemars ou encore les troubles du comportement en sommeil paradoxal. Ces derniers se manifestent par des troubles moteurs, il n'y a plus l'atonie des muscles ce qui peut aboutir à des comportements violents anormaux lors du sommeil paradoxal [13].

Certains scientifiques émettent l'idée que les sujets qui passent très rapidement au sommeil paradoxal présenteraient un déficit en sommeil profond réparateur. Les sujets ont souvent peu conscience de leurs dyssomnies.

1.2.1.5. Prise de poids

Des études comparant des narcoleptiques et des individus témoins ont montré que les patients malades testés possèdent généralement un indice de masse corporelle plus important et un métabolisme basal diminué. Cela signifie que la dépense énergétique journalière au repos est plus faible pour un narcoleptique.

Cependant la prise de poids reste très variable et fonction de chacun. Elle est plus marquée chez l'enfant et coïncide vraisemblablement avec le début de la maladie.

Différents facteurs pourraient être incriminés dans cette prise de poids notamment la somnolence qui perturbe la journée avec des difficultés à faire du sport.

Une autre possibilité serait la diminution de la sécrétion d'hypocrétine dans le cerveau qui aurait un rôle important dans la régulation des comportements et donc dans celui de la prise alimentaire. Certains patients présentent en effet des problèmes de grignotage compulsif.

La dernière hypothèse indiquerait que deux hormones seraient impactées : la leptine, produite par les adipocytes, agit au niveau de l'hypothalamus, elle réduit la prise alimentaire et stimule la dépense énergétique, et la ghréline sécrétée par l'estomac qui favorise la production de graisse. Les problèmes de sommeil dérègleraient leur synthèse [14].

Cet aspect de la maladie reste encore peu exploré.

1.2.2 Narcolepsie-cataplexie

1.2.2.1. Cataplexie

La cataplexie est pathognomique de la maladie, c'est-à-dire qu'elle n'est retrouvée dans nulle autre pathologie. Elle consiste en une violente chute du tonus musculaire sous l'influence d'une émotion (plutôt déclenchée par sentiment positif). Ainsi, un éclat de rire ou bien la surprise peuvent être un élément déclencheur. Les cataplexies peuvent toucher l'ensemble des muscles striés ou peuvent être partielles : à partir de la nuque, seulement le visage (incapacité à articuler les mots) ou bien des membres inférieurs. Dans leurs formes mineures, elles peuvent donner lieu simplement à un déverrouillage des genoux, à une sensation de faiblesse dans les jambes ou amener à faire lâcher un objet. Elles peuvent accompagner les accès de sommeil. Dans tous les cas le patient est pleinement conscient. Un épisode dure au

plus quelques minutes, la fréquence de survenue est très variable, d'un seul au cours de l'existence à plusieurs par jour.

L'état de mal cataplectique peut apparaître lors d'un arrêt brutal d'un traitement anticataplectique, et se caractérise par des crises rapprochées et de durée assez longue.

Il est important de savoir différencier une cataplexie, d'un malaise, d'une crise d'épilepsie ou d'un accident ischémique : l'individu est immobile et présente une tétraplégie flasque transitoire avec une abolition du réflexe ostéo-tendineux.

De par leur caractère imprévu, les cataplexies peuvent être dangereuses dans certaines situations : elles engendrent des traumatismes en cas de chute, mais aussi des fausses routes alimentaires ou bien encore la noyade si la personne se trouve dans l'eau [15].

Les patients doivent apprendre à gérer leurs émotions, par exemple *via* la sophrologie et éviter si possible les situations à risque.

1.2.2.2. Autres

Mis à part la cataplexie, les patients atteints de narcolepsie-cataplexie éprouvent aussi les autres symptômes vus précédemment. La narcolepsie sans cataplexie est cinq à dix fois moins fréquente que la forme associée. Une hypothèse envisagée de la narcolepsie-cataplexie serait un défaut de contrôle des limites des différents états de vigilance.

1.3. Déclenchement et évolution

La maladie se déclare entre l'enfance et la cinquantaine avec deux pics : l'un à quinze ans et le deuxième à trente-cinq ans, avec une légère prédominance chez les garçons. Il s'avère que les formes débutant dans l'enfance sont souvent sévères. Le diagnostic est majoritairement posé bien après le début de la maladie soit par méconnaissance de celle-ci soit en cas de forme légère inconstante plus difficilement repérable. La somnolence est le premier signe à apparaître, la cataplexie si elle est associée peut se déclencher jusqu'à huit ans plus tard. La paralysie du sommeil et les hallucinations peuvent se développer entre temps. Il faut noter aussi que plus les problèmes de somnolence diurne commencent tardivement, plus la cataplexie arrive rapidement.

Si la somnolence et les attaques de sommeil persistent tout le long de l'existence, ces manifestations paraissent moins sévères avec les années. En revanche les cataplexies ont tendance à s'espacer dans le temps de même que les hallucinations et les paralysies. Seul bémol, le sommeil de nuit qui va en se détériorant.

Des facteurs environnementaux pourraient, chez un individu prédisposé, favoriser le développement de la maladie. Des évènements comme une infection, un stress psychique, une modification radicale du rythme veille-sommeil sont soupçonnés [16].

De plus, une recrudescence de cas de narcolepsie a été observée après la vaccination pour protéger la population contre le virus H1N1, notamment par Pandemrix®. Soixante et un cas ont été recensés en France dont quarante enfants avec une moyenne d'apparition de la maladie après 4,7 mois chez l'adulte et 3,7 chez l'enfant. Les autorités ont conclu qu'il existait bien une association entre ces deux éléments avec un risque chez l'enfant et l'adulte jeune. Cependant les connaissances actuelles ne permettent pas d'établir formellement de relation de causalité entre la vaccination contre la grippe A (H1N1) et la survenue de narcolepsie. D'autres causes (génétiques et environnementales) ne peuvent en effet être écartées. Une des hypothèses élaborées serait celle d'une activation du système immunitaire par mimétisme moléculaire amenant à la destruction de certains neurones notamment ceux producteurs d'hypocrétine [17].

1.4. Une origine mal connue

1.4.1. Rôle de l'hypocrétine

Le terme global « hypocrétine » désigne un ensemble de deux neurotransmetteurs : l'hypocrétine 1 et 2 aussi appelées dans la littérature orexine A et B. Ces deux peptides disposent chacun d'un récepteur propre couplé aux protéines G. Les récepteurs-1 reconnaissent seulement l'hypocrétine-1 contrairement aux récepteurs-2 qui ont une affinité pour les deux types d'hypocrétine. Les neurones à hypocrétine sont logés dans l'hypothalamus et se projettent dans de nombreuses aires du cerveau. L'étude de modèles animaux a corrélié la décharge de ce neurotransmetteur avec le comportement de veille active. A contrario, durant le sommeil lent et le sommeil paradoxal, l'activité de ces neurones est quasiment inexistante.

La grande majorité des patients présentant une narcolepsie-cataplexie possèdent un taux significativement bas d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien. Associé à cela des observations montrent également une disparition de l'ordre de quatre-vingt-dix pour cent de l'expression de l'ARN messager du précurseur de l'hypocrétine. Enfin, l'absence conjointe de protéines coexprimées dans une majorité des neurones à hypocrétine a été constatée ce qui pourrait évoquer un mécanisme de mort neuronal ciblé. Or, chez les patients présentant une narcolepsie simple, seul 10 % présentent cette baisse caractéristique du taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien.

Une étude post-mortem menée sur quelques hypothalamus humains a été très enrichissante. Le résultat est le suivant : le nombre d'axones à hypocrépine retrouvé dans l'hypothalamus antérieur est normal chez les patients narcoleptiques sans cataplexie. Cependant il apparaît une déplétion de ces neurones dans l'hypothalamus postérieur associé à une hausse de la gliose dans cette région chez le patient malade sans cataplexie. Cette découverte suggère qu'une perte localisée de neurones à hypocrépine pourrait être la cause de la narcolepsie sans cataplexie [18]. En effet, des expérimentations sur des animaux ont révélées que le taux d'hypocrépine peut être normal même avec une perte substantielle de neurones. D'autres cas auront besoin d'être étudiés afin d'affirmer ou non cette hypothèse.

1.4.2. Hypothèse sur l'aspect génétique et auto-immun

1.4.2.1. Système HLA

Il existe quelques cas familiaux de narcolepsie, 8 à 10 % des patients atteints de narcolepsie-cataplexie ont un proche également touché. Ainsi, un apparenté au premier degré dans ces familles détient un risque quarante fois supérieur à la population générale d'être malade. La narcolepsie reste cependant d'abord une maladie sporadique mais qui est associée à des facteurs de susceptibilité génétique importants [19].

Depuis trente ans, on connaît l'association entre la narcolepsie-cataplexie et HLA-DR2. Le système HLA (Human Leukocyte Antigen) est un ensemble de groupe d'antigènes tissulaires constituant le facteur majeur de l'histocompatibilité [20]. Le système HLA est constitué d'une série de gènes intimement liés qui codent pour des protéines membranaires qui fixent et présentent les peptides antigéniques aux récepteurs des lymphocytes T. La région qui code pour ce système se situe sur le bras court du chromosome six. Ce bras court est divisé en trois parties. Dans la région de classe II, il y a trois paires de gènes : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR [21]. Via des techniques sérologiques et des analyses moléculaires, il a été révélé qu'un allèle est clairement impliqué : le typage HLA-DQB1*0602 est porté par près de 92 % des patients caucasiens présentant une narcolepsie-cataplexie. Cela étant il s'est avéré qu'également 25 % de la population générale est porteuse de ce typage.

Les scientifiques pensent que les maladies associées aux allotypes HLA favorisent une brèche dans le système périphérique immunitaire car elles facilitent la présentation d'auto-peptides spécifiques aux cellules T autoréactives. Ces maladies pourraient aussi influencer le répertoire des récepteurs TCR (T Cell Receptor) qui est généré pendant le développement des lymphocytes T dans le thymus. Ou bien encore l'auto-immunité serait promue par des niveaux inappropriés d'expression de HLA dans les tissus.

Toutefois, les cas familiaux de narcolepsie-cataplexie sont peu porteurs du typage HLA-DQB1*0602, ce qui suggère l'importance d'autres gènes.

Ces informations vont dans le sens de la théorie qui évoque l'implication de facteurs extérieurs qui pourraient affaiblir le fonctionnement des neurones à hypocretine chez le sujet prédisposé.

1.4.2.2. Polymorphisme du TCR alpha

Une étude comparant des individus narcoleptiques à typage HLA-DQB1*0602 positifs avec des témoins a également identifié une association entre la narcolepsie-cataplexie et le polymorphisme du locus TCR alpha, c'est-à-dire l'existence au sein d'une population de variations individuelles d'un caractère génétique [20].

Les TCR sont des récepteurs membranaires spécifiques des lymphocytes T, ils permettent à ceux-ci de distinguer les fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du HLA. Ce sont des hétéro-dimères composés de deux types de chaînes. La chaîne alpha fait partie du TCR des cellules T CD8+ qui reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du HLA de classe I et du TCR des CD4+ (reconnaissance des antigènes via le HLA de classe II) [21].

L'allèle codant pour le récepteur alpha des lymphocytes T pourrait entraîner une auto-immunité dirigée contre les neurones à hypocretine en influençant l'apparition de recombinaisons dans la région variable VJ2 [22].

1.4.2.3. Anticorps anti-Tribbles 2

Un antigène a été recensé chez les narcoleptiques avec cataplexie : Trib2. Il est surexprimé dans les neurones à hypocretine (mais présent aussi dans d'autres neurones). Cet autoantigène est présent aussi dans les uvéites auto-immunes. La présence d'un taux élevé d'anticorps pathogènes anti-Trib 2 a été mis en évidence et il est d'ailleurs d'autant plus détectable au début de l'évolution de la narcolepsie.

Il est toutefois nécessaire de nuancer car tous les patients ne possèdent pas de taux élevé de cet anticorps ce qui laisse supposer des mécanismes plus complexes qui mènent au développement de la maladie. Trib 2 ne serait donc pas forcément ni le plus spécifique ni le seul autoantigène responsable [23].

1.4.2.4. Autres

La recherche sur les possibles facteurs environnementaux déclencheurs de la maladie n'en est qu'à ses balbutiements. Des études ont mis en lumière le rôle des infections à streptocoque : des taux élevés d'anticorps anti-streptolysines-O ont été notés chez des

patients dans les trois ans suivant le début de la narcolepsie-cataplexie [19]. Ce taux se régularise au long cours.

Bien qu'il reste encore de nombreuses pistes à explorer, l'hypothèse de l'origine auto-immune entraînant une neuro-dégénérescence paraît la plus probable actuellement. Il est nécessaire d'ajouter à cela une prédisposition génétique manifeste et des facteurs extérieurs comme les infections streptococciques. Ce serait donc vraisemblablement un ensemble de paramètres qui agiraient comme déclencheur de la maladie.

1.5. Diagnostic

1.5.1. Diagnostic selon la classification internationale des troubles du sommeil

- A. Le patient se plaint de somnolence excessive ou de soudaine faiblesse musculaire
- B. Des endormissements journaliers récurrents se produisent presque tous les jours depuis au moins trois mois.
- C. Perte soudaine de tonus musculaire bilatéral associé à une émotion forte.
- D. Symptômes associés incluant : paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques, comportement automatique, sommeil perturbé.
- E. Examen polysomnographique qui montre un ou plusieurs des items suivants :
 - 1. endormissement en moins de dix minutes,
 - 2. atteinte du sommeil paradoxal en moins de vingt minutes,
 - 3. le test itératif de latence d'endormissement montre un temps d'assoupissement inférieur à cinq minutes,
 - 4. deux ou plus endormissements directement en sommeil paradoxal pendant le test itératif de latence d'endormissement.
- F. Typage HLA DQB1*062 positif.
- G. Pas de trouble mental ou médical qui pourrait expliquer les symptômes.
- H. D'autres troubles du sommeil présents mais qui ne sont pas la cause primaire des symptômes.

Les critères minimums pour être diagnostiqué sont les suivants : B + C pour une narcolepsie-cataplexie, ou bien A + D+ E + G pour une narcolepsie simple [24]. La narcolepsie peut être de forme légère à sévère.

1.5.2. Autres méthodes

1.5.2.1. Typage HLA

Rechercher uniquement le typage HLA-DQB1*0602 ne permet pas de poser un diagnostic, ce test étant spécifique mais non sensible, être positif augmente seulement la probabilité de maladie. Il est réalisé à partir d'une prise de sang et peut être intéressant quand les signes cliniques sont peu flagrants.

1.5.2.2. Dosage de l'hypocrétine

Doser le taux d'hypocrétine n'est pas un geste anodin puisqu'on analyse le liquide céphalo-rachidien, il faut donc pratiquer une ponction lombaire. Ce genre de dosage est plutôt réservé à des protocoles d'études. De plus, la baisse du taux d'hypocrétine est assez rare chez les patients ayant une narcolepsie sans cataplexie.

2. Hypersomnie idiopathique

2.1. Définition

L'hypersomnie idiopathique a été véritablement individualisée des autres hypersomnies depuis peu. C'est une hypersomnie primaire d'origine centrale. Sa prévalence est encore plus faible que la narcolepsie. C'est une pathologie qui affecte la veille et le sommeil. Depuis 2005, on définit deux formes de la maladie : celle avec longue durée de sommeil et celle sans. On retrouve bien entendu dans ces deux formes une somnolence diurne excessive. L'hypersomnie avec allongement du temps de sommeil est très caractéristique du fait de l'immense difficulté de réveil des patients. La forme sans allongement présente des similitudes avec la narcolepsie sans cataplexie et soulève encore des questionnements.

2.2. Symptômes

2.2.1. Hypersomnie idiopathique avec allongement du temps de sommeil

2.2.1.1. Somnolence diurne excessive

La somnolence diurne est plus ou moins présente selon les cas. Certains individus ressentent l'impression de ne jamais se sentir totalement réveillé. Cette somnolence permanente peut engendrer la production de comportements automatiques. Les patients subissent aussi des accès de sommeil, environ un à deux par jour. Ceux-ci sont plus progressifs, bien moins irrésistibles que dans la narcolepsie mais sont beaucoup plus long : jusqu'à plusieurs heures. Ils sont plutôt déclenchés lors d'activité favorisant l'assoupissement comme le fait de lire un livre ou de regarder la télévision et plutôt aux mêmes horaires. De plus

ces temps de sieste ne sont pas réparateurs car ils ne rétablissent pas l'état de vigilance normale. Les malades ont tout de même une vigilance qui paraît plus importante le soir.

2.2.1.2. Ivresse du sommeil

Dans cette forme de la maladie, le sujet s'endort pour des nuits de longue durée : dix à douze heures ou plus non interrompu, jusqu'à dix-sept heures chez un sujet présentant une forme majeure si on ne les réveille pas auparavant. Au réveil, il ne va pas avoir le sentiment de « sommeil récupérateur » alors qu'il a eu une nuit calme et de bonne qualité. Il va avoir de grandes difficultés à émerger, d'ailleurs l'aide et la stimulation par un proche est grandement utile en général. En effet le réveil est associé à un phénomène appelé « l'ivresse du sommeil » qui se définit par diverses manifestations : désorientation spatio-temporelle, lenteur de la parole et de la pensée, troubles transitoires de la mémoire antérograde et rétrograde. Les patients décrivent comme un sentiment d'ébriété avec une confusion, des maux de tête, lipothymies et hypotension orthostatique. Ils sont physiquement réveillés mais ont la tête embrumée, on pourrait comparer leur état à celui d'une personne restée debout toute la nuit. L'individu peut être quelquefois dans l'incapacité d'interagir avec les stimuli extérieurs pendant plus d'une heure.

