

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 6 juillet 2017 à POITIERS

par Mademoiselle PILLOT Marion

née le 23 Mars 1989

Le traitement de la narcolepsie avec cataplexie
par l'oxybate de sodium

Composition du jury :

Président : Monsieur Fauconneau Bernard, Professeur en Toxicologie

Directeur de thèse : Madame Charvet Caroline, Maître de conférences en Physiologie

Membre : Madame Berland Valérie, Docteur en Pharmacie



PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH

- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique MCU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique MCU-PH
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH

- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- BUYCK Julien, microbiologie, MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DEJEAN Catherine, pharmacologie MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Attaché Temporaire d'Enseignement et de recherche (ATER)

FERRU-CLEMENT Romain, biochimie et biologie moléculaire

Professeur 2nd degré - anglais

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - anglais

- DHAR Pujasree

Contractuel enseignant - anglais

- ELLIOTT Margaret

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Fauconneau Bernard de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse.

Merci à Madame Charvet Caroline, qui a accepté de diriger ma thèse, de m'accompagner et de me guider tout au long de cette aventure.

Merci à Madame Berland Valérie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à Madame Pruvost Chantal de m'avoir donné ma chance pour mon premier poste en tant que pharmacien, et merci à toute l'équipe : Diane, Gaëlle et Patricia.

Je remercie Monsieur Papet Pierre, de m'accueillir au sein de son équipe depuis, déjà plusieurs années et de me faire confiance.

A mes parents, qui se sont montrés très patients et compréhensifs durant ces longs mois de travail. Merci d'être là.

A mon frère Matthieu. Malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent, je sais que tu penses à moi.

A ma sœur Magali et sa famille, qui m'ont accueillis, soutenus et amusés pendant toute une année.

Merci à toute ma famille à travers la France. A mes grands-parents, partis trop vite.

A tous mes amis de fac, on a passé tellement de moments inoubliables et insolites pendant toutes ces années. Je remercie spécialement Marie qui me suit depuis la terminale, j'espère que notre amitié durera longtemps.

Et pour finir, un grand merci à Amandine et Fanny, mes deux comparses de fous rires, je ne me laisserai jamais de vos pitreries.

Table des matières

Table des illustrations	6
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	9
1 Introduction sur le sommeil et ses troubles	10
1.1 Le sommeil.....	10
1.1.1 Définition.....	10
1.1.2 Régulation	10
1.1.3 Sommeil lent	11
1.1.4 Sommeil paradoxal (SP)	12
1.2 L'éveil.....	13
1.3 Les différents troubles du sommeil.....	15
1.3.1 Les déficits en sommeil : l'insomnie.....	15
1.3.2 Les excès de sommeil ou hypersomnies	16
1.3.2.1 Divers troubles	16
1.3.2.2 Narcolepsies de type 1 et 2.....	17
2 La narcolepsie avec cataplexie : narcolepsie de type 1	19
2.1 Généralités.....	19
2.2 Découverte historique	19
2.3 Epidémiologie	19
2.4 Signes cliniques.....	19
2.4.1 Somnolence diurne	20
2.4.2 Cataplexie	20
2.4.3 Signes cliniques accessoires	20
2.4.3.1 Hallucinations.....	20
2.4.3.2 Paralysies du sommeil.....	21
2.4.3.3 Fragmentation du sommeil nocturne	21
2.4.3.4 Autres symptômes	21
2.5 Physiopathologie	21
2.5.1 Rôle des hypocrétines	22
2.5.2 Facteurs génétiques	24

2.5.3	Facteurs environnementaux	25
2.6	Diagnostic	27
2.6.1	Polysomnographie.....	27
2.6.2	Test Itératif de Latence d'Endormissement : TILE	29
2.6.3	Mesures de l'hypocrétine et typage HLA	30
2.7	Traitements	31
2.7.1	Traitements de la somnolence.....	32
2.7.1.1	De première intention	32
2.7.1.2	De deuxième intention	32
2.7.2	Traitement de la cataplexie, des hallucinations et des paralysies du sommeil .	33
2.7.2.1	Antidépresseurs	33
2.7.3	Mesures comportementales	34
3	L'oxybate de sodium : Xyrem®	35
3.1	Forme et présentation.....	35
3.2	Découverte de l'oxybate de sodium.....	35
3.3	Indication thérapeutique.....	35
3.4	Posologie.....	35
3.5	Effets indésirables.....	36
3.6	Contre-indications et précautions d'emploi.....	38
3.6.1	Contre-indications	38
3.6.2	Précautions d'emploi	38
3.7	Propriétés pharmacologiques	39
3.7.1	Propriétés pharmacodynamiques.....	39
3.7.2	Propriétés pharmacocinétiques	41
3.7.2.1	Absorption et distribution	41
3.7.2.2	Métabolisme et élimination.....	41
3.7.2.3	Populations particulières	42
3.8	Conditions de prescription et de délivrance.....	43
3.8.1	Plan de gestion des risques (PGR)	43
4	Perspectives	46
4.1	Le Pitolisant : Wakix®	46
4.2	La Dexamphétamine : Attentin®	47

4.3	Traitement par hypocréatine	48
4.4	Les agonistes GABA-B	48
4.5	L'immunothérapie	49
	Conclusion	50
	Annexe 1	51
	Annexe 2.....	52
	Annexe 3	53
	Annexe 4	55
	Annexe 5	56
	Annexe 6	58
	Bibliographie	60
	Résumé	65
	Serment de Galien	66

Table des illustrations

Figure 1 : Electroencéphalogramme de la veille et des différents stades du sommeil	12
Figure 2 : Structures nerveuses et neurotransmetteurs du réseau de l'éveil	15
Figure 3 : Projections des neurones à hypocrétine.....	23
Figure 4 : Régions HLA associées à la narcolepsie sur le chromosome 6	24
Figure 5 : Hypnogrammes d'un patient sain et d'un patient narcoleptique.....	29
Figure 6 : Protocole de réalisation du TILE.....	30
Figure 7 : Formule semi-développée de l'oxybate de sodium $C_4H_8O_3$	35
Figure 8 : Organisation d'une synapse GABA/GHB	39
Figure 9 : Mécanisme possible de l'activation des récepteurs GABA-B par le GHB	40
Figure 10 : Les différentes voies de métabolisation du GHB	42

Liste des abréviations

ADCA-DN : Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia, Deafness and Narcolepsy

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANC : Association française de Narcolepsie Cataplexie et d'hypersomnies rares

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DNMT : DNA-Methyltransferase 1

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EMA : European Medicine Agency

EMG : Electromyogramme

EOG : Electro-oculogramme

FR : Fréquence Respiratoire

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GAD : Glutamate Déshydrogénase

GHB : Gamma-hydroxybutyrate

GWAS : Genome Wide Association Study

HAS : Haute Autorité de Santé

HCRT : Hypocrétine

HCRTR : Récepteur aux Hypocrétines

HLA : Human Leukocyte Antigen

LC : *Locus Coeruleus*

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDT : Lateral Dorsal Tegmentum

LHA/PH : Lateral Hypothalamic Area/Posterior Hypothalamus

OXR : Orexine

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPT : Pedunculo pontine Tegmentum

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

REM : Rapid Eye Movement

SMR : Service Médical Rendu

SP : Sommeil Paradoxal

SSR : Acide Succinique Semi-aldéhyde Réductase

TCR : T-cell Receptor

TILE : Test Itératif de Latence d'Endormissement

TMN : Tuberomammillary Nucleus

TRIB2 : Autoanticorps Anti-Tribbles 2

VLPO : Zone Préoptique Ventrolatérale

VTA : Ventral Tegmental Area

Introduction

Pour la majorité des personnes, la narcolepsie c'est : « s'endormir n'importe où, n'importe quand », alors que cette maladie se caractérise par d'autres symptômes tout aussi handicapants pour la vie de tous les jours.