L'examen polysomnographique montre simplement que les périodes de sommeil lent peuvent être un peu plus longues.

2.2.2.3. Autres

Par ailleurs, les patients peuvent aussi subir des hallucinations hypnagogiques et des paralysies du sommeil. La caractéristique de cette forme se trouve dans les difficultés de réveil et dans la sensation de fatigue permanente. Le sommeil occupe beaucoup de place puisque les patients dorment plus de soixante-dix heures par semaine.

2.2.2. Hypersomnie idiopathique sans allongement du temps de sommeil.

Cette forme de la maladie est plus légère que la première et les symptômes plus discrets. Le sujet dort entre six et dix heures par nuit comme la majorité de la population et ne subit ni difficultés d'éveil, ni d'ivresse de sommeil. En revanche les autres signes cliniques vus précédemment sont présents. Les accès de sommeil pourraient être plus irrésistibles que dans la forme avec allongement du temps de sommeil, plus courts mais plus nombreux [25].

2.3. Physiopathologie

Le terme idiopathique renvoie à une hypersomnie isolée et sans cause connue. Il n'a pas été recensé de modèle animal naturel ce qui ne facilite pas la recherche sur les origines de la maladie. La pathologie ne semble pas avoir de lien avec le système à hypocretine.

D'après des études comparatives, le taux d'histamine chez des patients hypersomniaques est inférieur à celui des témoins. Ce taux pourrait refléter le degré d'hypersomnolence. L'étude des métabolites de monoamines soulève une autre hypothèse: une possible réduction de sécrétion de noradrénaline [26].

On dénombre chez les patients atteints de la forme avec allongement du temps de sommeil que vingt-sept à quarante pourcent d'entre eux ont un proche touché, ces cas familiaux suggèrent un mode de transmission autosomal dominant.

2.4. Déclenchement et évolution

En raison du faible nombre de personnes touchées, il y a assez peu de données épidémiologiques. L'âge de début de maladie est rarement postérieur à vingt ans. Il semble que l'hypersomnie idiopathique avec allongement du temps de sommeil touche plus les femmes. C'est une maladie chronique, sans perspective d'aggravation, n'évoluant pas non plus vers d'autres pathologies neurologiques. Une disparition des symptômes au cours du temps se produit chez seulement onze à vingt-cinq pour cent des malades [27].

2.5. Diagnostic

- A. Le patient se plaint d'épisodes prolongés d'assoupissement, de somnolence excessive, ou de sommeil trop profond.
- B. Le patient présente un sommeil de nuit allongé ou bien des endormissements fréquents dans la journée au quotidien.
- C. Le début de la maladie est insidieux et se déclenche d'ordinaire à moins de vingt-cinq ans.
- D. La gêne engendrée est présente depuis au moins six mois.
- E. Le début de la maladie ne doit pas se produire dans les dix-huit mois suivant un choc à la tête.
- F. La polysomnographie montre un ou plusieurs critères suivants :
 - 1. un sommeil de nuit normal ou de durée prolongée ;
 - 2. endormissement en moins de dix minutes ;
 - 3. un temps de latence entre l'endormissement et le passage en sommeil paradoxal normal ;
 - 4. une latence inférieure à dix minutes lors du test itératif de latence d'endormissement ;
 - 5. moins de deux endormissements directement en sommeil paradoxal.
- G. Pas de problème médical ou mental qui pourrait engendrer les symptômes.

H. Les symptômes ne permettent pas le classement dans un autre trouble du sommeil causant une somnolence excessive.

D'après la classification internationale des troubles du sommeil [24], les critères minimums sont : A + B + C + D.

L'excès de sommeil de jour et de nuit était jusqu'à quelques dizaines d'années difficile à quantifier et à apprécier objectivement. La mise au point d'échelles subjectives et de tests de sommeil et de somnolence a permis une avancée remarquable et des diagnostics plus fiables grâce à une panoplie de moyens.

Il est important, avant d'envisager l'hypersomnie idiopathique d'exclure tout diagnostic différentiel comme le syndrome d'apnée obstructive du sommeil, l'hypersomnie consécutive à une manifestation virale comme la mononucléose, le syndrome de fatigue chronique ou simplement un individu avec un phénotype de long dormeur.

3. Impact de ces maladies

3.1. Sur l'enfant

A l'école, l'enfant qui n'a pas encore été diagnostiqué atteint d'une hypersomnie peut être étiqueté paresseux, privé de sommeil, ou bien présentant un trouble de l'attention. Il risque d'avoir des performances scolaires médiocres et de se sentir jugé et incompris.

La prise en charge, même si elle n'est pas miraculeuse, va aider l'enfant au quotidien. Plus elle est faite tardivement, plus il va être difficile d'enrayer la mécanique de l'échec scolaire.

Les enseignants doivent en être informés afin d'aider au mieux l'enfant à se développer. Cela peut passer par la création d'un Projet d'Accueil Individualisé afin d'aménager la scolarité pour optimiser au mieux les conditions de travail et pallier aux difficultés rencontrées qui sont la difficulté de concentration et de mémorisation et une plus grande lenteur d'exécution.

En effet, varier les méthodes pédagogiques pour garder l'attention, faire des rappels fréquemment, utiliser des couleurs, faire travailler par deux, valoriser sont des adaptations favorisantes. Les examens peuvent aussi être aménagés *via* un tiers-temps.

Les enfants peuvent présenter des difficultés sociales dans leurs relations avec les autres. Le problème se pose encore plus lors d'une narcolepsie-cataplexie, les plus jeunes étant extrêmement sensibles aux émotions. Un soutien psychologique peut s'avérer utile. Les patients narcoleptiques nécessitent une surveillance particulièrement renforcée du fait de la soudaineté de leurs endormissements ou cataplexies.

Depuis 2007, il existe une carte de soins et d'urgences pour la narcolepsie qui est distribuée *via* les centres de références. Elle renseigne et rassure les éventuels témoins d'un endormissement brusque ou d'une cataplexie et informe les secours des traitements suivis.

Il peut être nécessaire d'envisager sérieusement avec l'adolescent le choix de son orientation professionnelle future en fonction de la gêne occasionnée par la maladie, certains métiers nécessitant une vigilance de tous les instants (travail avec des machines dangereuses,...) sont potentiellement à proscrire.

3.2. Sur l'adulte

3.2.1. Conduite de véhicules

Dix à vingt pour cent des accidents de la circulation sont dus à une somnolence excessive. C'est pourquoi un arrêté paru le 28 décembre 2005 au Journal Officiel interdit la conduite aux personnes souffrant de somnolence excessive. Cependant, la prise d'un traitement stimulant, qui diminue significativement les symptômes, ouvre l'opportunité d'accéder à un permis temporaire sous réserve que le test de maintien de l'éveil soit concluant. Cette aptitude est délivrée par la Préfecture de police sur avis de la Commission départementale du permis de conduire pour une durée limitée à un an, sous condition médicale [28].

3.2.2. Difficultés sociales

Il est nécessaire que l'entourage comprenne et accepte l'impact engendré par l'hypersomnie car elle peut affecter l'image de soi du malade et interférer dans ses relations, notamment intimes et amoureuses.

Pratiquer une activité physique développe le lien social, mais n'est pas toujours évident, les journées étant souvent courtes. Il faut tirer profit des moments de bonne vigilance. Privilégier les interactions est capital car malheureusement l'isolement social et la perte d'autonomie favorise le basculement dans la dépression.

3.2.3. Difficultés professionnelles

La maladie peut nécessiter des aménagements de poste comme la mise en place d'un temps partiel et la reconnaissance d'une invalidité. Il peut être envisagé un reclassement professionnel si la pathologie se déclenche en cours de route. Enfin, il est possible de demander le statut de travailleur handicapé afin d'avoir des facilités d'accès à l'emploi.

Chez les personnes présentant une hypersomnie idiopathique avec allongement du temps de sommeil, les difficultés de réveil peuvent être à l'origine de retards récurrents peu

compatibles avec une pratique professionnelle. Les performances d'un sujet malade peuvent être également diminuées lors d'un accès de baisse de vigilance au cours de la journée [29].

3.2.4. Alimentation

Nous avons vu précédemment que les narcoleptiques pouvaient rencontrer des problèmes de poids. De façon plus générale, il peut être difficile pour un individu qui s'endort dans la journée de conserver trois vrais repas par jour sans s'adonner au grignotage continu pour compenser le déphasage dû aux siestes et rester éveillé.

Une alimentation riche en glucides est propice au sommeil. A contrario, manger des protéines maintient la vigilance. Il faut donc favoriser les protides au déjeuner pour se réveiller et les glucides le soir au dîner pour préparer la nuit.

Les hypersomniaques à longue durée de sommeil doivent préférer une collation légère s'ils manquent le petit-déjeuner en attendant midi plutôt que de décaler tous leurs repas. Les repas, à horaires réguliers, régulent l'horloge circadienne [30].

4. Conclusion

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique sont deux maladies rares et complexes encore mal connues du grand public. Les mécanismes responsables de leur apparition sont encore à éclaircir, en cause notamment l'incroyable sophistication des réseaux de l'éveil et du sommeil. Bien que ces deux pathologies n'engagent en aucun cas le pronostic vital des patients, il est fondamental de reconnaître le handicap qu'elles engendrent au quotidien, source de mal-être chez les patients. Actuellement, on ne sait pas guérir les malades qui attendent beaucoup de la recherche, mais il existe des solutions pour tenter d'atténuer leurs symptômes avec des traitements médicamenteux.

PARTIE II : Traitements actuels

I. Narcolepsie

1. Traitement de la somnolence diurne excessive

1.1 Cas cliniques

1.1.1. Cas 1

Monsieur Y, 30 ans, sort de son rendez-vous annuel chez son neurologue. Celui-ci lui a prescrit son traitement habituel, qui comprend :

-Modafinil cent mg (Modiodal®)

Deux comprimés matin et deux à midi

-Méthylphénidate dix mg (Ritaline®)

Un comprimé le matin et un le midi

Mr Y présente une narcolepsie sans cataplexie. Elle est traitée par modafinil, qui est le traitement de première intention dans la somnolence diurne excessive. Ce médicament lui a été prescrit à la posologie maximale validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché, c'est-à-dire deux comprimés matin et midi.

Le modafinil à lui seul ne suffisant pas à améliorer suffisamment sa somnolence, Mr Y doit prendre également du méthylphénidate, soit un comprimé de Ritaline® 10 mg matin et midi.

Ces deux traitements éveillants ne se prennent pas après le déjeuner pour ne pas risquer de perturber le sommeil de nuit.

1.1.2. Cas 2

Une jeune fille de dix-huit ans est diagnostiquée narcoleptique suite à des examens réalisés consécutivement à l'apparition de fatigue brutale et d'inattention, d'oubli en classe. Elle est depuis plusieurs mois sous contraception orale minidosée, traitement qui lui convient bien. Le neurologue va décider alors de la mettre sous méthylphénidate en augmentant progressivement les doses, elle sera stabilisée à quarante mg par jour en deux prises, avec un suivi mensuel chez son médecin traitant.

Ici, le choix du méthylphénidate, permet à la jeune patiente de conserver son mode de contraception sans inquiétude. En effet, la situation ne se prête pas idéalement à l'utilisation du modafinil qui, de par son effet d'induction enzymatique, va diminuer l'efficacité de la pilule qui ne garantira plus alors une protection optimale.

1.2. Modafinil

1.2.1. Historique

L'histoire du modafinil commence en France en 1974. Le laboratoire Lafon effectue des screenings destinés à la recherche de molécules ayant une action sur le système nerveux central. Leur recherche s'avère peu concluante mais il repère une molécule dont l'effet aboutit à une hypermobilité dose dépendante.

Le neurobiologiste Michel Jouvet, spécialiste du sommeil s'intéresse à ce composé et découvre l'adrafinil. Il est commercialisé sous le nom d'Olmifon® en 1981 sous l'indication : traitement chez le sujet âgé des troubles de la vigilance et de l'attention et du ralentissement idéomoteur.

Des expérimentations sur les hypersomnies sont aussi effectuées. Il finit par être supprimé en 2011 compte tenu d'une efficacité symptomatique mal établie.

Parallèlement à cela, un métabolite actif de l'adrafinil est découvert : le modafinil (*figure 4*) qui s'avère plus efficace, autorisé en 1992 sous le nom de Modiodal® [31].

Le modafinil suscite beaucoup d'intérêt, il est expérimenté par l'armée française avant sa commercialisation lors de la guerre du Golfe pour maintenir la vigilance des soldats.

1.2.2. Caractéristiques physico-chimiques

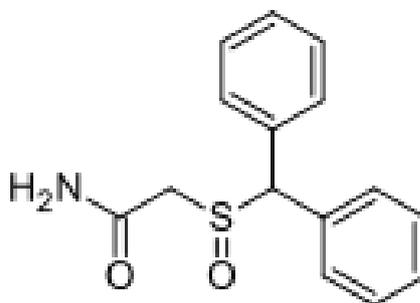


Figure 4 : Structure chimique du modafinil

Le modafinil est aussi dénommé 2- [(diphénylméthyl) sulfinyl] acetamide ou bien C₁₅H₁₅NO₂S.

C'est un composé racémique, avec des énantiomères qui possèdent des propriétés pharmacocinétiques différentes. En effet, la demi-vie d'élimination de l'isomère R est trois fois plus importante que celle de l'isomère S chez l'adulte [32].

1.2.3. Prescription

La spécialité de référence est le Modiodal® (*figure 5*), mais il existe maintenant des génériques.

C'est un médicament inscrit sur la liste I, il nécessite une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes.

Par ailleurs, c'est aussi un médicament d'exception, ce qui nécessite l'utilisation d'une ordonnance spécifique à quatre volets (*figure 6*).



Figure 5 : Spécialité Modiodal®

Son indication est le traitement de la somnolence diurne excessive due à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Le modafinil est réservé au traitement des plus de dix-huit ans.

La posologie maximale recommandée est de 400 mg/j en une à deux prises. La dose journalière requise est généralement administrée en deux temps, la moitié le matin et l'autre à midi. La hausse de la vigilance est dose-dépendante [33].

Or, certains patients, connaissant bien leur maladie et leur traitement adaptent le nombre de prise et l'horaire de prise en fonction de la journée qu'ils ont prévu : c'est-à-dire qu'ils vont s'administrer une posologie quotidienne minimum et prendre un comprimé trente minutes avant une activité où ils veulent rester vigilant (réunion, déplacement).

Cependant, il s'avère que certains patients continuent de souffrir de somnolence même à posologie maximale, avec des problèmes d'attention et de concentration. Une étude en double aveugle a comparé, pendant trois semaines, vingt quatre patients narcoleptiques. Certains recevaient le matin une dose de 400 mg à sept heure et un placebo à midi, d'autres 400 mg à sept heure et 200 mg à midi.

Les évaluations ont reposé sur des tests de maintien de l'éveil et sur le test de classement des cartes du Wisconsin, qui mesure quelques aspects des fonctions exécutives du cerveau, notamment la flexibilité mentale en incitant à développer et à adapter une stratégie de résolution d'un problème au cours de variations de stimuli.

Les résultats démontrent une nette amélioration au niveau du test de maintien de l'éveil et moins d'erreurs sur le test de classement des cartes du Wisconsin pour les personnes prenant 600 mg/j en fractionné en comparaison à ceux prenant 400 mg/j. La dose de 600 mg a été de plus bien tolérée avec le report de seulement un cas de céphalées, un d'instabilité émotionnelle et une bronchite et n'entraîne pas d'insomnie [34].

D'où certaines prescriptions hors AMM pour certains patients.

cerfa N° 12708*01 (art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.) **VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)**

ORDONNANCE DE MEDICAMENTS OU DE PRODUITS ET PRESTATIONS D'EXCEPTION

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ(E)

NUMERO D'IMMATRICULATION [REDACTED] 55

NOM et Prénom (suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se)) [REDACTED] *Michelle*

ADRESSE [REDACTED] *109 Route de la Châtre*

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS ASSURÉ(E)

NOM Prénom Sexe Date de naissance

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Médicament prescrit *Modiodal*

Produit ou prestation prescrit(e)

S'il s'agit d'un médicament :
Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie *comprimés 100 mg voie orale 2xj*

S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :
Présentation : nombre d'unités ou posologie *deux xj*

Durée du traitement, le cas échéant : *traitement pour quatre mois*

2 Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ? OUI NON

3 Je soussigné(e), Docteur *[REDACTED]*, atteste que la prescription concernant le patient sus-visé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

Le *2/10/2012* à *[REDACTED]*

Signature du praticien *[Signature]*

Qualification ou titre du prescripteur *Neurologue*

Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

Date limite de la prochaine consultation dans l'établissement de santé (1) *10/2013*

(1) si prescription initiale par Et. de santé

Dr B. *[REDACTED]* - UF: *[REDACTED]*

n° RPPS



10 00 10 00 55 7

PARTIE RESERVEE AU PHARMACIEN, AU

Date de délivrance

Centre de Compétences pour les Hypersomnies Paris Dr. *[REDACTED]* Brigitte

Figure 6 : Ordonnance sécurisée

1.2.4. Propriétés pharmacologiques

1.2.4.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le modafinil est un composé stimulant aussi commercialisé sous l'appellation d'agent favorisant l'état de veille, c'est un sympathomimétique d'action centrale, de la famille des psychoanaleptiques.

Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Le modafinil augmente le taux de dopamine extracellulaire chez les animaux, mais ce n'est pas un agoniste des récepteurs, il se pourrait qu'il agisse au niveau des transporteurs de la dopamine en se liant à eux afin d'empêcher la recapture. Il apparaît qu'il a des effets multiples sur le système des cathécholamines, incluant non seulement l'inhibition des transporteurs de la dopamine mais aussi ceux de la noradrénaline, l'élévation des taux des catecholamines extracellulaires, de la sérotonine, du glutamate, l'activation du système à hypocrétine, et la baisse du GABA. Les récepteurs alpha adrénergiques D1 et D2 vont servir de médiateur à l'effet du modafinil sur le réveil et l'activité du cerveau et aussi sur les effets neurochimiques sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs.

Tout aussi important, il y a maintenant davantage de preuves que le modafinil peut améliorer la fonction cognitive, notamment la mémoire de travail, la mémoire épisodique, et les processus nécessitant le contrôle cognitif. Des études sur un modèle animal et la neuro-imagerie chez l'homme suggèrent que ces effets peuvent être liés à des actions spécifiques du modafinil sur le cortex frontal [35].

1.2.4.2. Pharmacocinétique

La concentration maximale du modafinil dans l'organisme est obtenue après deux à quatre heures. Ce pic peut être retardé d'une heure si la prise est concomitante à un repas, mais cela n'altère en aucun cas la biodisponibilité. L'état d'équilibre est atteint après deux à quatre jours.

Le modafinil se lie à hauteur de 60 % à l'albumine, ce qui est modéré.

Il est transformé par le foie en métabolites inactifs dont le modafinil acide et le modafinil sulfone *via* le CYP 3A4. Des études *in vitro* sur hépatocytes humains ont montré qu'il induit faiblement et de façon concentration-dépendante les enzymes suivantes : CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. De plus, l'activité du CYP2C9 hépatocytaires serait inhibée. Chez les insuffisants hépatiques la posologie doit être diminuée de moitié.

La demi-vie d'élimination est d'environ 15 heures chez l'adulte. Ainsi, en cas d'oubli, ne pas chercher à compenser la dose, prendre la prochaine prise à l'heure prévue habituellement.

1.2.5. Principaux effets indésirables

1.2.5.1. Effets cutanés

Quelques rares cas graves d'éruption cutanée comme le Syndrome de Stevens Johnson (nécrose épidermique toxique) ou le DRESS Syndrome ou ont été signalés dont certains ont conduit au décès.

Les enfants sont plus touchés par ces réactions cutanées sévères : 12 % contre 7 % chez l'adulte, c'est pourquoi le médicament est restreint à l'adulte.

La prudence est donc d'arrêter définitivement le médicament en cas de suspicion de début de réaction dermatologique.

1.2.5.2. Effets psychiques

Les patients décrivent de façon plutôt récurrente des effets indésirables comme l'irritabilité, l'agressivité, la perte d'appétit ou bien encore le sentiment d'être déprimé ou anxieux. Ces effets peuvent aller jusqu'au comportement suicidaire. L'apparition de symptômes de type troubles psychiatriques doit mener à l'arrêt définitif du médicament. Des cas d'insomnie ont été aussi relatés.

1.2.5.3. Effets cardiovasculaires

Le modafinil entraîne fréquemment des tachycardies et palpitations. Un électrocardiogramme est recommandé avant d'instaurer le traitement, et toute arythmie ou hausse de la tension au cours de celui-ci doit être pris au sérieux, c'est pourquoi c'est un médicament qui suscite une surveillance particulière tout au long du traitement.

Ainsi, ce traitement est formellement contre-indiqué chez un sujet hypertendu présentant des arythmies.

1.2.5.4. Céphalées

C'est l'effet indésirable qui est le plus souvent expérimenté par les patients, puisqu'il touche 21 % de ceux-ci. Ces céphalées sont d'intensité légère à modérée, dose-dépendantes et se résolvent en quelques jours.

1.2.6. Interactions médicamenteuses

L'induction du cytochrome CYP 3A4/5 diminue l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens, d'où la nécessité d'utiliser en simultané l'usage d'un préservatif ou d'utiliser une autre méthode de contraception. Ces précautions doivent être conservées jusqu'à deux mois après l'arrêt du modafinil.

De même du fait de la probable inhibition du cytochrome CYP2C9, les patients sous warfarine doivent être surveillés de plus près lors de l'insaturation du modafinil.

1.2.7. Efficacité

Pour lutter contre la somnolence et les accès de sommeil irrésistibles, le modafinil est actuellement le médicament de référence. Il est efficace chez 60 à 70 % des malades et assez bien toléré. La réponse au traitement semble dépendante du génotype de la cathécol-O-méthyltransferase (COMT).

Le gène qui code pour la COMT joue un rôle dans la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique. Puisque l'enzyme COMT a un rôle crucial dans le métabolisme de la dopamine ; des chercheurs ont fait l'hypothèse que son polymorphisme génétique pourrait contribuer ou non à la réponse aux stimulants dopaminergiques. Cela pourrait expliquer les 10 à 20 % de narcoleptiques ne répondant pas du tout au modafinil et ceux y répondant faiblement [36].

1.3. Méthylphénidate

1.3.1. Historique

Le méthylphénidate fut synthétisé pour la première fois en 1944 par le chimiste italien Leandro Panizzon près de Bâle. C'est sa femme qui découvrit son effet stimulant, il semblerait qu'elle en consommait volontiers avant d'aller jouer au tennis. Son diminutif Rita servit de point de départ à l'élaboration du nom de la spécialité : Ritaline®. Tout d'abord prescrit contre la fatigue chronique, la léthargie, la confusion, le méthylphénidate est aujourd'hui réservé à deux indications bien précises : les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant dont l'usage est très controversé et la narcolepsie. Son utilisation est plus ancienne que celle du modafinil.

1.3.2. Caractéristiques physico-chimiques

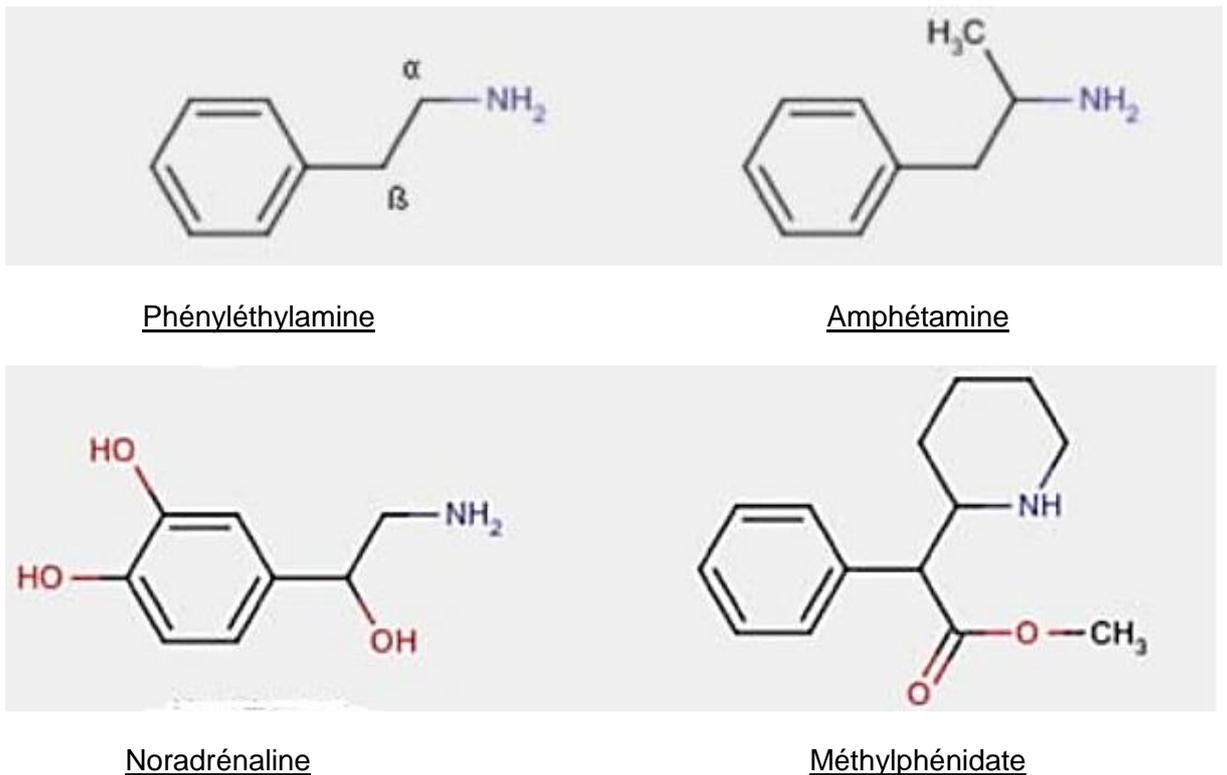


Figure 7 : structures chimiques de certains sympathomimétiques (<https://pubmed.com>)

Le méthylphénidate est un dérivé pseudo-amphétaminique. On retrouve dans sa construction la phényléthylamine (*figure 7*) qui est présentée comme la structure de base des sympathomimétiques. On repère aisément les similitudes avec la noradrénaline. Les deux énantiomères d-thréo-méthylphénidate et l-thréo-méthylphénidate sont utilisés (thréo : nomenclature ancienne dérivée du sucre thréose).

Les amphétamines sont des dérivés des catécholamines qui ont été rendus plus lipophile afin de passer aisément dans le système nerveux.

1.3.3. Prescription

Seul le dosage à 10 mg détient l'AMM pour la narcolepsie. Les autres posologies et les formes à libération prolongée sont normalement réservées aux troubles déficitaires de l'attention. Le méthylphénidate étant un stupéfiant, sa délivrance nécessite de plus une prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes (neurologie, pédiatrie).

Son usage est réservé aux plus de 6 ans. La posologie maximale est de 60 mg par jour en fractionnant les prises, l'instauration se faisant par augmentation progressive des doses.

Afin de permettre la prise en charge par l'Assurance Maladie, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien choisi par le patient, qui sera chargé de la délivrance. L'objectif de cette mesure est de renforcer le bon usage via l'encadrement de la prescription et de la délivrance de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'abus.

1.3.4. Propriétés pharmacologiques

1.3.4.1. Pharmacodynamie

Le méthylphénidate va empêcher la recapture des monoamines et majoritairement de la dopamine. C'est un sympathomimétique indirect, un dérivé des amphétamines nooanaleptique et faiblement anorexigène.

Le phénomène n'est pas encore totalement élucidé à ce jour, voici une hypothèse avancée, elle se traduirait par deux mécanismes. Le premier a lieu au niveau intracytoplasmique, le médicament va faciliter le passage intra-vésiculaire de la dopamine via le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT-2. Ce transporteur est responsable de la séquestration de la dopamine cytoplasmique et régule la neurotransmission dopaminergique. Ce stockage accru de dopamine dans les vésicules va alors permettre dans un second temps une hausse de la libération synaptique du neurotransmetteur lors de la phase d'exocytose.

[37]

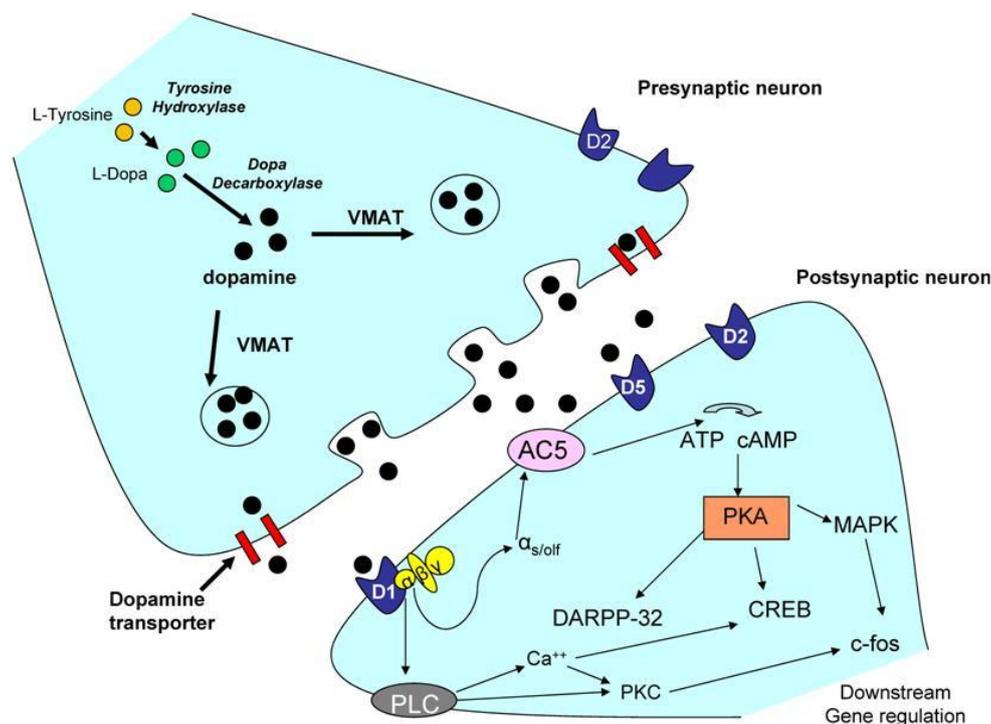


Figure 8: Fonctionnement d'une synapse (<http://www.ijbs.com/>)

Le deuxième mécanisme se déroule au niveau de la membrane synaptique, où il y aura un empêchement de la recapture via le blocage des transporteurs. Ceci va aboutir à un taux important de dopamine dans la fente synaptique (*figure 8*).

Le méthylphénidate activerait certaines régions du cerveau, dont le cortex.

La tomoscintigraphie par émission de positon a été utilisée pour enquêter sur l'action du méthylphénidate sur le cerveau, cela a permis de déceler un pic de concentration soixante à quatre-vingt-dix minutes après la prise et le blocage de plus de cinquante pour cent des transporteurs à doses thérapeutiques [38].

1.3.4.2. Pharmacocinétique

La concentration maximale est obtenue selon les individus entre 1 à 3 heures après la prise orale. La biodisponibilité est d'environ 30 % en raison d'un phénomène important de premier passage hépatique.

La durée d'action du méthylphénidate est courte, environ 3 à 5 heures et nécessite souvent 2 prises par jour.

Le méthylphénidate est métabolisée à 90 % en acide ritalinique (*figure 9*) qui présente une demi-vie 2 fois plus importante que la molécule initiale. Il y a également quelques autres métabolites minoritaires comme l'acide hydroxyritalinique (M5) et le lactame (M3). Cependant il semblerait que l'activité thérapeutique soit uniquement due au méthylphénidate [37].

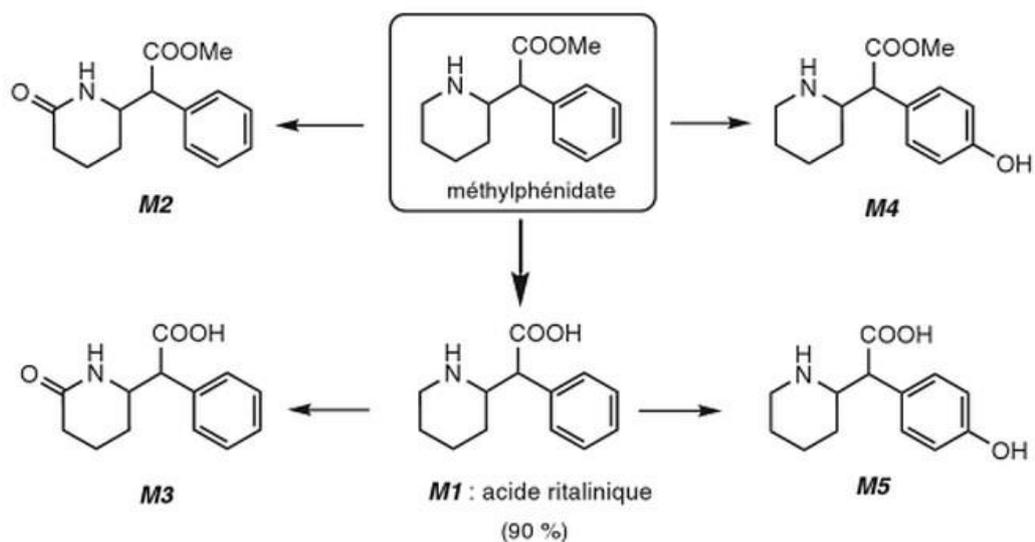


Figure 9 : Métabolisation du méthylphénidate [37]

1.3.5. Contre-indications

Il existe certaines situations où le méthylphénidate est formellement proscrit comme dans le cas du glaucome, car son action peut induire une mydriase transitoire qui, chez les patients avec des angles étroits, peut provoquer une crise aiguë de glaucome à angle fermé, mais aussi les cas de phéochromocytome et d'hyperthyroïdie.

Des cas de mort subite ont été décrits, ce qui exclut du traitement toute personne présentant un trouble cardiovasculaire.

Les antécédents de troubles psychiatriques sont aussi rédhibitoires en raison du risque d'aggravation de ceux-ci sous méthylphénidate.

Enfin, le méthylphénidate ne s'utilise pas avec les inhibiteurs irréversibles non-sélectifs de la monoamine-oxydase et ce pendant 14 jours après leur arrêt en raison de la possible survenue de poussée hypertensive.

1.3.6. Surveillance

Le méthylphénidate a le même profil que les amphétamines en ce qui concerne les effets indésirables : psychose, effets cardiovasculaires. L'état psychiatrique et cardiovasculaire doit être vérifié très régulièrement.