La narcolepsie est l'hypersomnie la plus connue mais elle reste difficile à diagnostiquer à cause des différents symptômes qu'elle présente et également du fait que les médecins ne soient pas assez formés sur cette pathologie. La mise en place d'une nouvelle classification et de critères de diagnostic entre les deux types de narcolepsie permettra certainement de poser un diagnostic plus rapidement dans les années à venir.

Les traitements de la maladie de Gélineau sont de type pharmacologique avec les stimulants amphétaminiques ou non, les antidépresseurs et l'oxybate de sodium ; ainsi que comportemental pour permettre de mieux vivre la maladie dans la vie quotidienne aussi bien privée que professionnelle.

L'oxybate de sodium est le seul médicament indiqué à la fois pour traiter la somnolence diurne excessive et la cataplexie. Sa prescription et sa délivrance sont très encadrées car il peut être détourné à des fins récréatives et être consommé de façon illicite.

Cette thèse a pour but de comprendre le mécanisme de la narcolepsie de type 1 en commençant par un rappel sur le sommeil. Le traitement par le Xyrem® sera ensuite présenté. Et pour finir, les perspectives thérapeutiques seront évoquées.

1 Introduction sur le sommeil et ses troubles

1.1 Le sommeil

1.1.1 Définition

Le sommeil se définit comme un état réversible de sensibilité réduite à l'environnement et à une baisse d'interaction avec celui-ci. Il s'oppose de façon physiologique à l'état de veille.

Il se caractérise comme une fonction physiologique vitale et rythmique responsable d'assurer l'équilibre entre les besoins biologiques internes (endocrinien, métabolique,..) et le milieu extérieur (alternance jour/nuit, activité professionnelle,...).

Il est composé de 2 phases se succédant tout au long de la nuit : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Ce cycle se reproduit 4 à 6 fois par nuit et dure environ 90 à 120 minutes [1].

1.1.2 Régulation

Le cycle veille/sommeil dépend de deux processus de régulation : le processus circadien et le processus homéostatique.

Le système circadien (du latin *circa* « proche de » et *dies* « jour ») est considéré comme une « horloge interne » réglée sur 24 heures environ [2]. Ce système se situe au niveau de l'hypothalamus dans le noyau suprachiasmatique où il contrôle la production d'une hormone : la mélatonine sécrétée à partir de la sérotonine, et produite en majorité par la glande pinéale et en quantité moindre par la rétine. Elle commence à être sécrétée au fur et à mesure que la luminosité diminue, favorisant l'endormissement, pour atteindre un pic vers 3 heures du matin. La mélatonine participerait à la régulation du cycle veille/sommeil par inhibition des systèmes de l'éveil. La découverte de projections nerveuses à partir du noyau suprachiasmatique vers l'aire préoptique ventrolatérale est un argument en ce sens [2, 3].

Le système homéostatique est une fonction physiologique correspondant à l'inclination à s'endormir au cours du nyctémère en fonction du besoin et de la pression de sommeil. Il commande l'équilibre entre le temps passé à l'état de veille et le besoin de sommeil [2].

Ces deux systèmes interagissent afin de générer des épisodes de sommeil ininterrompus d'environ 8 heures et de maintenir l'éveil durant 16 heures, malgré l'accumulation de sommeil.

1.1.3 Sommeil lent

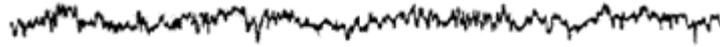
Le sommeil lent ainsi que l'endormissement se caractérisent par la fermeture des paupières, le relâchement du tonus musculaire et d'une respiration calme et régulière. C'est un état fait pour le repos avec diminution de la température corporelle, de la consommation d'énergie et une augmentation de la composante parasympathique. Le sommeil lent est divisé en 4 stades (voir figure 1) [1, 4] :

- Stade 1 : il se caractérise par une activité cérébrale de bas potentiel de fréquence mixte avec des ondes α (alpha) qui deviennent irrégulières et sont remplacées par des ondes Θ (thêta) de 4-7 cycles/seconde. Ce stade dure quelques minutes, c'est l'endormissement.
- Stade 2 : il se caractérise par une activité cérébrale de fréquence mixte avec toujours les ondes Θ accompagnées de fuseaux et de complexes K. Les fuseaux du sommeil sont des ondes de fréquence plus importante (12-16 cycles/seconde) et de durée d'environ une demi-seconde. Les complexes K sont de grandes ondes lentes et de durée d'au moins une demi-seconde. Le stade 2 dure entre 5 et 15 minutes, c'est un sommeil léger.
- Stades 3 et 4 : ils sont définis par des ondes lentes δ (delta) de 1-2 cycles/seconde et d'amplitude d'au moins 75 μ volts. La présence de fuseaux diminue en stade 3 pour quasiment disparaître en stade 4. Ces stades occupent 15 à 20% de la durée totale du sommeil et sont définis comme un état de sommeil lent profond.

ETATS DE VIGILANCE

Caractéristiques électro-encéphalographiques

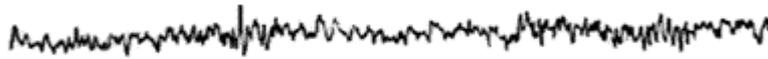
Eveil "actif" : Yeux ouverts, activité rapide peu ample



Eveil "passif" : Relaxé, yeux fermés, 8 à 12 ondes par seconde. Activité alpha



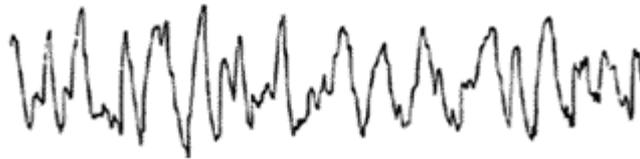
Stade I : endormissement, sommeil de transition
3 à 7 ondes / seconde. Activité theta



Stade II : Sommeil lent léger
Fuseaux de sommeil et complexes K



Stade III et IV : Sommeil lent profond
0,5 à 3 ondes / seconde



Stade V : Sommeil paradoxal
activité rapide et ondes en "dents de scie"

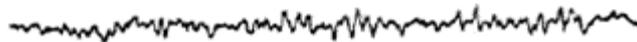


Figure 1 : Electroencéphalogramme de la veille et des différents stades du sommeil [5]

Les structures nerveuses impliquées dans le sommeil lent et l'endormissement sont retrouvées au niveau de l'aire préoptique, en particulier les neurones GABAergiques (acide gamma(γ)-aminobutyrique) qui projettent leurs terminaisons vers les systèmes de l'éveil pour les inhiber et réciproquement [2].

De plus, l'adénosine extracellulaire s'accumulerait durant l'éveil dans le cortex et le télencéphale pour induire une diminution progressive de l'activité des neurones cholinergiques et une augmentation de l'activité des neurones GABAergiques [2]. Ces deux types d'action contribueraient à l'endormissement et au maintien du sommeil.