Un ralentissement staturopondéral peut se produire chez l'enfant lors de traitement prolongé, d'où un suivi rapproché de la courbe de croissance et de l'appétit de l'enfant.

En conclusion, le méthylphénidate est un bon éveillant, qui de plus améliore l'attention et la concentration. Contrairement au modafinil, il n'induit ni céphalées ni anxiété généralisée et ne génère pas de problème à type d'induction enzymatique [33].

2. Traitement de la cataplexie

2.1. Cas pratiques

2.1.1. Cas 1

Mlle X a 22 ans, elle a été diagnostiquée narcoleptique il y a 8 ans et prend de l'oxybate de sodium (Xyrem®) depuis 2008. Depuis lors elle ne subit plus de cataplexie ni d'hallucinations la nuit. Elle a tout de même besoin de deux siestes dans la journée, plus une avant de prendre le volant si elle doit conduire. Elle raconte avoir perdu près de 10 kilos au début de son traitement et avoir connu des périodes d'anorexie mais elle est bien stabilisée actuellement.

Elle prend une première dose vers 22h50 et la deuxième vers 02h50 ce qui lui permet de dormir jusqu'à environ 6 heures du matin.

2.1.2. Cas 2

Mr X a déclenché la narcolepsie-cataplexie de façon brutale à l'âge de 30 ans, avec plusieurs épisodes de cataplexies par jour. Il a retrouvé un équilibre et une vie quasi-normale en prenant quotidiennement 400 mg de modafinil réparti en deux prises et un comprimé de Venlafaxine 75. Il rapporte simplement quelques moments d'irritabilités de temps à autre.

A noter qu'il est courant d'associer un médicament stimulant avec certains types d'antidépresseurs, qui vont améliorer la cataplexie quand celle-ci devient gênante.

2.2. Oxybate de sodium

2.2.1. Historique

L'oxybate de sodium (*figure 10*) est aussi dénommé GHB (acide gamma-hydroxybutyrique), c'est une substance de synthèse utilisée initialement par voie intraveineuse en anesthésiologie comme narcotique, mais aussi détournée à des fins non médicales et utilisée comme « drogue du violeur » de par ses propriétés sédative et amnésiante et de façon récréative *via* la désinhibition, l'euphorie qu'elle est susceptible d'entraîner.

En 2005, l'oxybate de sodium par voie orale obtient l'AMM dans l'indication cataplexie sous le nom de spécialité Xyrem®. Puis en 2007 il acquiert l'autorisation européenne et française, dans l'indication narcolepsie avec cataplexie.

La prescription couvre les symptômes principaux de la narcolepsie : mauvais sommeil de nuit, cataplexie et somnolence diurne.

La prescription est très encadrée pour protéger "d'un mésusage" possible.

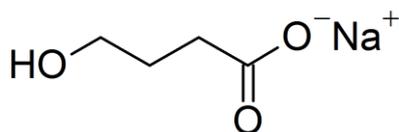


Figure 10 : Structure chimique de l'oxybate de sodium

2.2.2. Prescription

L'oxybate de sodium est un stupéfiant nécessitant de plus une prescription annuelle par un spécialiste en neurologie ou un médecin exerçant dans un centre du sommeil. Etant un produit sensible par son risque d'usage détourné, il est uniquement délivré dans les

pharmacies à usage intérieur et est suivi de près au niveau de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance.

L'oxybate de sodium se prend deux à trois heures après le dîner au moment du coucher puis au cours de la nuit, deux à quatre heures après la première prise. Les doses se situent entre 4,5 g en début de traitement jusqu'à 9 g à répartir en deux prises équivalentes. Il se présente sous la forme d'une solution buvable à diluer dans 60 mL d'eau. Ce traitement est réservé à l'adulte en l'absence d'études concernant la population pédiatrique. La posologie doit être réduite de moitié chez les insuffisants hépatiques.

2.2.3. Propriétés pharmacologiques

2.2.3.1. Pharmacocinétique

Ce médicament est très vite absorbé, en moyenne entre 30 et 40 minutes et sa demi-vie d'élimination très courte : de 30 minutes à une heure. Cependant il faut bien espacer la prise du repas, car la prise concomitante de nourriture ralentit fortement l'absorption.

Il existe un effet dose non linéaire sur la concentration sanguine, avec une hausse d'efficacité multipliée par 3,7 fois lors du renouvellement de la dose, d'où l'intérêt des deux prises.

2.2.3.2. Pharmacodynamie

L'oxybate de sodium est un agoniste partiel du récepteur GABA-B, c'est un inhibiteur du système nerveux central.

Cette substance a été le sujet de nombreuses études (essais randomisés) qui ont permis de démontrer son efficacité sur la cataplexie, l'hypersomnie diurne et la fragmentation du sommeil. En effet, il favoriserait le sommeil à ondes lentes et augmenterait la durée des stades trois et quatre tout en réduisant les assoupissements en sommeil paradoxal. Il améliorerait la qualité du sommeil des patients narcoleptiques souffrant de mauvais sommeil de nuit.

Au niveau des cataplexies, il est probable que l'oxybate de sodium agisse sur noyau noradrénergique du locus coeruleus, qui est impliqué dans le maintien du tonus musculaire [40].

La combinaison avec le modafinil peut être intéressante car elle aurait une action synergique sur les accès de sommeil [41].

2.2.4. Surveillance

L'oxybate de sodium peut provoquer une dépression respiratoire et du système nerveux central, c'est pourquoi il est nécessaire de respecter les doses prescrites et de ne jamais l'associer avec des opiacés, et d'éviter au maximum les benzodiazépines et la consommation d'alcool.

Les autres contre-indications concernent les personnes souffrant de dépression sévère ou d'insuffisance en semi-aldéhyde succinique déshydrogénase (maladie métabolique rare).

En raison de l'apport de sodium, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension devront s'astreindre à un régime hyposodé.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : céphalées, vertiges, dyspnée mais aussi confusion et énurésie.

Si l'oxybate de sodium est recommandé en première intention, certains patients peuvent mal le tolérer, notamment au niveau des deux prises nocturnes pouvant être vécues comme gênante, il faudra alors les orienter vers un antidépresseur anti-cataplexique adéquate.

2.3. Antidépresseurs

Les traitements utilisés pour la narcolepsie sont divers, qu'ils soient pharmacologiques ou comportementaux. Cependant, la qualité des éléments cliniques publiés pour en démontrer les propriétés varie beaucoup selon les produits et il manque certaines études faisant la comparaison entre l'efficacité de diverses substances. Plusieurs traitements sont utilisés sur une base empirique, en particulier les antidépresseurs, dont l'emploi pour la cataplexie est mineur comparé à leur utilisation dans la dépression, ce qui motive peu les laboratoires à creuser cette voie et à lancer des essais cliniques randomisés *versus* placebo. C'est pourquoi aucun antidépresseur ne possède l'AMM pour ce type d'indication, mais sont utilisés sur la base d'un consensus de spécialistes.

La première utilisation des tricycliques dans la cataplexie a débuté en 1960 avec la clomipramine. C'est toujours la molécule la plus utilisée dans cette catégorie. Les tricycliques inhibent la recapture des monoamines de façon peu spécifique. Son mécanisme d'action implique un effet anticholinergique ainsi qu'une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les doses actives sont généralement situées entre 25 et 75 mg/j. Cependant, quelquefois, des doses de 10 à 20 mg peuvent suffire et permettent de limiter les effets indésirables anticholinergiques, on instaurera donc systématiquement le traitement par ce type de dose. L'arrêt brutal peut entraîner un regain de cataplexie, une tolérance face au médicament peut aussi se développer.

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la sérotonine sont plus spécifiques que les tricycliques concernant le récepteur à la sérotonine. En comparaison, ils nécessitent des doses plus élevées pour un effet moins prononcé mais les effets indésirables sont bien moins importants (nausées, vomissement, trouble de la sexualité). Les doses de fluoxétine varient entre 20 et 60 mg par jour.

Des essais sur quatre sujets, qui ont pris pendant des mois de la venlafaxine à des posologies entre 150 et 375 mg ont amélioré la somnolence diurne et la cataplexie des patients. Seule la hausse de la tension a été rapportée à des doses supérieures à 300 mg [42].

Ces traitements anticataplectiques soulagent souvent les patients de leurs hallucinations hypnagogiques et de leurs paralysies du sommeil.

3. Mesures comportementales.

Dans la narcolepsie, il est recommandé d'effectuer des siestes au cours de la journée. En effet, celles-ci sont restauratrices de vigilance et de concentration pendant quelques heures. Elles ne doivent cependant pas excéder 20 minutes, au-delà desquelles le patient aura des difficultés à refaire surface du sommeil. Le patient adapte ses moments de repos en fonction de son agenda même si le besoin de dormir se ressent plus souvent en début d'après-midi. Certains font des siestes préventives avant de prendre la voiture.

La prise de caféine, retrouvée notamment dans le café mais aussi le thé et le chocolat, a des vertus psychostimulantes qui varient en fonction de la sensibilité de chacun. Cependant il ne faut pas en abuser et stopper la consommation de ces excitants à 17 h pour ne pas perturber le sommeil de nuit.

De plus, des horaires réguliers, des nuits suffisamment longues et la pratique de sport vont aider le sujet à réguler sa maladie.

II. Hypersomnie idiopathique

1. Traitement médicamenteux

1.1. Cas du modafinil

Depuis 2011, le modafinil ne possède plus l'indication pour le traitement de l'hypersomnie idiopathique car en raison de signalements d'effets indésirables graves, l'agence européenne du médicament a réévalué son rapport bénéfice/risque et restreint son utilisation à la narcolepsie seule. Cet organisme a jugé que le risque de développer des effets indésirables à type de réactions cutanées d'hypersensibilité et de troubles neuropsychiatriques s'avérait supérieur aux preuves d'une efficacité clinique démontrée. Le problème étant, qu'en effet, aucune étude randomisée en double aveugle n'a été réalisée, c'est-à-dire que dans cette indication aucun essai de grade A : recommandation fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, n'étaye des données de sécurité suffisantes.

Cependant, quelques études ouvertes ont été menées. Dans l'une d'elle, 25 patients ont été suivis sur une période entre 2,4 et 4,7 ans, 72 % affirmaient une amélioration satisfaisante de leur état.

Seulement en l'absence d'autres médicaments possédant l'indication hypersomnie idiopathique, les centres de références « hypersomnies, maladies rares » ont la possibilité de prescrire le modafinil hors AMM à la condition d'un bilan cardiaque préalable.

2.2. Autres

Un autre stimulant de l'éveil est utilisé hors AMM : le méthylphénidate. Le traitement est le même quelle que soit la forme d'hypersomnie, d'ailleurs, les stimulants agissent peu sur les difficultés de réveil du matin.

Les antidépresseurs stimulants comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline peuvent apporter aussi un bénéfice [43].

Il existe assez peu d'informations sur ces traitements en raison du très petit nombre de malades.

2. Mesures comportementales

Contrairement à la narcolepsie, les siestes sont déconseillées car n'étant pas récupératrices. Il a été suggéré aux malades de se saturer en sommeil durant les fins de semaine, mais aucune étude ne vient prouver l'efficacité de cette méthode.

Concernant les malades souffrant d'ivresse du sommeil, un réveil-matin assez puissant couplé à la radio et à un simulateur d'aube, peuvent être utilisés pour tenter de sortir l'individu de sa torpeur.

III. Précautions

1. Suivi et évaluation de l'efficacité du traitement

Les patients atteints d'hypersomnie ou de narcolepsie doivent consulter au moins une fois par an leur spécialiste ou se rendre dans un centre du sommeil. Un premier contrôle se fait au bout de trois mois dans le cas de l'instauration du traitement.

Un test de maintien de l'éveil sous le médicament éveillant utilisé peut être pratiqué pour évaluer l'efficacité du traitement visant à atténuer la somnolence et à augmenter la vigilance. Le suivi permet aussi de prendre en compte le retentissement psychologique et social de la maladie.

Un traitement éveillant nécessite aussi une bonne surveillance cardiovasculaire.

L'existence de centres de référence dédiés à la narcolepsie et à l'hypersomnie idiopathique permet aux patients de bénéficier d'un parcours de soins efficace et global, et centralisent le développement de thérapies innovantes, grâce aux données collectées et aux études entreprises.

2. Grossesse

Il est préférable que la jeune femme qui envisage une grossesse vienne en discuter au préalable avec son neurologue.

Au niveau du modafinil, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, il est vivement déconseillé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Il sera ainsi très souvent nécessaire d'interrompre le traitement au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Le méthylphénidate et l'oxybate de sodium sont peu recommandés, il y a peu de données sur le sujet. Ils peuvent notamment engendrer un risque d'hypertension artérielle

La notion de bénéfice/risque doit être aussi prise en compte lors de prise d'antidépresseurs.

L'arrêt des antiepileptiques doit se faire de façon progressive pour éviter l'effet rebond.

3. Détournement et abus

On peut redouter une utilisation des médicaments éveillant par des sujets bien portant désirant augmenter leurs performances et stimuler leurs capacités intellectuelles tout en passant moins de temps à dormir. La population la plus tentée par ce genre de recours correspond aux étudiants pour booster leur capacité de travail.

D'où l'intérêt d'un diagnostic rigoureux pour évincer les personnes bien renseignées qui souhaiteraient avoir accès à des stimulants par le biais de simulation de forme d'hypersomnie ou de narcolepsie.

A dose thérapeutique, le potentiel toxicomanogène reste néanmoins relativement faible.

Le Xyrem® est aussi étroitement surveillé à propos du risque de détournement pour son usage récréatif. Il existe un plan de gestion de risque européen le concernant. Ajouté à cela, d'autres mesures ont été prises par les autorités françaises comme la mise en place d'un carnet de suivi patient et d'une carte d'identification faisant foi de la nécessité pour le patient d'être soigné par Xyrem®.

Le modafinil et le méthylphénidate peuvent être considérés comme dopants au niveau de la pratique sportive.

Des décès ont été répertoriés suite au surdosage de modafinil. Les trois signes majeurs de surdosage d'un traitement sympathomimétique sont des pupilles dilatées, de la fièvre, une respiration rapide et superficielle.

On rappellera la nécessité de préciser la prise de médicaments avant une anesthésie ou une chirurgie.

IV. Schéma thérapeutique

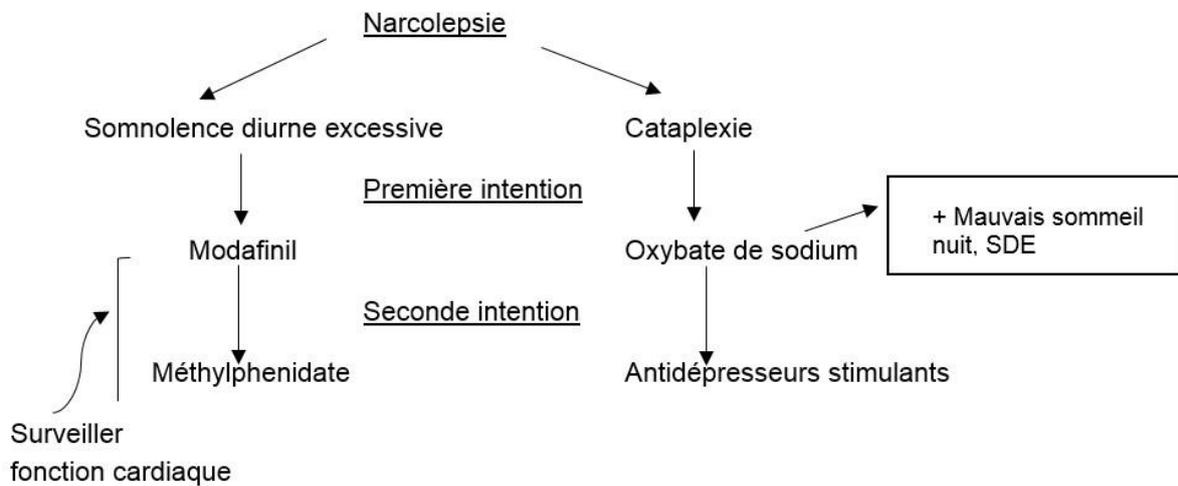


Figure 11 : Traitement classique de la narcolepsie

| <u>Molécules</u> | <u>Posologies maximales/ jour</u> |
|-------------------|-----------------------------------|
| Modafinil | 400 mg (jusqu'à 600 hors AMM) |
| Méthylphénidate | 60 mg |
| Oxybate de sodium | 9 g en deux prises |

Tableau 1: Posologies des traitements de la narcolepsie

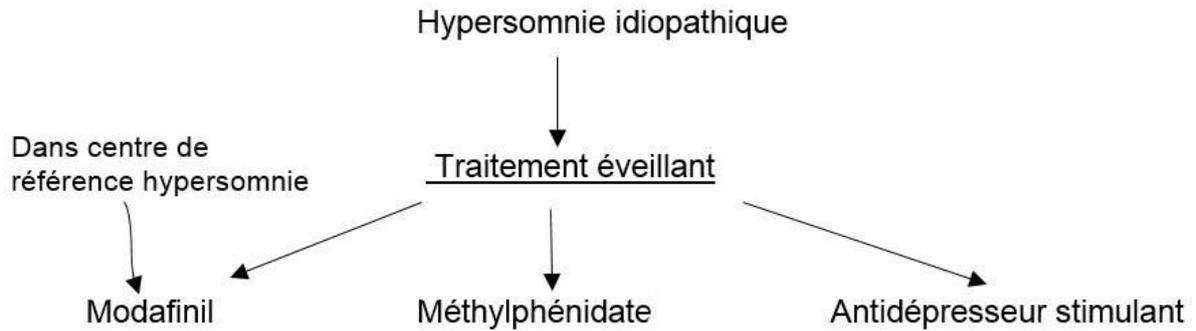


Figure 12 : Médicaments utilisés dans l'hypersomnie idiopathique.

On notera la difficulté de trouver des traitements adaptés pour soigner les enfants touchés. Seul le méthyphénidate possède l'AMM pour les plus de six ans.

Les posologies de l'hypersomnie concernant le modafinil et le méthyphénidate sont les mêmes que dans la narcolepsie, le traitement étant modulé selon chaque patient.

Ces traitements classiques ont fait leurs preuves au cours du temps, bien qu'ils n'influencent en rien l'évolution de ces pathologies, ils permettent néanmoins aux patients de retrouver un semblant de vie normale et allègent leurs symptômes.

Parallèlement, la recherche avance progressivement et des médicaments novateurs sont disponibles à l'hôpital sous protocole d'autorisation temporaire d'utilisation.

PARTIE III. Perspectives de nouveaux traitements

I. Médicaments en ATU

1. Définition

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est un dispositif exceptionnel qui permet à une spécialité pharmaceutique ne disposant pas d'une AMM d'être tout de même prescrite. Ces autorisations sont obtenues via l'ANSM, elles sont très encadrées et doivent pour cela remplir certains critères :

- traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- traitement approprié inexistant au moment présent ;
- efficacité et sécurité d'emploi présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- situation critique ne permettant pas de différer la mise en œuvre du traitement.

Ces ATU constituent une ultime solution chez les malades se retrouvant en situation d'impasse thérapeutique, elles sont fréquemment requises dans des pathologies rares où il y a peu de thérapeutiques approuvées.

Les ATU sont délivrées pour une durée fixée d'un an maximum mais peuvent être renouvelées. Les médicaments concernés sont gérés par les pharmacies à usage intérieur. Deux types d'ATU sont à différencier : de cohorte ou nominative.

Une ATU de cohorte est à l'initiative du titulaire des droits d'exploitation de la spécialité qui promet d'entreprendre une demande d'AMM. Elle concerne un ensemble de patients qui sont soignés via l'établissement d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Ce PUT définit les modalités de suivi, le recueil de données d'efficacité, d'effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation et les spécificités de la population bénéficiant du médicament autorisé.

A contrario, une ATU nominative est proposée par le prescripteur et concerne un patient donné. Elle s'adresse aux médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.

Ces procédures constituent une chance pour les malades d'accéder à des médicaments innovants dans un cadre sécurisé et encadré.

2. ATU de cohorte

2.1. Pitolisant

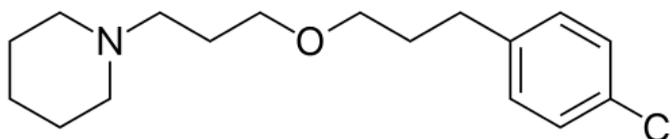


Figure 13 : Structure chimique du pitolisant

2.1.1. Mode d'action

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse du récepteur histaminergique H3.

L'importance de l'histamine dans la régulation du sommeil est suspectée depuis longtemps de par la connaissance de l'effet sédatif des antagonistes du récepteur H1.

Les neurones à hypocrétine entraînent l'activation des neurones histaminergiques. Par conséquent, les patients narcoleptiques ont un taux diminué d'histamine dans le liquide céphalo-rachidien.

Les récepteurs H3 histaminergiques contrôlent leur activité par une auto-inhibition présynaptique. Le pitolisant va, en levant l'inhibition présynaptique que l'histamine exerce sur ses propres neurones *via* les autorécepteurs H3, entraîner une facilitation de la neurotransmission histaminergique. Cette hausse d'histamine synaptique active les récepteurs H1 post synaptiques qui génèrent l'éveil.

2.1.2. Utilisation

Le pitolisant est disponible sous la forme d'une spécialité médicamenteuse de liste I dénommée Wakix® qui renferme des comprimés à 20 mg. L'ATU de cohorte a été acceptée en juin 2014, elle concerne les narcoleptiques adultes chez qui les autres thérapeutiques actuellement proposées ont échoué.

Le traitement est pris le matin au cours du petit déjeuner, il est instauré progressivement de 5 à 20 mg voire 40 mg par jour.

La prise d'antihistaminiques ou d'antidépresseurs tricycliques altère l'efficacité du médicament.

2.1.3. Efficacité

Une première étude en double aveugle a été faite chez 94 narcoleptiques pendant plusieurs semaines. Les patients étaient répartis en trois groupes : un tiers sous Wakix®, un autre sous modafinil et le dernier tiers sous placebo. Les doses ont été augmentées au fil du temps selon la tolérance de chacun : jusqu'à 40 mg pour 60 % des patients. L'outil proposé pour mesurer l'efficacité est l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) [44].

Les résultats permettent d'affirmer une nette action du pitolisant comparé au placebo. En revanche, il semble similaire au modafinil en terme de niveau d'efficacité sur le maintien de la veille bien que leur mode d'action soit assez différent (figure 14).

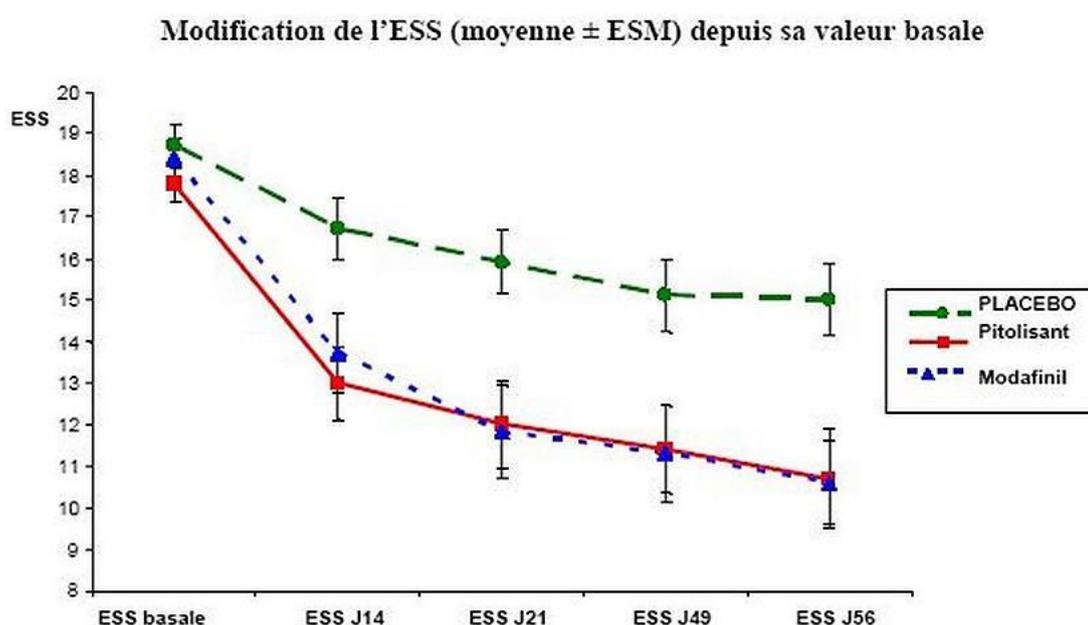


Figure 14 : Evolution du score d'Epworth en fonction du temps [44]

D'autres études ont confirmé celle-ci, le pitolisant paraît mieux toléré que le modafinil avec moins d'effets indésirables.

Au niveau de la cataplexie, il semble que la sévérité et la fréquence des crises soient légèrement améliorées.

Jusqu'ici, les traitements conventionnels se sont concentrés sur les neurotransmetteurs comme la dopamine et la noradrénaline, ces substances du « stress » qui réveillent mais qui ont aussi tendance à « énerver » les patients. Le pitolisant permet d'explorer l'action sur une nouvelle voie d'éveil qu'est le système histaminergique. Ces neurones histaminergiques

semblent déterminants pour le maintien de l'éveil. En effet, ils déchargent toniquement et spécifiquement pendant l'éveil.

3. ATU nominative

3.1. Mazindol

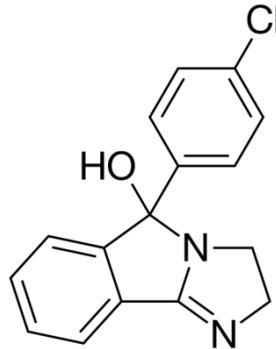


Figure 15 : Structure chimique du mazindol

3.1.1 Présentation

L'ATU cible autant les narcoleptiques que les patients atteints d'hypersomnie idiopathique, elle concerne notamment les spécialités : Teronac® comprimé 1 mg et Diminex® comprimé 2 mg.

Le mazindol est un dérivé imidazolé qui possède des propriétés pharmacologiques similaires aux amphétamines, il est considéré au niveau législatif comme un stupéfiant. Il libère peu de dopamine mais il bloque sa recapture et celle de la norépinéphrine avec une grande affinité. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures. Les posologies habituelles vont de un à six mg par jour. Son action réduit la somnolence diurne excessive chez 53 à 60 % des patients traités par deux fois 2 mg au cours de la journée. Il est recommandé de débiter à 1 mg/j, ce qui peut suffire chez certains patients.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : bouche sèche, maux de tête, tachycardie et sueur. Quelques rares cas d'hypertension pulmonaire et de problème de valves cardiaques ont été rapportés, c'est pour cela que le mazindol a été retiré du marché dans certains pays. Il est commercialisé comme anorexigène dans le traitement à court terme des patients présentant une obésité associée à d'autres facteurs de risque. Il réduit donc l'appétit mais stimule aussi la vigilance et le système nerveux central.

Le mazindol est contre-indiqué avec la prise d'inhibiteurs de la mono-oxydase. D'autres situations sont incompatibles avec son utilisation comme le fait de présenter un glaucome à angle fermé ou une pathologie cardiaque.

Son utilisation dans la narcolepsie est toujours justifiée d'après certains experts mais non comme un traitement de première ligne et avec une surveillance étroite.

3.1.2. Cas clinique

Mr X, 23 ans fait l'objet d'une demande d'ATU effectuée par son neurologue pour la prise de Teronac® à la posologie de deux mg matin et midi.

Mr X souffre en effet d'hypersomnie idiopathique résistante aux traitements, son score d'Epworth est de 18 et il dort en moyenne presque 13 heures par jour. Il a déjà été soigné par modafinil à 400 mg/j mais après trois mois de traitement, il a ressenti une forte baisse d'efficacité. L'essai sous méthylphénidate n'a pas été concluant non plus, le bénéfice apporté n'étant pas suffisant.

Mr X est donc un bon candidat pour une ATU, il a bien toléré les traitements conventionnels mais ceux-ci ne lui ont pas permis d'améliorer significativement ses symptômes, ce qui handicape lourdement son quotidien.

3.1.3. Efficacité

Des chercheurs ont analysé rétrospectivement les données obtenues par toutes les personnes ayant été traitées par mazindol sur le sol français entre 1999 et 2011 via le centre national de référence de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique.

Les données des différents patients rassemblés démontrent le bénéfice du mazindol autant chez les narcoleptiques que chez les hypersomniaques idiopathiques avec une perte de plus de quatre points au niveau du score d'Epworth. Ce résultat est d'autant plus probant que tous ces sujets présentaient une somnolence réfractaire aux traitements ordinaires (*tableau 2*).

| <u>Paramètres</u> | <u>Narcoleptiques</u> | <u>Hypersomniaques idiopathiques</u> |
|--|-----------------------|--|
| Nombre | 94 | 37 |
| Dosage moyen max/j (mg) | 3,3 | 3,6 |
| Temps moyen sous mazindol (mois) | 34,8 | 18.3 |
| Combinaison avec autres médicaments | 52% | 8% |
| Moyenne ESS au diagnostic | 17.9 | 17 |
| Moyenne ESS sous mazindol | 13.4 | 12.5 |

Tableau 2 : Dosage, combinaison et effet du mazindol [45]

| <u>Cataplexie</u> : nombre d'épisodes/semaine | <u>Avant mazindol</u> | <u>Sous mazindol</u> |
|--|-----------------------|----------------------|
| Tous les patients (62) | 4,6 | 2 |
| Patients seulement sous mazindol | 3,2 | 2 |
| Patients sous mazindol + anticataplectiques | 5,8 | 2,3 |

Tableau 3 : Bénéfice mazindol sur la cataplexie [45]

L'effet du mazindol sur la cataplexie est aussi remarquable, avec une synergie d'action avec les autres antikataplectiques (*tableau 3*). Le mazindol a permis de supprimer totalement les crises chez 14 % des patients [45]. Le bénéfice sur la cataplexie est peut être relié à l'effet du blocage de la recapture de la norépinephrine.

3.2. Dexamphétamine

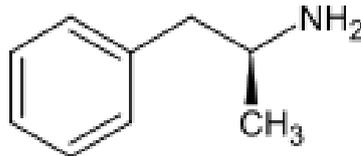


Figure 16 : Structure chimique de la dexamphétamine

Le sulfate de dexamphétamine est commercialisé sous le nom de Dexedrine® ou Dexamine® en comprimés de 5 mg. Il appartient à la famille des amphétamines, qui libèrent de la dopamine et donc se positionne comme un stupéfiant.

Il se prend généralement en deux prises, une le matin et l'autre à midi, sa posologie varie entre 10 et 60 mg/j.

La dexamphétamine n'est pas un nouveau médicament à proprement parler, c'est une amphétamine de première génération utilisée dans les années 1930. Si elle est très efficace dans la somnolence diurne, ses effets indésirables peuvent être conséquents : psychose, hypertension, irritabilité, dépendance et tolérance...jusqu'à la défaillance cardio-respiratoire en cas de surdosage, ses effets nocifs lui ont valu son retrait du marché. Maintenant que ses propriétés sont mieux connues elle est disponible sous ATU en dernière intention dans des cas difficiles de narcolepsie ou d'hypersomnie.

Les amphétamines, qui non seulement inhibent la recapture, entraînent une sécrétion de dopamine et agissent sur la sérotonine.

Il existe des contre-indications à sa prise : les inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'hyperthyroïdie, le glaucome, une maladie cardiaque [46].

3.3. Fénétylline

La fénétylline est un composé stimulant synthétique fabriqué à partir d'amphétamine et de théophylline reliées par une chaîne alkyle.

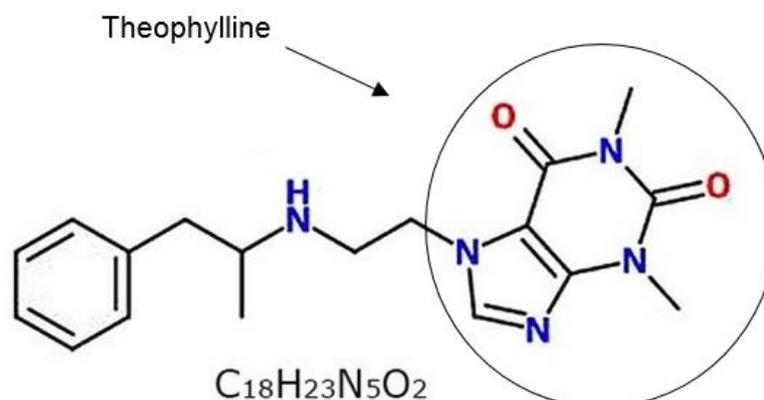


Figure 17 : Molécule de fénétylline

La théophylline est une base xanthique (*figure 17*), elle a des propriétés similaires à la caféine avec un aspect psychostimulant. Elle présente aussi une composante bronchodilatatrice, analeptique respiratoire et diurétique.

Elle se conjugue à l'action nooanaleptique, psychostimulante et anorexigène de l'amphétamine.

La fénétylline est synthétisée pour la première fois en 1961, elle est utilisée jusqu'en 1986 dans les troubles de l'attention et dans la narcolepsie, elle devient alors illégale dans la plupart des pays du monde après sa classification comme psychotrope par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Son effet est un peu différent des amphétamines, la fénétylline s'apparente à une drogue. L'ATU existe, du moins jusqu'en 2013 et se présente sous la spécialité Captagon® en comprimés à 50 mg [47]. La posologie maximale est de trois comprimés par jour en deux prises.

Les effets thérapeutiques se déclarent au bout d'environ une heure : amélioration des performances physiques et mentales, meilleure concentration et productivité donc une action efficace sur la somnolence diurne. Les effets indésirables sont ceux bien connus des amphétamines : euphorie, agressivité, psychose, problèmes cardiaques. Ses effets à long terme ne sont pas connus.

II. Futurs traitements

1. Armodafinil

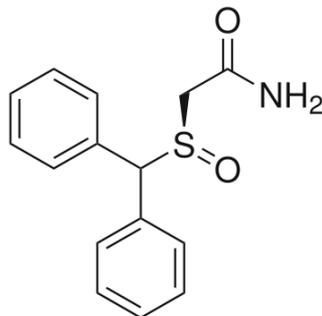


Figure 18 : Structure chimique de l'armodafinil

L'armodafinil correspond à l'énantiomère R du composé racémique modafinil. En effet, le modafinil contient à part égale l'énantiomère R et S. L'énantiomère R possède une demi-vie d'environ dix à quatorze heures contre trois à quatre pour l'énantiomère S qui s'élimine donc trois fois plus rapidement. Il en résulte que la concentration sanguine de l'armodafinil est plus haute plus longtemps dans la journée, ce qui engendre un effet prolongé comparé au modafinil.

L'armodafinil a été évalué en 2006 dans un essai randomisé en double aveugle incluant cent quatre-vingt-seize patients prenant une fois par jour soit 150mg soit 250 mg d'armodafinil : la molécule augmente significativement le maintien de la vigilance au cours de la journée chez les narcoleptiques mais améliore aussi la mémoire et l'attention comparé au placebo [48].