1.1.4 Sommeil paradoxal (SP)

Il suit le sommeil lent et se caractérise par une activité cérébrale intense de fréquence mixte et de bas voltage comme dans le stade 1 (voir figure 1), une atonie

musculaire complète et la survenue de mouvements oculaires rapides appelés REM (Rapid Eye Movement) [1].

On note également l'irrégularité du rythme cardio-respiratoire qui varie selon l'importance des rêves.

Le sommeil paradoxal occupe $\frac{1}{4}$ du temps de sommeil et se répète toutes les 90 minutes environ [3].

Plus la nuit avance et plus le nombre d'épisode de sommeil lent diminue et donc le temps de sommeil paradoxal augmente.

Une personne réveillée durant ce stade se souviendra en détail de son rêve dans 80% des cas alors qu'une personne réveillée en sommeil de stade 2 n'en raconte un que dans 13-15% des cas [2].

Le réseau de contrôle du sommeil paradoxal est composé de neurones inhibiteurs du SP dits « SP-off » qui sont actifs durant l'éveil : ce sont des neurones à orexines, à monoamines (noradrénaline, sérotonine et histamine) et plus récemment découverts, les neurones GABAergiques. A l'entrée en SP, ces neurones lèvent l'inhibition exercée sur les neurones SP-on qui génèrent le sommeil paradoxal [2].

1.2 L'éveil

L'éveil est une phase d'expression de comportements nécessaires à la vie et représente deux tiers de notre temps [1].

L'activité corticale enregistrée pendant la veille est dite désynchronisée : les différents neurones fonctionnent de façon indépendante ce qui s'oppose à la synchronisation du sommeil (voir figure 2) [5].

Les neurones à histamine sont localisés au niveau de l'hypothalamus postérieur dans le noyau tubéromamillaire et projettent dans une grande partie des régions cérébrales. Ils ont une action activatrice et maintiennent l'éveil.

Les neurones à orexines ou hypocrétines sont situés dans la partie dorso-latérale de l'hypothalamus et se projettent dans l'ensemble du cerveau. Leur stimulation permet l'éveil et augmente la prise alimentaire.

Les neurones à acétylcholine, GABA et glutamate sont situés dans le télencéphale basal. La plupart des neurones sont actifs durant l'éveil et le sommeil paradoxal. Les neurones à acétylcholine ont un rôle important dans l'apprentissage et la mémorisation. Les neurones cholinergiques et glutamatergiques du noyau de Meynert activent directement les

neurones corticaux alors que les neurones GABAergiques activent le cortex en inhibant les inter-neurones corticaux inhibiteurs.

Les neurones à glutamate sont également localisés dans la formation réticulée et leur stimulation entraîne un état de veille prolongée.

Les neurones sérotoninergiques sont situés dans le raphé dorsal et projettent dans l'hypothalamus et le cortex. Ils sont très toniques pendant l'éveil et leur stimulation est éveillante. La sérotonine est impliquée dans les processus de mémoire, de régulation de l'humeur et du comportement alimentaire.

Le *locus coeruleus* contient des neurones à noradrénaline qui envoient des projections vers le cortex, l'hypothalamus et l'hippocampe. Ils sont responsables de l'humeur (dépression), de l'attention et des émotions. Ils ont une faible activité tonique durant l'éveil.

Dans la substance noire on retrouve des neurones à dopamine qui jouent un rôle important dans l'éveil comportemental, les troubles addictifs et l'humeur.

Ces différents systèmes d'éveil projettent sur l'ensemble du cortex, directement ou indirectement, *via* les neurones glutamatergiques des noyaux intralaminaires du thalamus [2].

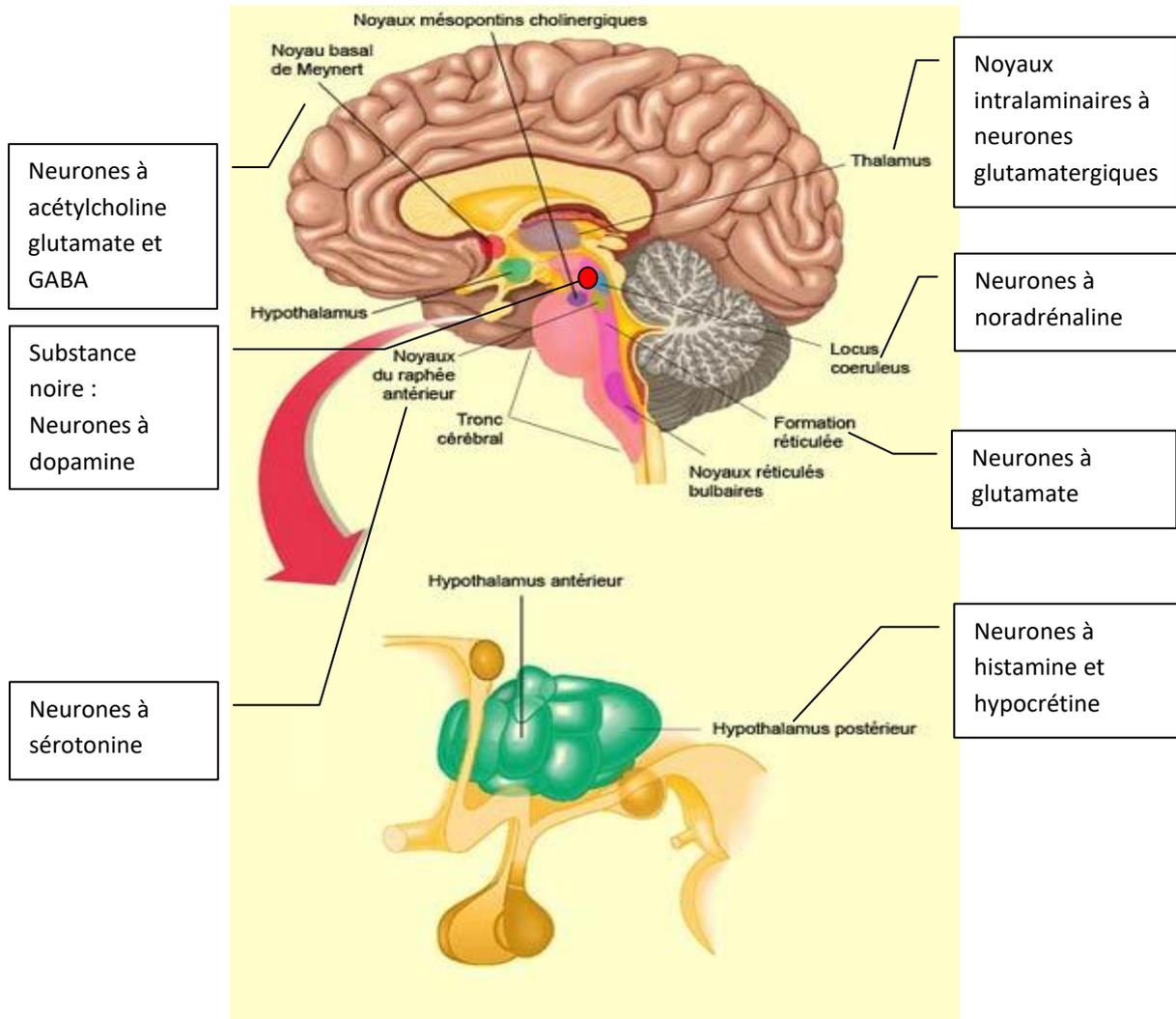


Figure 2 : Structures nerveuses et neurotransmetteurs du réseau de l'éveil [6]

Le réseau de l'éveil est donc un système complexe qui met en relation différentes structures de façon redondante. Aucune des structures prises seules, n'est indispensable au maintien de l'éveil. Des études ont montrés que chaque système d'éveil serait activé lors de comportements différents. Par exemple, les neurones à noradrénaline seraient activés lors de stimulus nouveaux et joueraient un rôle d'alerte [2].

1.3 Les différents troubles du sommeil

1.3.1 Les déficits en sommeil : l'insomnie

L'insomnie est l'un des troubles du sommeil le plus fréquent avec plus de 30% d'adultes touchés par cette pathologie [2]. L'insomnie se distingue de plusieurs façons :

difficulté à trouver le sommeil en début de nuit, à rester endormi au cours de la nuit, des réveils précoces peuvent survenir ou une impression de sommeil non réparateur malgré une durée de sommeil suffisante. Ces différentes complications peuvent s'additionner et se prolonger tout au long de la nuit.

Malgré l'avancée des technologies, on ne connaît pas encore entièrement la physiopathologie de l'insomnie. A l'heure actuelle, les connaissances reposent sur des hypothèses concernant le dérèglement du cycle veille/sommeil, des oscillateurs circadiens ou encore sur une hyperactivation du système nerveux central. Les modèles établis reconnaissent néanmoins l'interaction de plusieurs facteurs biologiques et psychologiques dans le développement et l'évolution de l'insomnie primaire chronique. On y retrouve des facteurs prédisposants (suractivation physiologique, cognitive et émotionnelle), précipitants (deuil, problèmes familiaux, de travail,...) et d'entretien (utilisation de comportements de sûreté, la rumination, ...). Pris ensemble, ces facteurs suggèrent que l'insomnie aurait tendance à devenir chronique chez un individu qui interprète ces difficultés comme une perte de contrôle de son sommeil et accroît son inquiétude et sa peur à s'endormir [2].

Les traitements de l'insomnie sont pharmacologiques tels que les benzodiazépines, les hypnotiques non benzodiazépiniques, les antidépresseurs, les antihistaminiques et la mélatonine, ainsi que des approches éducatives, cognitives et comportementales.

1.3.2 Les excès de sommeil ou hypersomnies

L'hypersomnie est définie comme un sommeil nocturne prolongé, des périodes de sommeil diurnes imprévues et une incapacité à rester éveillé dans des situations qui le nécessitent (sommolence diurne excessive). La somnolence excessive est considérée comme un symptôme d'un trouble du sommeil ou d'une autre maladie [1].

1.3.2.1 Divers troubles

On distingue plusieurs troubles de somnolence excessive qu'elle soit permanente, fréquente, récurrente ou intermittente [2, 4]:

- mauvaise hygiène de vie et de sommeil, consommation d'alcool et/ou de médicaments : ce sont des causes facilement identifiables.

- hypersomnies idiopathiques avec ou sans allongement du temps de sommeil : elles se caractérisent par une somnolence diurne excessive chez des sujets jeunes mais pas de cataplexie ni d'endormissement direct en sommeil paradoxal. Dans la forme avec allongement du temps de sommeil, les accès de sommeil durent plusieurs heures mais ne sont pas réparateurs contrairement aux patients narcoleptiques.

-hypersomnie récurrente avec notamment le syndrome de Kleine-Levin : elle associe une hypersomnie, des troubles du comportement, des troubles alimentaires, cognitifs et sexuels.

-syndrome d'apnées du sommeil : fréquent dans la population générale et est une cause fréquente de somnolence diurne excessive. Ce syndrome ne cause pas de cataplexie. Le diagnostic est facilement obtenu par polysomnographie. L'association narcolepsie et apnée du sommeil est courante vu la prévalence du second et de la fréquence de surpoids/obésité chez les patients narcoleptiques.

-hypersomnie dépressive : fréquente en terme de plainte mais les patients sont plutôt clinophiles que réellement hypersomniaques si la dépression est avérée.

-somnolence diurne excessive secondaire : rare et peut avoir différentes origines

- Neurologique
- Psychiatrique
- Infectieuse
- Métabolique
- Endocrinienne

-troubles du rythme circadien :

- Lié au travail posté
- Décalage horaire
- Avance de phase de sommeil
- Retard de phase de sommeil

1.3.2.2 Narcolepsies de type 1 et 2

Dans la classification internationale des troubles du sommeil [8], la narcolepsie est divisée en deux pathologies distinctes :

-la narcolepsie de type 1, anciennement appelée la narcolepsie avec cataplexie qui sera traitée dans la partie 2

-la narcolepsie de type 2 ou la narcolepsie sans cataplexie

La narcolepsie de type 2 se caractérise par des accès de sommeil irrésistibles dans la journée mais ne présente pas de cataplexie. Certains patients rapportent des hallucinations hypnagogiques ainsi que des paralysies du sommeil [2]. La prévalence de cette maladie reste inconnue. Elle débiterait entre 10 et 30 ans [9]. Elle peut être confondue avec

la narcolepsie de type 1 d'où la nécessité de faire plusieurs examens afin de poser un diagnostic.

Le diagnostic de la narcolepsie de type 2 nécessite la présence de tous les éléments suivants : [8, 10]

- une somnolence diurne excessive durant au moins trois mois

- une polysomnographie est réalisée et le temps de latence d'endormissement doit être de 8 minutes ou moins ainsi que deux endormissements directement en sommeil paradoxal.

- une absence de cataplexie

- la concentration d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) doit être supérieure à 110pg/L ou supérieur au 1/3 de la valeur moyenne retrouvée chez des sujets contrôles sains

- d'autres pathologies comme l'apnée du sommeil, les troubles d'avance ou de retard de phase ou l'abus de substances telles que l'alcool ou les médicaments doivent être écartées

Le traitement de cette narcolepsie repose sur le maintien de la vigilance avec l'utilisation de médicaments stimulants tels que le Modafinil (MODIODAL®) en première intention, vient ensuite le Méthylphénidate (RITALINE®, CONCERTA LP®, QUASYM LP®, MEDIKINET®) ou les amphétamines en seconde intention [9].

Une baisse des performances scolaires et professionnelles est souvent retrouvée avec ce genre de maladie qui perturbe beaucoup le rythme de vie.

2 La narcolepsie avec cataplexie : narcolepsie de type 1

2.1 Généralités

La narcolepsie de type 1 est une dyssomnie ou trouble du sommeil chronique caractérisée par des accès de sommeil incoercibles, de courte durée, plus ou moins répétitifs, qui sont associés à de la cataplexie, c'est-à-dire à une perte brutale du tonus musculaire, sans altération de la conscience [2, 11].

2.2 Découverte historique

La narcolepsie a été décrite pour la première fois en 1877 par un médecin allemand, le Dr Westphal. Il avait observé un patient présentant des « attaques » de sommeil ainsi que des symptômes associés, tels qu'une incapacité motrice et phasique. Il proposait déjà le caractère génétique de la maladie car la mère du patient était atteinte des mêmes symptômes que son fils. Quelques années plus tard, un médecin militaire français, Jean-Baptiste Gélineau présente le cas d'un patient atteint d'accès de sommeil dans la journée et de chutes survenant à la suite d'émotions (joie, surprise,..). C'est lui qui propose le nom de narcolepsie (du latin *narcos* « engourdissement » et *lepticos* « prendre subitement ») ou maladie de Gélineau [12].