L'armodafinil a obtenu en 2007 l'autorisation de mise sur le marché aux USA sous le nom de spécialité Nuvigil® dans les indications suivantes : narcolepsie, somnolence excessive associée à un syndrome d'apnée du sommeil et troubles du sommeil lié au travail posté.

2. Sélégiline

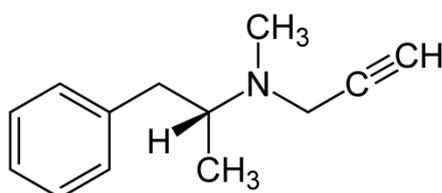


Figure 19 : Structure chimique de la sélégiline

La sélégiline est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B, elle est utilisée initialement dans le traitement de la maladie de Parkinson, qui provient d'un déficit en dopamine. Les posologies journalières sont de l'ordre de 5 à 10 mg.

La sélégiline est convertie métaboliquement en desméthyl sélégiline, amphétamine et méthamphétamine. Leur demi-vie d'élimination est variable : deux heures trente pour la desméthyl sélégiline, dix-huit pour l'amphétamine et vingt et un pour la méthamphétamine. D'après les études effectuées, la sélégiline, à des doses de 20 à 40 mg/j diminue les épisodes irrépressibles de sommeil et la somnolence de 45 % et réduit les endormissements en sommeil paradoxal de façon dose-dépendante. Elle diminuerait aussi les crises de cataplexie de l'ordre de 89 % [49].

En revanche, la sélégiline est à l'origine d'effets indésirables tels que : vertiges, céphalées, nausées, bradycardie et de nombreuses contre-indications : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, neuroleptiques antiémétiques et sympathomimétique (risque de poussée hypertensive).

Un régime alimentaire pauvre en tyramine (éviter pomme de terre, chou, tomate, fromages fermentés, aliments fumés) est également recommandé pour éviter les risques de réactions hypertensives.

3. Pémoline

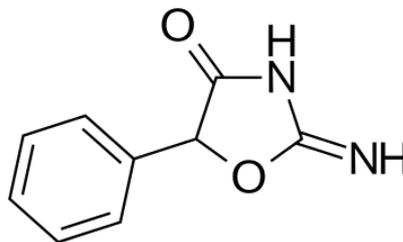


Figure 20 : Structure chimique de la pémoline

La pémoline est un stimulant du système nerveux central, c'est un dérivé de l'oxazolidine (*figure 20*) avec une longue demi-vie, environ douze heures. Cette molécule bloque sélectivement la recapture de la dopamine mais stimule faiblement sa libération. Il y a eu assez peu de travaux sur l'usage de la pémoline chez les narcoleptiques, dont une recherche qui a démontré une amélioration de la somnolence de façon modérée à marquée chez 65 % des patients enrôlés. Malheureusement, à cause d'un risque hépatotoxique potentiellement létal [32], le médicament utilisé initialement dans les troubles de l'attention chez l'enfant été retiré du marché dans de nombreux pays.

4. Réboxétine

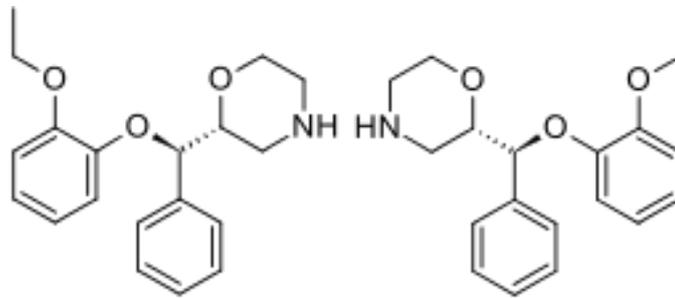


Figure 21 : Structure chimique de la réboxétine

La réboxétine se classe comme un nouvel inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline qui a prouvé son efficacité en tant qu'antidépresseur (commercialisé à l'étranger : Edronax®). Les données préliminaires permettent d'affirmer que ce médicament est plus efficace chez des personnes déprimées qui présentent les caractères cliniques suivants : retard psychomoteur et hypersomnie. Du fait de son mode d'action sélectif, la réboxétine a permis d'avoir l'opportunité d'enquêter sur le rôle des mécanismes noradrénergiques dans la physiopathologie des symptômes de la narcolepsie.

Dans cette optique, douze patients narcoleptiques ont participé à une expérience. Ils ont pris pendant deux semaines des doses croissantes de réboxétine :

- 2 mg le matin à J1 et J2
- 4 mg le matin à J3 et J4
- 4 mg matin et 2 midi à J5 et J6
- 4 mg matin et midi à J7 et J8
- 6 mg matin et 4 mg midi de J9 à J14

Leurs réactions au médicament ont été étudiées pendant cette période de temps.

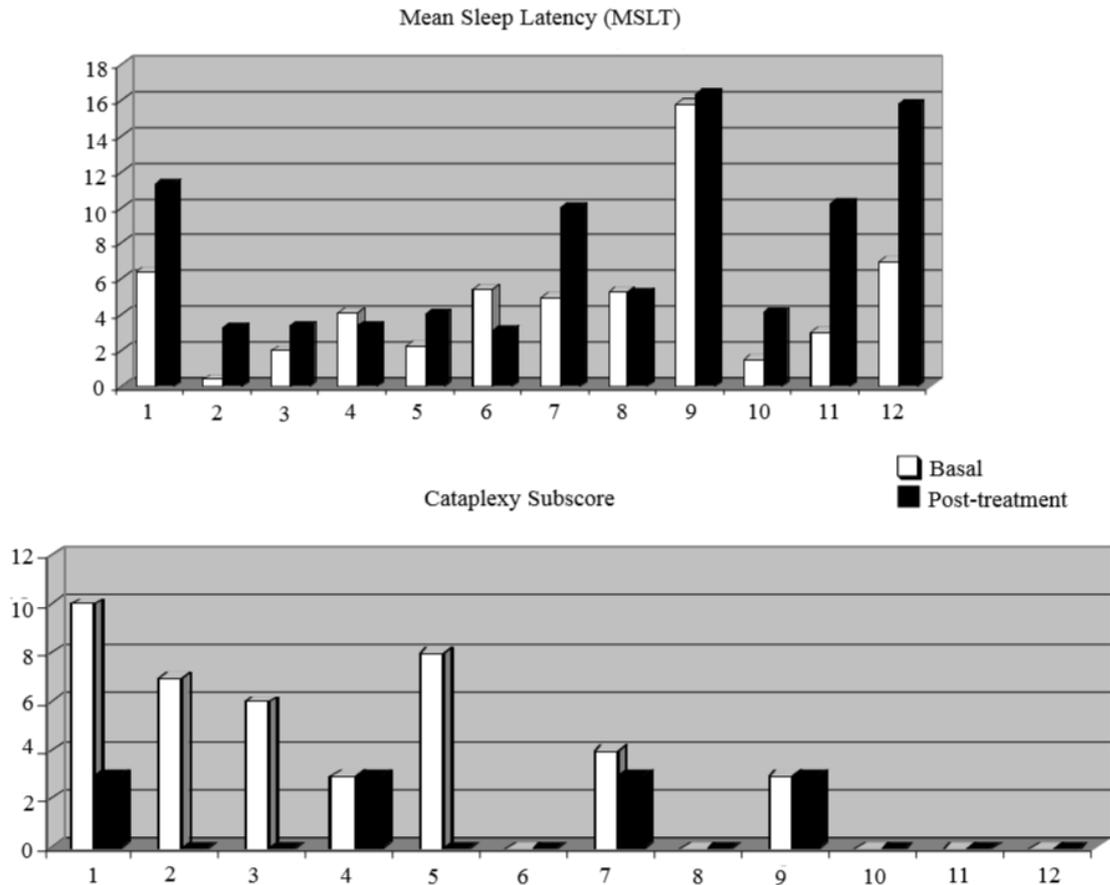


Figure 22 : Evolution du temps d'endormissement et du score de cataplexie avant et pendant traitement chez chacun des sujets [50]

La somnolence diurne est évaluée notamment par le la mesure du temps d'endormissement. Huit patients sur douze présentent une amélioration du MSLT d'au moins 65 %. Cependant, seulement deux patients sur les neuf qui présentaient avant le traitement un MSLT égal ou inférieur à six minutes ont des valeurs supérieures à six minutes pendant le traitement (*figure 22*). Les polysomnographies effectuées permettent de voir une hausse des stades 1 et 2 chez les sujets.

Le sous-score de cataplexie de l'Ullanlinna Narcolepsy Scale (échelle de mesure de la narcolepsie) a été utilisé pour mesurer la fréquence de celle-ci. Les patients qui n'ont pas déclenché de crise de cataplexie durant les deux semaines pré-expérimentation sont notés à 0 et ne sont pas inclus dans les statistiques de comparaison. Une amélioration significative de la fréquence a été remarquée au cours du traitement de même qu'une baisse des endormissements en sommeil paradoxal [50].

Globalement, le traitement a été très bien toléré chez les douze participants, seuls quelques effets indésirables à noter : bouche sèche, constipation...

En conclusion, la réboxétine a peu d'effets sur les systèmes de neurotransmetteurs hormis sur celui de la noradrénaline où il agit au niveau présynaptique. C'est donc un stimulant qui agirait à la fois sur la somnolence et la cataplexie, néanmoins des études sur un plus large panel de patients seraient nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

Des médecins relatent le cas d'une femme de 72 ans atteinte conjointement de narcolepsie et d'insuffisance chronique rénale et hépatique sévère, avec une intolérance pour la plupart des traitements conventionnels pour son trouble du sommeil. De plus ces traitements sont peu adaptés aux personnes souffrant de maladie rénale ou hépatique et nécessite une surveillance étroite. La patiente consulte en psychiatrie après plusieurs fractures dues aux crises de cataplexie. La prise de réboxétine est un réel succès thérapeutique avec une diminution de 52 % du score de l'échelle d'Epworth et une baisse des blessures traumatiques dues à un meilleur contrôle des cataplexies [51].

III. Pistes pour traiter la narcolepsie

1. Thérapie endocrine

La TRH (thyrotropin-releasing hormone) est une hormone produite par l'hypothalamus et qui a de multiples effets biologiques : elle régule la sécrétion des hormones thyroïdiennes via la TSH (thyroid-stimulating hormone) mais aussi la sécrétion de prolactine. Elle a de nombreux effets neuromodulateurs, influe sur l'activité locomotrice, la respiration, la perception de la douleur... Il a été démontré son effet bénéfique sur la dépression et les pathologies impliquant les motoneurons. Cependant, son application thérapeutique dans ces maladies est très limitée à cause de son profil pharmacocinétique, en effet la TRH est très instable biologiquement et est métabolisée en quelques minutes dans le sang. Mais, depuis peu, des analogues de la TRH ont été conçus en modifiant la partie C ou N terminale les rendant plus stables que la TRH initiale et rendant ainsi possible l'exploration plus poussée des effets thérapeutiques.

Une étude a été mise en œuvre à propos de la TRH et ses analogues et leurs effets sur des chiens atteints de narcolepsie. La maladie apparaît naturellement chez certains chiens et présente des symptômes et des similarités physiologiques très proches de l'homme. Le modèle canin a d'ailleurs été utilisé dans de nombreux essais pharmacologiques des médicaments actuellement utilisés dans la narcolepsie.

Quatre chiens malades et quatre animaux contrôles ont été requis, chacun étant monitoré pendant six heures après l'injection de TRH ou d'analogues de la TRH.

Bilan de l'expérience

- Au niveau de la somnolence : par voie intraveineuse, la TRH l'améliore mais du fait de sa métabolisation immédiate, ce n'est pas significatif. En revanche, l'utilisation des analogues est beaucoup plus convaincante avec une vraie hausse de vigilance marquée dans les deux heures suivant l'injection puis une baisse des effets au-delà même si la vigilance demeure meilleure même six heures après traitement en comparaison de celle initiale sans traitement.
- Au niveau de la cataplexie : à dose importante, les symptômes sont supprimés.

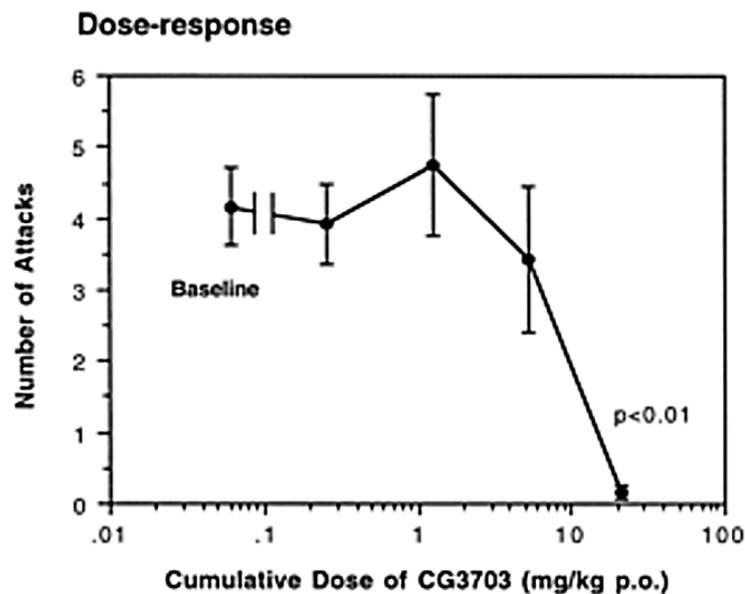


Figure 23 : Impact d'un analogue de la TRH sur la cataplexie en fonction des doses administrées [52]

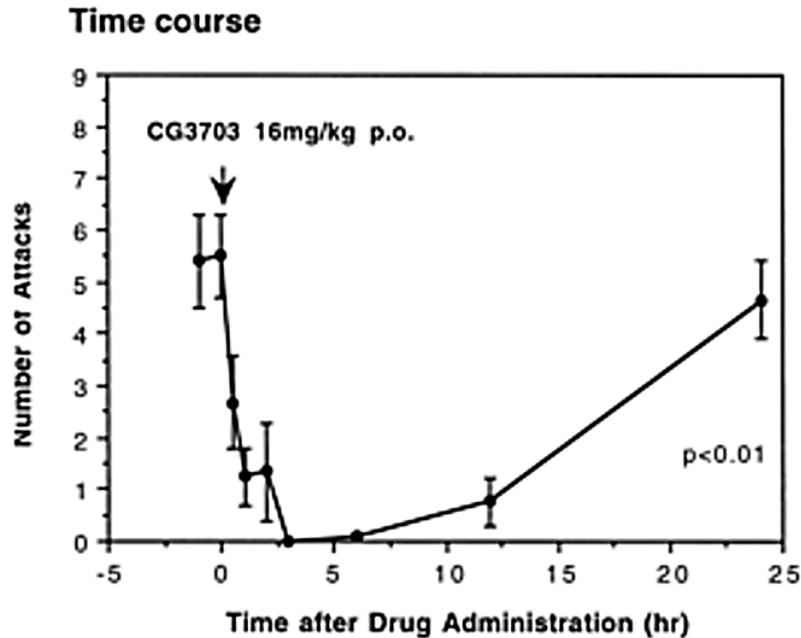


Figure 24 : Nombre de cataplexies en fonction du temps écoulé depuis la prise de l'analogue de la TRH [52]

Une administration par voie orale d'un analogue de la TRH réduit de façon dose-dépendante la cataplexie. Après une dose cumulée de 21,3 mg, une totale suppression des crises a été observée chez la plupart des animaux (*figure 23*). Lors de l'administration d'une dose orale de 16 mg/kg, l'effet maximal anticataplectique se produit entre 3 et 6 heures après la prise et dure 12 heures (*figure 24*). Aucun effet indésirable majeur n'a été déploré.

Pour étudier si les effets éveillant et anticataplectique de la TRH et de ses analogues sont reliés aux effets sur la thyroïde, les taux sanguins de T3 et T4 ont été enregistrés durant toute l'expérimentation. Les résultats nous révèlent qu'aux doses efficaces sur la maladie, il n'y a pas de modification significative des taux de T3 et T4 durant les 8 heures succédant la prise. Ce qui suggère que les effets des analogues de la TRH sur la fonction thyroïdienne n'influencent pas les effets de ces composés sur la somnolence diurne et la cataplexie chez le chien [52].

Les études sur le modèle canin de la narcolepsie ont démontré qu'à la fois l'aspect monoaminergique et cholinergique influent sur la régulation du sommeil et sur le sommeil paradoxal anormal de la narcolepsie. Ces deux systèmes adrénergiques et cholinergiques sont impliqués dans le processus de la narcolepsie, alors que le système dopaminergique est important dans la régulation de la vigilance. De nombreux travaux suggèrent que la TRH

module les effets de ces neurotransmetteurs. En effet, il a été reporté que la TRH augmenterait le turnover central de noradrénaline, ce qui pourrait jouer sur l'effet antidépresseur de la TRH mais aussi sur la hausse de libération de dopamine. Tous ces effets neuromodulateurs pourraient être responsables de l'effet de la TRH sur la cataplexie et la vigilance.

La TRH pourrait aussi avoir un impact sur les symptômes de la narcolepsie *via* des mécanismes spinaux, puisqu'elle dépolarise les motoneurones spinaux, qui sont les mêmes neurones qui sont normalement inhibés durant l'atonie du sommeil paradoxal et probablement dans la cataplexie. La TRH pourrait avoir une action directe sur ces motoneurones spinaux et de ce fait réduire la cataplexie.