2.3 Epidémiologie

La prévalence de la narcolepsie avec cataplexie en Europe serait de 2.6 pour 10 000. En France, l'incidence annuelle est estimée à 300-400 nouveaux cas par an. L'âge de début varie de l'enfance à la cinquantaine avec un premier pic vers 15 ans et un deuxième vers 35 ans. Une légère prédominance masculine est observée. Le diagnostic étant difficile à poser surtout pour les formes légères ou atypiques, le nombre de narcoleptiques pourraient être bien plus élevé [2].

2.4 Signes cliniques

Deux signes cliniques majeurs permettent le diagnostic, les autres signes sont accessoires.

2.4.1 Somnolence diurne

Elle est caractérisée par un accès de sommeil irrésistible dans la journée qui peut durer quelques minutes en général, voire plusieurs heures mais qui est toujours réparateur. Cette somnolence excessive et récurrente est le premier symptôme qui apparaît et motive ainsi une consultation. Un automatisme moteur associé est souvent retrouvé : rangement d'objets au hasard, paroles en dehors du contexte, écrire ou dessiner sans s'en rendre compte... [2, 13].

2.4.2 Cataplexie

Elle est un symptôme spécifique et pathognomonique de cette pathologie.

C'est une abolition brutale du tonus musculaire soit d'un groupe de muscles (visage, cou, extenseurs des jambes) soit de la totalité des muscles entraînant la chute sans altération de la conscience. Elle est indépendante des accès de sommeil (mais peuvent survenir en même temps) [2].

Son apparition est provoquée par une émotion souvent positive (rire, joie, satisfaction...). La fréquence et l'intensité sont variables selon les individus mais elles sont toujours de courte durée, de quelques secondes à deux minutes maximum [13].

La cataplexie peut apparaître en même temps que les accès de sommeil, ou plusieurs années plus tard, voire jamais.

Elle reste difficile à diagnostiquer si les attaques de cataplexie sont rares, atypiques voire absentes [14].

2.4.3 Signes cliniques accessoires

2.4.3.1 Hallucinations

Elles sont hypnopompiques (au réveil) ou hypnagogiques (à l'endormissement), visuelles, auditives ou somesthésiques. Elles peuvent être angoissantes voire terrifiantes aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Elles touchent environ 2/3 des narcoleptiques [2].

2.4.3.2 Paralysies du sommeil

C'est l'incapacité soudaine à mobiliser les membres. Les paralysies du sommeil surviennent au moment de la transition veille/sommeil ou inversement, la personne reste éveillée ce qui peut prendre un caractère angoissant. Elles diffèrent de la cataplexie par le fait qu'elles ne se produisent qu'à la transition veille/sommeil, elles durent plus longtemps et n'ont pas besoin de facteurs émotionnelles pour être déclenchées. 45% des narcoleptiques en seraient atteints [2, 13].

2.4.3.3 Fragmentation du sommeil nocturne

Bien que le narcoleptique s'endorme rapidement, la qualité de son sommeil est altérée par de nombreux réveils nocturnes. Des parasomnies telles la somniloquie ou des troubles comportementaux sont observés pendant le sommeil paradoxal [2].

2.4.3.4 Autres symptômes

Une tendance à l'obésité est observée chez les patients dont la maladie a débuté dans l'enfance et surtout durant les premiers mois [2, 15].

Une symptomatologie dépressive, des troubles olfactifs, des douleurs diffuses, le syndrome des jambes sans repos a été rapporté dans la narcolepsie avec cataplexie [2, 13].

2.5 Physiopathologie

La perte de neurones à hypocretine a montré qu'elle était directement liée à la narcolepsie chez les animaux comme chez l'homme. Les hypocretines sont des hormones neuropeptidiques sécrétées dans l'hypothalamus et permettent le maintien de l'éveil, la prise alimentaire et le métabolisme.

Le facteur génétique, avec l'association étroite de la narcolepsie avec le système « human leukocyte antigen » (HLA) est une prédisposition de développement de la maladie.

D'autres études ont mis en évidence une relation entre la narcolepsie et des infections comme la grippe H1N1 avec la découverte d'auto-anticorps, ce qui laisse entendre un processus auto-immun.

2.5.1 Rôle des hypocrétines

La narcolepsie de type 1 est associée à la perte de 70 000 à 90 000 neurones à hypocrétine, cela représente environ 90% de leur population neuronale [12]. Deux découvertes en 1999 ont mis en évidence la relation entre le système hypocrétinergique et la régulation veille/sommeil [16].

Situés dans l'hypothalamus postéro-latéral, les neurones à hypocrétine se projettent dans presque toutes les zones du cerveau et jouent un rôle dans la régulation du cycle veille/sommeil, du métabolisme, de l'alimentation, de la récompense et de la mobilité. Les neurones à hypocrétine innervent le système monoaminergique constitué du *locus coeruleus* (noradrénaline), de l'aire tegmentale ventrale et du *locus niger* (dopamine), du noyau du raphé dorsal (sérotonine), du noyau tubéromammillaire (histamine) responsables de l'éveil, ainsi que le système cholinergique constitué du noyau basal antérieur, du tegmentum pédonculo-pontin et de l'aire du tegmentum latéro-dorsal qui sert à moduler l'excitation induite par les hypocrétines. Les neurones à hypocrétine projettent également dans d'autres régions comme l'hypothalamus, le cortex cérébral, le système limbique et la moelle épinière [2, 14, 16]. Les neurones hypocrétinergiques sont inhibés par des projections GABAergiques venant de la zone préoptique ventrolatérale (VLPO) ce qui réduit l'activation des hypocrétines et donc maintient l'état de sommeil [2].

Les hypocrétines sont des neurotransmetteurs peptidergiques : hypocrétines 1 et 2 ou orexines A et B ou Hcrt1 et Hcrt2 provenant de la scission de la préprohypocrétine. L'hypocrétine 1 est constituée de 33 acides aminés dont 4 résidus cystéine formant des ponts disulfures, et l'hypocrétine 2 se compose de 28 acides aminés sans liaison disulfure, cette différence peut expliquer la plus grande stabilité de l'hypocrétine 1 dans les fluides physiologiques [15].

Il existe deux récepteurs aux hypocrétines 1 et 2 couplés à une protéine G, le HcrtR1 et le HcrtR2. Le récepteur HcrtR2 se lie à la fois à l'hypocrétine 1 et à l'hypocrétine 2, mais le récepteur HcrtR1 a une affinité beaucoup plus forte pour l'hypocrétine 1 que pour l'hypocrétine 2. Ces récepteurs entraînent l'activation de la protéine Gq, l'ouverture des canaux calciques et donc l'activation des neurones cibles [15, 16, 17].