Il reste donc à démontrer ces effets thérapeutiques sur l'homme et à développer des analogues stables de la TRH. La thérapie endocrine offre donc des perspectives à la recherche.

D'autres directions de recherches pourraient concerner l'enzyme dégradant la TSH, une métallopeptidase assez spécifique mais aussi la protéine clock responsable de l'horloge circadienne. Ou bien encore du côté du neuropeptide S qui est exprimé par des cellules proches du locus coeruleus et dont l'administration exogène chez les souris provoque une hausse d'activité, une baisse du sommeil paradoxal et une action anxiolytique.

2. Régulation thermique

2.1. Température cutanée et propension au sommeil

La température du corps est le reflet de l'horloge du sommeil, tout comme la régulation circadienne est liée à la température centrale. La température centrale du corps est ainsi plus élevée la journée que pendant la nuit, alors que la température de notre peau subit le cycle inverse. En effet, la température corporelle décline le soir, majoritairement due à l'augmentation de la circulation au niveau de la peau ce qui diminue la chaleur du corps. Ce système est régulé par l'hypothalamus et ce phénomène influe sur notre vigilance.

Durant les périodes de vigilance, les zones distales de la peau (situées aux extrémités) sont plus froides que les proximales ce qui crée un gradient négatif dans le sens distal-proximal. La peau distale se réchauffe quand le système sympathique cutané se relâche.

Des études récentes chez des volontaires sains ont montré que le temps d'endormissement pouvait être relié à la température cutanée, plus la température distale varie de celle du corps, moins la personne met de temps à s'endormir. Les chercheurs ont fait alors l'hypothèse que la température cutanée modulait l'activité neuronale dans les zones du cerveau régulant le sommeil.

L'on sait que l'hypothalamus est impliqué dans la narcolepsie, or le système à hypocréatine ne régule pas que le cycle du sommeil mais joue aussi un rôle dans les fonctions autonomes et métaboliques. Une altération de ce système de régulation d'endormissement/réveil a été observée chez les narcoleptiques.

En 2006, une étude a comparé quinze patients narcoleptiques non traités pharmacologiquement avec des volontaires. Les mesures de la température de la peau ont été prises ont cours de cinq tests de latence d'endormissement effectués au cours de la journée. La température proximale a été prise au niveau de la cuisse et de l'abdomen, la distale au niveau des pieds et des mains.

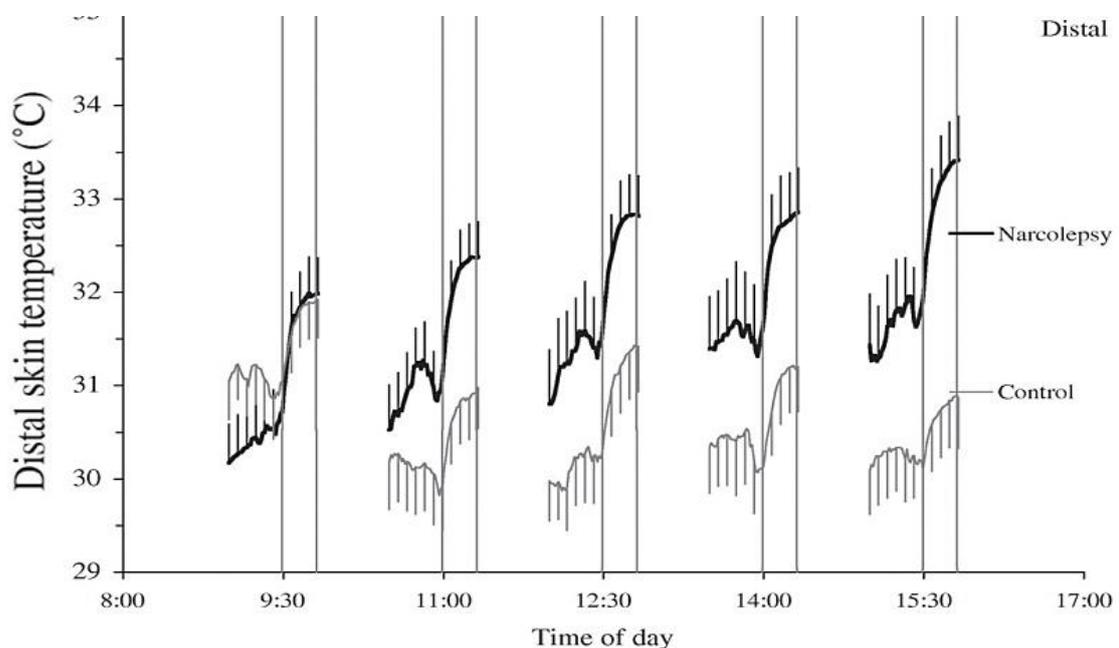


Figure 25 : Variation de la température distale cutanée en fonction du moment de la journée [53]

La principale découverte au niveau de cette expérience est que les narcoleptiques ont une température distale cutanée plus élevée que la moyenne et qu'elle augmente tout au long de la journée (*figure 25*).

Au niveau de la température proximale, elle est plus basse en temps normal chez les patients que chez les individus sains mais les narcoleptiques atteignent environ la même température que les sujets sains au cours du sommeil.

On peut supposer alors que le gradient plus élevé (une relative haute température distale cutanée comparée à celle proximale) favorise l'endormissement.

2.2. Température de la peau et sommeil nocturne.

Nous avons vu précédemment que le problème de régulation de la température cutanée augmentait la propension à dormir. Ici, il a été testé l'influence de la température cutanée sur les différents stades de sommeil.

Huit patients narcoleptiques ont été suivi pendant deux nuits par polysomnographie avec leurs températures cutanées distales et proximales modulées grâce au système thermosuit qui fait varier la température par circulation d'eau chaude ou froide. Augmenter la température cutanée au niveau proximal et la diminuer au niveau distal au cours de la nuit a permis d'augmenter significativement le sommeil à ondes lentes qui est peu présent en général chez ces personnes.

Ce qui laisse le champ libre à l'éventuelle future élaboration de dispositifs permettant d'améliorer le confort des patients souffrant de mauvais sommeil de nuit.

2.3. Température et maintien de vigilance

Jusqu'à maintenant la température corporelle a été peu évoquée, or des chercheurs ont enquêté sur la relation entre la température corporelle et cutanée et la vigilance et l'assoupissement dans la narcolepsie.

Les résultats qui en découlent sont intéressants. Tout d'abord, il s'avère que les narcoleptiques sont plus à même de maintenir leur vigilance quand leur température corporelle est haute (les variations sont de l'ordre du dixième de degré). En pratique, cela signifie que la vigilance peut être altérée par la température des aliments et boissons. Il est aussi plus facile de rester vigilant avec une température distale plus faible. Il a aussi été remarqué que la température corporelle moyenne des narcoleptiques est plus basse que chez des individus sains : $36,47 \pm 0,14^{\circ}\text{C}$ contre $36,88 \pm 0,06^{\circ}\text{C}$ chez les témoins [53].

Des applications pratiques tirées de ces découvertes peuvent être un moyen de mieux manager les problèmes d'assoupissement et de vigilance. Si aujourd'hui cette astuce s'arrête à manger ou boire chaud et à garder ses extrémités froides, peut-être y aura-t-il à l'avenir des vêtements intelligents capables d'adapter notre température ?

3. Thérapie par hypocrégine

3.1. Administration d'hypocrégine

Le traitement standard de la narcolepsie sera peut-être un jour la thérapie par hypocrégine puisqu'elle semble être la cause de la plupart des cas de narcolepsie chez l'homme. Le but serait donc de remplacer ce neurotransmetteur manquant. Ceci pourrait se faire par différentes voies.

Tout d'abord, de la façon la plus simple possible : l'administration d'hypocrégine-1 (hypocrégine-2 moins stable) dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Hors, contrairement à la TRH qui est une petite molécule, l'hypocrégine-1 est de taille médiane et passe très peu la barrière hémato-encéphalique.

Afin de pallier à ce problème, une première expérience chez l'homme d'administration par voie intranasale d'hypocrégine-1 avant le coucher a montré une amélioration du sommeil avec une réduction du sommeil paradoxal, ce qui laisse envisager des perspectives prometteuses.

En effet, l'absorption nasale au niveau de la zone olfactive permet une distribution dans le liquide céphalo-rachidien et dans le parenchyme cérébral selon plusieurs mécanismes qui sont particulièrement utiles pour des principes actifs dont le site d'action se situe dans le cerveau et qui passent difficilement la barrière hémato-encéphalique.

3.2. Thérapie cellulaire et génique

Une autre possible approche expérimentale serait l'induction d'hypocrégine endogène via la thérapie génique ou par le remplacement de cellules.

Les cellules transplantées sont capables de maintenir leur mécanisme intact. Par exemple, chez l'animal la transplantation de tissu hypothalamique a réparé les anomalies circadiennes chez les sujets présentant des mutations. Dans une étude préliminaire, la transplantation chez le rat adulte de cellules hypothalamiques néonatales aboutit à un greffon stable contenant des neurones à hypocrégine. Néanmoins il y a beaucoup de perte de cellules transplantées et l'on ne sait pas encore si les greffons restant restaurent les fonctions à un niveau normal.

On estime que chez l'homme il existe environ 70 000 neurones à hypocrégine et que dans la narcolepsie, la perte est d'environ 85 à 100 %. Actuellement on ne connaît pas le pourcentage minimal nécessaire à la suppression du phénotype narcoleptique. Dans le modèle de la maladie de Parkinson la survie des neurones dopaminergiques est de l'ordre de 5 à 10 %. Ce taux faible de survie suggère qu'il est peut-être impossible de rassembler

suffisamment de matière chez un donneur pour obtenir le nombre requis de cellules fonctionnelles et que des méthodes sont à développer pour parer à ce problème de perte.

Une autre problématique serait le risque de réaction contre les greffons, surtout si la composante auto-immune de la maladie se révèle avérée.

L'avenir pourrait se trouver dans la manipulation génétique des cellules délivrant l'hypocrétine.

Des agonistes directs avec une pharmacocinétique adéquate seraient la thérapie idéale mais aucun n'a encore été découvert à ce jour.

4. Immunothérapie

4.1. Principe

L'association entre la destruction des cellules à hypocretine et le système HLA oriente vers un fondement auto-immun de la narcolepsie. Si cela est bien le cas, le processus est alors seulement réversible avant la presque complète élimination des cellules. Des recherches chez l'enfant avant le début des symptômes indiquent que dans la plupart des cas, le niveau d'hypocrétine-1 est déjà très bas même si le sujet ne présente pas de cataplexie.

Cela suggère malheureusement que les symptômes apparaissent seulement quand la majorité de la population cellulaire est détruite. Cependant une étude sur les rats indique qu'une perte de 70 % des cellules résulte une baisse de 50 % du taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui signifierait qu'il existe une compensation lors de perte cellulaire partielle. Il est aussi possible que la baisse du taux d'hypocrétine soit le miroir de la baisse de fonction cellulaire sans mort cellulaire et que cette destruction peut être encore partiellement renversée à ce stade précoce avec l'immunosuppression.

Pour tenter de répondre à cette hypothèse, des chercheurs ont essayé de stopper la narcolepsie d'un enfant de huit ans déclarée depuis peu : l'enfant a déjà un taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien indétectable, un test de latence d'endormissement positif mais pas de cataplexie. La prednisone a été choisie comme traitement. Seulement après trois semaines, aucune amélioration clinique n'a été observée. L'enfant a maintenant développé la cataplexie et est soigné par modafinil et venlafaxine.

4.2. Traitement par immunoglobulines

Le professeur Dauvilliers a travaillé avec les immunoglobulines en intraveineuse. Six patients ont reçu chaque mois pendant deux jours 2 g/kg. Parmi ces patients, six venaient de déclencher la maladie et deux étaient atteints depuis plus longtemps (quelques années). Des effets sur la somnolence et la cataplexie ont été visibles chez les cas récemment décelés mais

non chez les autres. Aucun effet indésirable majeur n'est à dénoter. De plus, chez ces patients débutant la maladie, la cataplexie a été vraiment réduite significativement jusqu'à ne plus avoir besoin d'anticataplectiques, même neuf mois après le traitement par immunoglobulines, ce qui suggère un effet préventif sur le long terme.

Cependant, ces effets rapportés paraissent subjectifs puisque les mesures de l'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien restent bas. On peut aussi peut être incriminer le manque de précision des systèmes de détection dans le cas d'une très légère amélioration.

Pour confirmer ces résultats, de vrais tests en double aveugle *versus* placebo seraient nécessaire. Il pourrait aussi être aussi intéressant d'explorer l'effet d'autres immunomodulateurs, par exemple ceux agissant sur les lymphokines.

Le mode d'action des immunoglobulines sur les symptômes nécessite d'être étudié davantage. Elles agiraient en supprimant les auto-anticorps alors que l'on n'a pas encore réussi à identifier d'anticorps spécifiques de la narcolepsie. Cependant le mélange d'immunoglobulines est complexe et la modulation d'autres paramètres du système immunitaire reste envisageable.

4.3. Plasmaphérèse

La plasmaphérèse, une méthode de purification sanguine extracorporelle, qui est un autre traitement pour les pathologies auto-immunes pourrait être une réponse à la maladie. Un cas de plasmaphérèse sur un homme qui a déclenché une narcolepsie-cataplexie sévère à soixante ans a été répertorié, une efficacité temporaire a été notée.

La modulation immunitaire n'est encore qu'à ses balbutiements mais peut être qu'associée à une surveillance accrue des enfants susceptibles de développer la maladie, elle deviendra un traitement prometteur [54].

Conclusion

Lutter contre le sommeil en permanence; ne pas arriver à suivre le rythme des autres ; vivre des expériences curieuses, parfois même très étranges ; être trop sensible aux émotions et mal dormir la nuit, comble du paradoxe ; voici le parcours quotidien du narcoleptique !

Il s'avère que le traitement de la narcolepsie évolue au fil du temps. Des progrès ont été faits pour développer et améliorer les traitements symptomatiques qui augmentent la signalétique monoaminergique. Plus encore, de nouvelles perspectives comme la thérapie par hypocrétine élargissent l'horizon des solutions et s'attaquent au cœur de la pathologie.

Le cas de l'hypersomnie idiopathique est plus délicat et gagne à être médiatisé, comme bien d'autres maladies rares. Les mécanismes en jeu sont encore mal identifiés et les traitements se calquent par défaut sur les stimulants utilisés dans la narcolepsie, apportant tout de même une certaine amélioration.

Le challenge est d'autant plus grand que chaque malade présente un profil différent avec une symptomatologie variable plus ou moins présente chez chacun. Il faut donc trouver chez chacun la parade la plus efficace.

Le diagnostic précoce, la prise en charge globale et le suivi sont gages d'une meilleure qualité de vie.

Références bibliographiques

- [1] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Sommeil et troubles [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/> (consulté le 22/03/15)
- [2] BILLIARD Michel, DAUVILLIERS Yves. Régulation circadienne et homéostatique du sommeil et de la veille. *In Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux : Esselvier Masson, 2012, p. 25-34.
- [3] BÉRUBÉ Louise, Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement, Montréal, Les Éditions de la Chenelière Inc, 1991, p. 87.
- [4] CNRS UMR5167, INSERM U628 , UCBL EA4170. Structures et mécanismes responsables du cycle veille sommeil [en ligne]. Disponible sur <https://sommeil.univ-lyon1.fr> (consulté le 28/03/15)
- [5] BILLIARD Michel, DAUVILLIERS Yves. Neurobiologie du sommeil. *In Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux : Esselvier Masson, 2012, p. 11-23.
- [6] Société française de recherche et médecine du sommeil. Procédure de réalisation et d'analyse d'un enregistrement de sommeil nocturne [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfrms-sommeil.org/> (consulté le 14/04/15)
- [7] Centre de référence de l'hypersomnie rare de l'Hôtel-Dieu, Garches et Bordeaux. Outils de dépistage et de suivi de la narcolepsie [en ligne]. Disponible sur <http://www.je-dors-trop.com/> (consulté le 01/05/15)
- [8] ARNULF Isabelle. Evaluation de la somnolence et de la vigilance [en ligne]. Disponible sur <http://www.afvp.info.com/> (consulté le 01/05/15)
- [9] BILLIARD Michel. Somnolence diurne excessive. *La revue du praticien*, vol 57. 15 septembre 2007, p. 1555-1563.
- [10] PASSOUANT P. La narcolepsie au temps de Gelineau [en ligne]. Disponible sur <http://www.biusante.parisdescartes.fr/> (consulté le 05/05/15)
- [11] SACKS Oliver. Narcolepsie et démons de la nuit. *In L'odeur du si bémol : l'univers des hallucinations*. Edition du Seuil, 2014.
- [12] LEU-SEMENESCU S., COCHEN DE COCK V., DAURIAC LE MASSON V., DEBS R., LAVALT S., ROZE E., VIDAILHET M., ARNULF I. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy [en ligne]. Disponible sur <http://www.sleep-journal.com/> (consulté le 05/05/15)

- [13] VECCHIERINI Marie-Françoise. Somnolence diurne excessive. *In Le guide du sommeil*. Montrouge : Editions John Libbey Eurotext, 1997, p.125.
- [14] GOSWAMI M., PANDI-PERUMAL S.R., THORPY M.J. Non-pharmacologic treatments of Narcolepsy. *In Narcolepsy a clinical guide*. Springer, 2010, p.316.
- [15] Portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Narcolepsie [en ligne]. Disponible sur <http://www.orpha.net/> (consulté le 12/05/15)
- [16] BILLIARD Michel, DAUVILLIERS Yves. La narcolepsie. *In Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux : Esselvier Masson, 2012, p. 201-212.
- [17] Agence Nationale de sécurité des Médicaments et des produits de santé. Vaccins pandémiques grippe A et narcolepsie. Mise à jour de l'information sur les dernières données scientifiques [en ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/> (consulté le 12/05/15)
- [18] THANNICKAL T.C., NIENHUIS R., SIEGEL J.M. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*, 2009, vol 32, p.993-998.
- [19] FARACO J., MIGNOT E. Immunological and genetical aspects of narcolepsy [en ligne]. Disponible sur <http://sleepmedres.org/> (consulté le 19/05/15)
- [20] Dictionnaire de français Larousse. Disponible sur <http://www.larousse.fr/>
- [21] LABALETTE M., BENE MC., BAHRAM S. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain [en ligne]. Disponible sur <http://www.assim.refer.org/> (consulté le 19/05/15)
- [22] FONTANA A., GAST H., REITH W., RECHER M., BIRCHLER T., BASSETI C. Narcolepsy : autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatilby complex class II induced neuronal loss ?. *Brain a journal of neurology*, 2010, 133, p.1300-1311.
- [23] CVETKOVIC-LOPES V., BAYER L., DORSAZ S. et al. - Elevated tribbles homolog 2-specific antibody in narcolepsy patients. *In J. Clin. Invest.* 2010, 120, 713-719
- [24] American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorder [en ligne]. Disponible sur <http://www.esst.org/> (consulté le 21/05/15)
- [25] BILLIARD Michel, DAUVILLIERS Yves. Hypersomnie idiopathique. *In Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux : Esselvier Masson, 2012, p. 215-221.
- [26] VERNET Cyrille, ARNULF Isabelle (dir.). *Caractérisations des hypersomnies centrales chez l'homme : approche clinique et électrophysiologique*. 219 p. Thèse de doctorat : Neurosciences. Paris : Paris 6 : 2010.