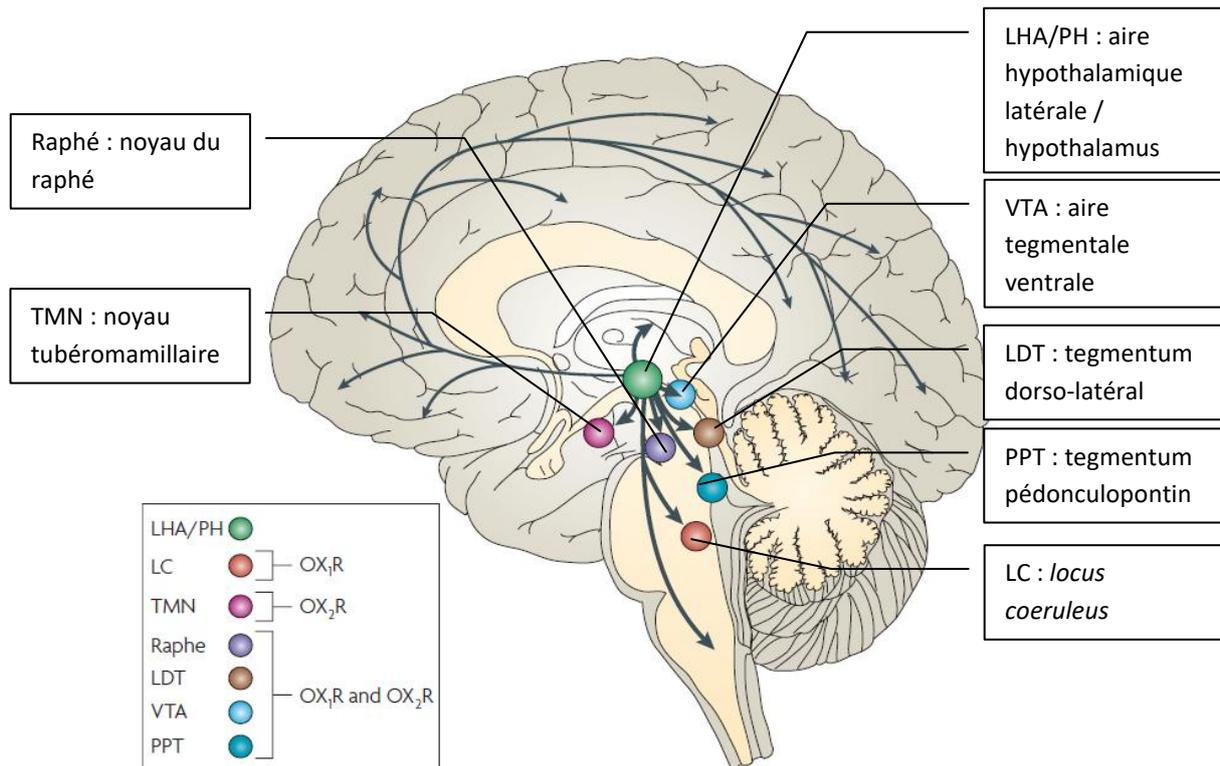


Figure 3 : Projections des neurones à hypocrétine [18]

Le séquençage du génome de chiens narcoleptiques de forme familiale a montré une mutation du gène codant pour le récepteur 2 de l'hypocrétine. Dans les formes sporadiques de la narcolepsie canine, aucune mutation n'a été découverte mais des mesures ont montré un taux d'hypocrétine dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien (LCR) très bas. Dans des modèles animaux de souris knock-out pour le gène de la préprohypocrétine (par délétion) ou pour les gènes des récepteurs 1 et 2, un phénotype « narcoleptique » a été observé, mais plus ou moins associé à des périodes d'immobilité suggérant une cataplexie.

La perte de neurones à hypocrétines entraîne une baisse du taux d'hypocrétine 1 ou orexine (de type A) dans le liquide céphalo-rachidien qui est un des éléments permettant de confirmer le diagnostic de la narcolepsie de type 1.

Ces études sur les modèles murins et autres animaux ont montré que les neurones à hypocrétine favorisent le réveil et le retour du tonus musculaire postural alors que durant le sommeil, leur activité diminue fortement.

La perte très spécifique de neurones producteurs d'hypocrétine qui entraînent le développement de la narcolepsie avec cataplexie laisse penser à un processus auto-immun potentiel [17].

2.5.2 Facteurs génétiques

Le lien entre la narcolepsie et le système immunitaire est connu depuis la découverte de l'association de la maladie avec le complexe majeur d'histocompatibilité CMH (ou HLA : « human leukocyte antigen », en anglais) et principalement avec le HLA-DR2 et le HLA-DQ1 du HLA de classe II (voir figure 4), situé sur le chromosome 6. Des études ont montrés qu'environ 98% des patients narcoleptiques de type 1 partage l'hétérodimère HLA-DQA1*01 :02 et DQB1*06 :02, quelle que soit leur origine ethnique. Cet hétérodimère n'est retrouvé que chez 20-25% des individus de la population générale. Les individus porteurs de cet allèle ont donc beaucoup plus de risque de présenter cette maladie que les non porteurs [2, 16, 17].

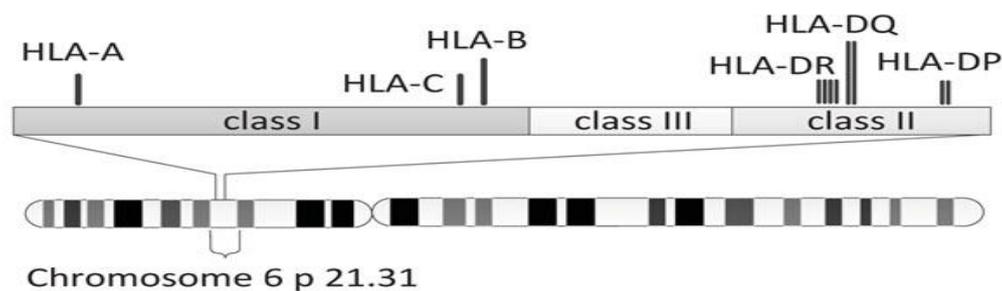


Figure 4 : Régions HLA associées à la narcolepsie sur le chromosome 6 [19]

Cependant, bien que la majorité des patients (85%) atteints de la narcolepsie sporadique soient HLA-DQB1*06:02 positifs, il existe des patients atteints de narcolepsie-cataplexie ne présentant pas l'allèle HLA-DQB1*06:02 [16, 20]. Ces résultats indiquent que la prédisposition génétique à la narcolepsie ne peut pas être pleinement expliquée par l'association de ces allèles HLA et que des composants géniques non-HLA peuvent contribuer au développement de la maladie.

D'autres hétérodimères HLA sont considérés comme des facteurs de protection vis-à-vis de la maladie tels que HLA-DPA1*01:03-DPB1*04:02 alors que HLA-DPA1*02:02-DPB1*05:01 est un facteur de risque [21].

Plus récemment, grâce à l'utilisation de l'analyse d'association génomique (GWAS : « Genome Wide Association Study »), les chercheurs ont trouvé, dans trois groupes ethniques, une forte association entre la narcolepsie DQB1*06:02 et des polymorphismes dans le locus TCR α (récepteur alpha des cellules T) [20]. Le TCR (T-cell receptor) est une molécule exprimée à la surface des cellules T qui joue un rôle important dans la reconnaissance des antigènes liés aux molécules HLA. Ces résultats ainsi que la forte association avec HLA-DQA1*01:02 et DQB1*06:02 suggèrent une base auto-immune dans le développement de la narcolepsie, peut-être à travers les lymphocytes T CD4 + car ils reconnaissent HLA-DQ.

D'autres loci sont également impliqués, grâce à des analyses GWAS pour la narcolepsie dans trois groupes ethniques, un polymorphisme nucléotidique supplémentaire a été identifié dans la région 3' non traduite de P2RY11, le sous-type P2Y11 du récepteur purinergique [20]. De plus, l'analyse a révélé que le récepteur P2RY11 est fortement exprimé dans les lymphocytes T CD8 + cytotoxiques, compliquant encore l'étiologie des types cellulaires impliqués dans le développement de la narcolepsie. Complétant cette observation, un phénotype clinique dominant a été découvert, comprenant la narcolepsie avec cataplexie, la surdité, l'ataxie cérébelleuse et la démence (ADCA-DN : « Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia, Deafness and Narcolepsy »), cette pathologie ADCA-DN étant due à des mutations génétiques de DNMT1 (ou DNA methyltransferase 1) [17, 20]. Comme DNMT1 est située à proximité de P2RY11 sur le chromosome 19, il est possible que les cas sporadiques de narcolepsie et de la maladie rare ADCA-DN puissent être liés. La DNMT1 est une méthyltransférase d'ADN hautement exprimée dans les cellules du système immunitaire, et l'hypométhylation s'est révélée être impliquée dans d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus. Le DNMT1 joue également un rôle important dans la différenciation des lymphocytes T CD4 + en cellules T régulatrices. Une hypothèse serait que l'absence de cellules régulatrices T ayant une spécificité vis-à-vis des neurones hypocrétinergiques, puisse entraîner une auto-immunité. En outre, la DNMT1 et la méthylation de l'ADN sont également importantes pour permettre la survie neuronale et éviter la neurodégénérescence.

Dans une étude récemment publiée, des variantes dans deux loci supplémentaires ont été constatées : cathepsine H et le ligand OX40. Ces gènes sont importants pour l'activation des lymphocytes CD4 + [20]. Ces résultats soulignent l'importance de la présentation de l'antigène par HLA Classe II aux cellules T dans la physiopathologie de cette maladie auto-immune.

2.5.3 Facteurs environnementaux

La narcolepsie n'est pas uniquement une maladie génétique. Seulement 30% des jumeaux monozygotes présentent la maladie, et les formes familiales de narcolepsie avec cataplexie ne représentent que 1 à 2% des cas [17]. L'environnement joue donc un rôle important dans le développement de la narcolepsie de type 1.

Elle est parfois associée aux infections à streptocoques. En effet, on a découvert dans le sérum des patients, des anticorps anti-streptolysine et anti-DNase B, qui sont des marqueurs spécifiques de *Streptococcus pyogenes*. Ces marqueurs sont significativement plus élevés chez les patients narcoleptiques que sur les patients témoins et notamment lorsque la maladie est récente [20, 22]. En s'appuyant sur la fréquence de ces infections à

streptocoques et sur la rareté de la narcolepsie de type 1, on peut en déduire que cet agent pathogène est un co-facteur du développement de la maladie.

Récemment, des études ont mis en évidence la présence d'autoanticorps anti-tribbles-2 (TRIB2) qui est un antigène surexprimé dans les neurones à hypocrétine, chez les individus narcoleptiques dont la maladie était récente. Cependant, TRIB2 est exprimé dans de nombreuses autres cellules, aussi bien dans le système nerveux central que dans le système nerveux périphérique, y compris dans les cellules immunitaires. Il est donc plus probable que les autoanticorps TRIB2 ne soient pas un facteur causal de la destruction des cellules à hypocrétines. Enfin, dans les cas de narcolepsie apparus après l'épidémie de grippe H1N1 en 2009, il n'a pas été découvert d'autoanticorps TRIB2, ce qui suggère une hétérogénéité possible dans les facteurs déclencheurs [20].

Une étude chinoise menée sur 629 patients (surtout des enfants) a montré une forte association entre la narcolepsie et les infections grippales. D'après cette étude, l'incidence de la maladie augmente entre avril et juillet [17, 22]. La même étude rapporte une incidence multipliée par trois de la narcolepsie lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009, augmentation cependant transitoire car deux ans plus tard l'incidence a retrouvé son niveau habituel. L'hypothèse actuelle pour expliquer l'association entre la narcolepsie et le virus H1N1 est que les protéines du virus partageraient une analogie de séquence avec les protéines exprimées dans les neurones hypocrétinergiques. Ces protéines conduiraient à l'activation des lymphocytes B et T autoréactifs chez les sujets prédisposés génétiquement (HLA-DQB1*06 :02) et potentiellement en relation avec d'autres polymorphismes [22].

Toutefois cette association narcolepsie/virus H1N1 n'a pas été retrouvée en France où une étude (NarcoFlu-VF) incluant 59 patients narcoleptiques a été menée *versus* 135 individus contrôles [17, 22].

En regard des résultats des deux études, on peut supposer qu'il existe une inégalité en termes de susceptibilité entre les populations chinoises et françaises vis-à-vis de la narcolepsie, car elle apparaît à un âge plus jeune en Chine [17, 22].

Dans une étude récente, des souris Rag-1 déficientes sur le plan immunitaire car dépourvues de lymphocytes B et T ont été infectées expérimentalement avec la souche H1N1 du virus *Influenzae A* [22]. Ces souris ont montré une fragmentation importante du sommeil et des phénomènes de cataplexie similaires aux souris knock-out pour le gène de la préprohypocrétine (par délétion) ou pour les gènes des HCRTR 1 et 2. L'infection, introduite par voie intranasale, a atteint le bulbe olfactif puis a entraîné la perte des neurones à hypocrétine, ainsi que d'autres populations de neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral responsable en majorité de la régulation du cycle veille/sommeil. Ces données démontrent la possibilité d'une invasion virale des réseaux neuronaux entraînant une perte neuronale de régions ciblées, chez des souris dépourvues de réponse immunitaire.

Le rôle d'une infection virale, notamment par le H1N1, reste possible bien qu'incertain, dans le développement de la narcolepsie humaine. L'association de processus infectieux et auto-immuns semble plus vraisemblable dans le processus de la mort des neurones à hypocrétine.

2.6 Diagnostic

Le diagnostic de la narcolepsie avec cataplexie nécessite deux critères [2, 8, 13] :

- le patient présente une somnolence diurne excessive presque tous les jours depuis au moins trois mois.

- la présence de cataplexie associée à des mesures de polysomnographie et de test itératif de latence d'endormissement et/ou la mesure du taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien.

2.6.1 Polysomnographie

La polysomnographie est l'enregistrement continu et simultané de plusieurs variables physiologiques pour déterminer l'organisation du sommeil, et définir les différentes stades du sommeil [1, 23]. On utilise alors

- l'électroencéphalogramme (EEG) : enregistre l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu.

- l'électro-oculogramme (EOG) : enregistre le mouvement des yeux.

- l'électromyogramme (EMG) : enregistre l'activité musculaire par des électrodes placées sous le menton et sur les jambes.

- l'électrocardiogramme (ECG) : enregistre l'activité cardiaque afin de déterminer s'il y a des perturbations du rythme cardiaque et/ou du rythme respiratoire associé.

- les variables respiratoires : débit, fréquence respiratoire (FR), mesures de l'oxygène et du CO₂ pour détecter la présence et le type d'apnée.