- [27] Centre national de référence narcolepsie et hypersomnie. L'hypersomnie idiopathique [en ligne]. Disponible sur <http://www.cmse.ch/> (consulté le 28/05/15)
- [28] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des droits des femmes. Maladies rares [en ligne]. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/> (consulté le 29/05/15)
- [29] Institut National du sommeil et de la vigilance. Hypersomnies [en ligne]. Disponible sur <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/> (consulté le 02/06/15)
- [30] Centre de référence de l'hypersomnie rare de l'Hôtel-Dieu, Garches et Bordeaux. Narcolepsie et nutrition [en ligne]. Disponible sur <http://www.je-dors-trop.com/> (consulté le 04/05/15)
- [31] GUGLIETTA Antonio. Modafinil and Armodafinil. *In Drug treatment of sleep disorders*. Springer, p. 211-220.
- [32] Open Chemistery Database. Disponible sur <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (consulté le 30/06/15)
- [33] Dictionnaire Vidal. Disponible sur <http://www.vidal.fr/> (consulté le 30/06/15)
- [34] SCHWARTZ JR., NELSON MT., SCHWARTZ ER., HUGHES RJ. Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness [en ligne]. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (consulté le 25/06/15)
- [35] MINZENBERG MICHAEL J, CARTER CAMERON S. Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, p.1477–1502.
- [36] DAUVILLIERS Y., NEIDHART E., BILLIARD M., TAFTI M. Sexual dimorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in narcolepsy is associated with response to modafinil. *The Pharmacogenomics Journal*, 2002, 2, p.65–68.
- [37] BERNADES-GENISSON V., BERNADOU J. Psychostimulant. *In Traité de chimie thérapeutique. Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Lavoisier, 2011, p.695-716.
- [38] VOLKOW ND., FOWLER JS., WANG G., DING Y., GATLEY SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies [en ligne]. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (consulté le 21/07/15)
- [39] VOLZ T.J. Neuropharmacological Mechanisms Underlying the Neuroprotective Effects of Methylphenidate. *Current Neuropharmacology*, 2008 Dec; 6(4): p.379–385.

- [40] SZABADI E. GHB for cataplexy : Possible mode of action [en ligne]. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (consulté le 28/07/15)
- [41] BLACK J, HOUGHTON WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 2006 Jul;29(7) ,p.939-946.
- [42] BILLIARD M., DAUVILLIERS Y., DOLENC - GROŠELJ L., LAMMERS G.J , MAYER G., SONKA K .Management of narcolepsy in adults. *In European Handbook of neurological management 2nd edition*, vol 1. Oxford : Wiley-Blackwell Publishing, 2010, p.513-528.
- [43] BILLIARD Michel, DAUVILLIERS Yves. Hypersomnie idiopathique. *In Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux : Esselvier Masson, 2012, p. 218-220.
- [44] ANACLET C., PARMENTIER R., GONDARD E., GUIDON G., Buda C., SASTRE J-P., FRANCO P.,LIN J-S. Récepteur H3 histaminergique : une nouvelle cible cérébrale de la thérapie des troubles du sommeil [en ligne]. Disponible sur <https://sommeil.univ-lyon1.fr> (consulté le 10/09/15)
- [45] NITTUR N., KONOFAL E., DAUVILLIERS Y., FRANCO P., LEU-SEMENESCU S., COCHEN DE COCK V., O. INOCENTE C., BAYARD S., SCHOLTZ S., LECENDREUX M., ARNULF I. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: A long-term chart review [en ligne]. Disponible sur <http://www.sleep-journal.com/> (consulté le 24/09/15)
- [46] LABORATOIRE INTSELCHIMOS. Dexamphetamine sulfate® 5mg [en ligne]. Disponible sur <http://intselchimos.com/> (consulté le 24/09/15)
- [47] ANSM. Liste des spécialités autorisées dans le cadre d'ATU nominatives [en ligne]. Disponible sur <http://ansm.fr> (consulté le 24/09/15)
- [48] HARSH JOHN R., HAYDUK R., ROSENBERG R., WESNES KEITH A., K. WALSH J., ARORAF S., NIEBLERF GWENDOLYN E., ROTH T. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Current Medical Research and Opinion*, Volume 22, Issue 4, 2006, p.761-774.
- [49] HUBLIN C., PARTINEN M., HEINONEN E. H., PUUKKA P., SALMI T. Selegiline in the treatment of narcolepsy [en ligne]. Disponible sur <http://www.neurology.org/> (consulté le 30/04/16)
- [50] LARROSA Oscar, DE LA LLAVE Yolanda, BARRIO Soledad, GRANIZO Juan Jose Garcia, BORREGUERO Diego. Stimulant and Anticataplectic Effects of Reboxetine in Patients with Narcolepsy: A Pilot Study. *Sleep*, Vol. 24, No. 3, 2001, p. 283-285.

[51] FREIRE LUCAS R., CARRIÇO P. Reboxetine-treated narcolepsy: case report. *In European Psychiatry*, Volume 27, Supplement 1, 2012, p. 1347.

[52] NISHINO S., ARRIGONI J., SHELTON J., KANBAYASHI T., DEMENT WILLIAM C, MIGNOT E. Effects of Thyrotropin-Releasing Hormone and its Analogs on Daytime Sleepiness and Cataplexy in Canine Narcolepsy. *The Journal of Neuroscience*, Aout 1997, 17(16), p.6401-6408.

[53] FRONCZEK R., RAYMANN ROY J.E.M, ROMEIJN N., OVEREEM S., FISCHER M., VAN DIJK J, LAMMERS J., VAN SOMEREN J.W. Manipulation of Core Body and Skin Temperature Improves Vigilance and Maintenance of Wakefulness in Narcolepsy. *Sleep* 2008, Fevrier, p. 233–240.

[54] MIGNOT Emmanuel, NISHINO Seiji. Emerging Therapies in Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep* 2005, 28(6), p.754-763.

Table des annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Echelle de somnolence de Karolinska..... | 86 |
| Annexe 2. Echelle d'Epworth..... | 87 |
| Annexe 3. Carte de soins et d'urgences du narcoleptique..... | 88 |
| Annexe 4. Agenda du sommeil..... | 89 |
| Annexe 5. Demande d'ATU nominative..... | 90 |

Annexe 1. Echelle de somnolence de Karolinska

| | |
|--|---|
| Très éveillé | 1 |
| | 2 |
| Eveillé | 3 |
| | 4 |
| Ni éveillé ni somnolent | 5 |
| | 6 |
| Somnolent mais sans difficulté à demeurer éveillé | 7 |
| | 8 |
| Très somnolent, luttant contre le sommeil | 9 |

Choisissez la proposition correspondant le mieux à votre état de somnolence. Les états intermédiaires sont notés mais non désignés verbalement.

Annexe 2. Echelle d'Epworth

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir, et non de vous sentir seulement fatigué, dans les situations suivantes ? Cette question concerne votre vie dans les derniers mois. Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une des situations suivantes, essayez de vous représenter comment elles auraient pu vous affecter. Choisissez dans l'échelle suivante le chiffre le plus approprié à la situation.

0 = ne s'assoupira jamais

1 = faible chance de s'assoupir

2 = chance moyenne de s'assoupir

3 = forte chance de s'assoupir.

On admet en général qu'un score supérieur à 10 est le signe d'une somnolence diurne excessive.

| Situation | Chiffre |
|--|----------------|
| Assis en train de lire | |
| En train de regarder la télévision | |
| Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion) | |
| Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure | |
| Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le Permettent | |
| Assis en train de parler à quelqu'un | |
| Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement | |
| Assis calmement après un repas sans alcool | |

Annexe 3. Carte de soins et d'urgence du narcoleptique



The image shows a French Emergency Healthcare Card (Carte de soins et d'urgence) for Narcolepsy (Narcolepsie). At the top, it features the French Republic logo and the text 'Liberté • Égalité • Fraternité', 'RÉPUBLIQUE FRANÇAISE', 'Ministère de la Santé et des Solidarités', and 'Direction Générale de la Santé'. The title 'Carte de soins et d'urgence' is followed by 'Emergency Healthcare Card'. The condition 'Narcolepsie' is written in large letters, with 'Narcolepsy' below it and a stethoscope icon to the right. A descriptive paragraph explains that narcolepsy is a rare neurological disease characterized by sleep and wakefulness disorders, with main signs being excessive daytime sleepiness and irresistible sleep attacks, as well as cataplexies (partial or total muscle tone loss while conscious). A warning section with a red triangle icon lists two risks: a traumatic fall during a cataplexy triggered by an emotion, and a sudden, potentially accident-prone access to sleep that should not be confused with a malaise. A red arrow points to the instruction: 'Dans ce cas, tenter d'abord de réveiller le porteur de cette carte avant d'appeler les secours.' At the bottom, a disclaimer states that the card is updated by a doctor, is confidential, and should be kept in an emergency.

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Narcolepsie

Narcolepsy

La narcolepsie est une maladie neurologique rare, caractérisée par des troubles du sommeil et de l'éveil. Les signes principaux sont la somnolence diurne excessive avec accès irrésistibles de sommeil durant la journée et les cataplexies (= chutes partielles ou totales du tonus musculaire en pleine conscience).

- Risque de chute traumatique lors de la survenue d'une cataplexie, souvent déclenchée par une émotion
- Risque d'accès brutal d'endormissement, potentiellement accidentogène, à ne pas confondre avec un malaise

➔ Dans ce cas, tenter d'abord de réveiller le porteur de cette carte avant d'appeler les secours.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.
Il est recommandé de conserver cette carte sur vous, elle est très utile, voire indispensable en cas d'urgence.

Annexe 5. Demande d'ATU nominative



DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

Tous les champs sont obligatoires. Veillez à la lisibilité des informations.

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée. En cas de doute : 01 55 87 36 12 (fax)

Pour garantir le traitement de votre demande dans les meilleurs délais, utilisez ce formulaire électronique disponible sur www.ansm.sante.fr

Q11ADOC025 v01

| | | | |
|--|----------------|--|----------------|
| Onco/Hémato/Néphro | 01 55 87 34 52 | Cardio/Endocrin/Gynéco/Uro | 01 55 87 30 53 |
| Neuro/Psy/Antalgie/Rhumato/Pneumo/ORL/Oph | 01 55 87 33 32 | Anti-infectieux/Gastro-Hépat/Dermato/Mal.métab.rares | 01 55 87 34 02 |
| Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et analogues recombinants/immunosérums/vaccins | | | 01 55 87 34 92 |

| | |
|--|--|
| <p>► Patient</p> <p>NOM (3 prem. lettres) <input type="text"/> PRENOM (2 prem. lettres) <input type="text"/></p> <p>Date de naissance(JJ/MM/AAAA) <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>► Médicament demandé</p> <p>NOM / DCI <input type="text"/></p> <p>Forme et dosage <input type="text"/></p> <p>Posologie <input type="text"/></p> <p>Durée demandée <input type="text"/></p> <p>Association thérapeutique prévue ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, laquelle <input type="text"/></p> <p>► Informations supplémentaires en cas de renouvellement</p> <p>Date de début du traitement (JJ/MM/AAAA) <input type="text"/></p> <p>Données relatives à l'efficacité du traitement instauré <input type="text"/></p> <p>Des effets indésirables ont-ils été observés ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ► Précisez (nature, intensité, durée...)</p> <p><input type="text"/></p> <p>Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non www.ansm.sante.fr</p> | <p>► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandée l'ATU</p> <p><input type="text"/></p> <p>► Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) Joindre toutes pièces utiles.</p> <p><input type="text"/></p> |
|--|--|

| Partie réservée au au médecin prescripteur | Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé |
|--|---|
| NOM <input type="text"/> Service <input type="text"/> | NOM <input type="text"/> Date, signature et cachet |
| Tél <input type="text"/> Date, signature et cachet | Tél <input type="text"/> |
| Fax <input type="text"/> | Fax <input type="text"/> |
| Email <input type="text"/> | Email <input type="text"/> |
| Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient. | <input type="checkbox"/> Initiation <input type="checkbox"/> Renouvellement ► n° ATU précédente <input type="text"/> |

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Etiologie des hypersomnies..... | 17 |
| Figure 2 : Dispositif de polysomnographie..... | 19 |
| Figure 3 : Actimètre..... | 20 |
| Figure 4 : Structure chimique du modafinil..... | 38 |
| Figure 5 : Spécialité Modiodal®..... | 39 |
| Figure 6 : Ordonnance sécurisée..... | 40 |
| Figure 7 : Structures chimiques de certains sympathomimétiques..... | 45 |
| Figure 8 : Fonctionnement d'une synapse..... | 46 |
| Figure 9 : Métabolisation du méthylphénidate..... | 47 |
| Figure 10 : Molécule d'oxybate de sodium..... | 49 |
| Figure 11 : Traitement classique de la narcolepsie..... | 56 |
| Figure 12 : Médicaments utilisés dans l'hypersomnie idiopathique..... | 57 |
| Figure 13 : Structure chimique du pitolisant..... | 59 |
| Figure 14 : Evolution du score d'Epworth en fonction du temps..... | 60 |
| Figure 15 : Structure chimique du mazindol..... | 61 |
| Figure 16 : Structure chimique de la dexamphétamine..... | 64 |
| Figure 17 : Molécule de fénétylline..... | 65 |
| Figure 18 : Structure chimique de l'armodafinil..... | 66 |
| Figure 19 : Structure chimique de la sélégiline..... | 66 |
| Figure 20 : Structure chimique de la pémoline..... | 67 |
| Figure 21 : Structure chimique de la réboxétine..... | 68 |
| Figure 22 : Evolution du temps d'endormissement et du score de cataplexie avant et pendant traitement chez chacun des sujets..... | 69 |
| Figure 23 : Impact d'un analogue de la TRH sur la cataplexie en fonction des doses administrées..... | 71 |
| Figure 24 : Nombre de cataplexies en fonction du temps écoulé depuis la prise de l'analogue de la TRH..... | 72 |
| Figure 25 : Variation de la température distale cutanée en fonction du moment de la journée..... | 74 |

Table des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Posologies des traitements de la narcolepsie..... | 56 |
| Tableau 2 : Dosage, combinaison et effet du mazindol..... | 63 |
| Tableau 3 : Bénéfice du mazindol sur la cataplexie..... | 63 |

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Mathilde LESAGE

Narcolepsie et hypersomnie idiopathique
physiopathologie et traitements

Résumé :

L'être humain passe en moyenne un tiers de sa vie à dormir. Cette proportion augmente chez certains sujets. En effet il existe certaines pathologies où rester éveillé s'apparente à un combat. La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique constituent des maladies rares. Ce sont des pathologies neurologiques qui entraînent entre autre une somnolence diurne excessive, source de gêne quotidienne pour le malade. Certaines solutions médicamenteuses apportent une amélioration et sont amenées à être délivrées par le pharmacien.

L'objectif de cette thèse est de mettre en lumière la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique en s'intéressant aux caractéristiques de ces pathologies et aux thérapeutiques mises en œuvre pour diminuer la souffrance du patient.

Mots-clés : narcolepsie, hypersomnie, somnolence diurne excessive, cataplexie, stimulants

Narcolepsy and idiopathic hypersomnia
physiopathology and treatment

Abstract :

The human being spends on average one third of his life asleep. This proportion increases in some subjects. Indeed there are some diseases where stay awake is assimilated to a fight. Narcolepsy and idiopathic hypersomnia are rare diseases. These are neurological disorders that result from other excessive daytime sleepiness, daily source of annoyance to the patient. Some drug solutions provide an improvement and are caused to be issued by the pharmacist.

The aim of this thesis is to highlight narcolepsy and idiopathic hypersomnia by focusing on the characteristics of these diseases and therapeutics to reduce the patient' suffering.

Keywords : narcolepsy, hypersomnia, excessive daytime sleepiness, cataplexy, stimulants