- la position du corps par observation directe ou *via* des capteurs.

Les conditions de réalisation d'une polysomnographie varient selon les situations cliniques et les ressources disponibles [23].

-la surveillance : le patient est observé en continu par le personnel médical ou le personnel technique, si l'étude se fait dans un centre spécialisé dans la prise en charge du sommeil ; sinon le patient peut faire cet examen chez lui sans la présence de personnel formé, à l'aide d'un appareil équipé de capteurs spécifiques comme pour la réalisation en laboratoire, afin d'enregistrer toutes les données nécessaires à l'interprétation de la polysomnographie.

-la durée de l'examen : il est réalisé sur une nuit complète, c'est-à-dire au moins 6 heures de sommeil.

-le lieu : cette polysomnographie est réalisée dans un « laboratoire du sommeil », dans un établissement de santé hors « laboratoires du sommeil », ou en ambulatoire.

-la mobilité du système d'enregistrement : le système est portable ou fixe.

-l'interprétation des enregistrements : elle est dite « manuelle », elle est effectuée par un technicien ou un médecin spécialisé ; « automatique » si, les données sont analysées par l'appareil et interprétées par un logiciel spécifique ; ou encore « automatique et manuelle », lorsque l'analyse est automatique mais que le contrôle humain permet de corriger les résultats automatisés.

Les résultats sont représentés sous forme d'hypnogramme (voir figure 5). Par rapport à un sujet normal, les enregistrements (tracés du bas de la figure) montrent un délai d'endormissement souvent inférieur à 10 minutes, mais qui n'est pas suffisant pour révéler une narcolepsie, et un endormissement direct en sommeil paradoxal en moins de 15 minutes, ce qui est spécifique d'une narcolepsie, en absence de dépression, d'endormissement préalable ou de sevrage de psychotropes. On note également une fragmentation du sommeil avec de nombreux éveils « per-somniques » ainsi qu'un sommeil paradoxal instable avec un retour du tonus musculaire. D'autres symptômes sont retrouvés comme l'apnée et l'hypopnée, d'origine obstructive, en rapport avec l'obésité ou le surpoids fréquemment observés chez les patients narcoleptiques. Un enregistrement normal n'exclut pas une narcolepsie, surtout chez l'enfant [2].

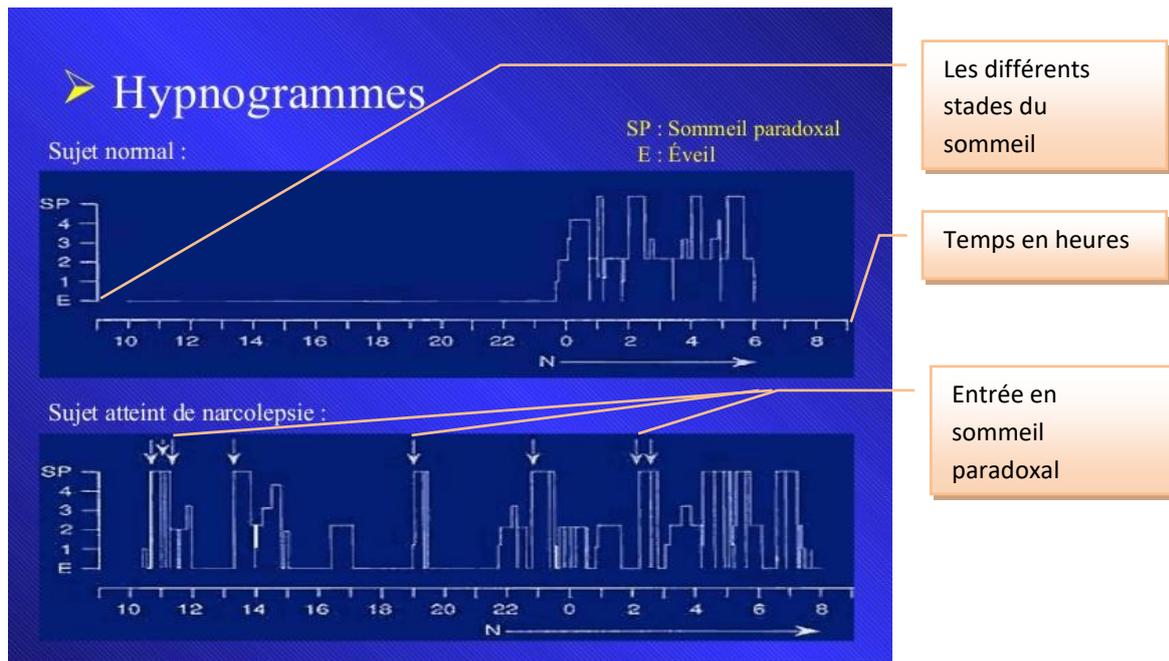


Figure 5 : Hypnogrammes d'un patient sain (tracés du haut) et d'un patient narcoleptique (tracés du bas) [23]

L'objectif de la polysomnographie est d'éliminer d'autres causes de somnolence et de vérifier que le temps de sommeil nocturne est d'au moins 6 heures, avant la réalisation du test itératif de latence d'endormissement (TILE) [2].

2.6.2 Test Itératif de Latence d'Endormissement : TILE

Le test itératif de latence à l'endormissement ou TILE est une technique polygraphique standardisée permettant l'évaluation de la somnolence diurne. Le patient doit être équipé comme pour la polysomnographie afin d'obtenir toutes les données nécessaires au diagnostic [2].

Le protocole du TILE (voir figure 6) est composé de 5 sessions espacées de 2 heures, débutant une heure et demie, minimum, après le lever. De 9h à 17h, on demandera au patient de se coucher et d'essayer de dormir. Le délai d'endormissement correspond au temps compris entre le moment où la lumière s'éteint, et la première phase de sommeil, qui doit durer au moins 16 secondes, peu importe le stade. Chaque test est arrêté après 20 minutes en l'absence de sommeil, et après 15 minutes de sommeil au cours duquel on observe un endormissement en sommeil paradoxal caractéristique. Les patients narcoleptiques s'endorment en effet avec une latence moyenne d'endormissement inférieure ou égale à 8 minutes (la normale est de 15 à 20 minutes) et entrent 2 à 5 fois en sommeil paradoxal [2, 25].

Avant l'extinction des lumières

- 30 minutes : arrêter de fumer
- 15 minutes : ne pas avoir d'activité physique et intellectuelle importante
- 10 minutes : se préparer pour aller au lit
- 5 minutes : se mettre au lit, pour calibrage
- 30 secondes : adopter la position idéale pour dormir
- 5 secondes : « fermez les yeux, laissez-vous aller et essayez de dormir »

Extinction des lumières

Minute 0 (T0) : mise en marche du polygraphe

Après l'extinction des lumières

- T1 : heure de début de sommeil
- T2 : heure de début de la première période du sommeil paradoxal (SP)

Latence de sommeil (minutes) = T1-T0

Latence de SP = T2-T1

Conditions d'arrêt

- T0+20 minutes consécutives sans sommeil
- T1+15 minutes de sommeil

Figure 6 : Protocole de réalisation du TILE [1]

2.6.3 Mesures de l'hypocrétine et typage HLA

La mesure du taux de l'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien est très spécifique (99%) et très caractéristique (87-89%) de la narcolepsie avec cataplexie [2].

Le niveau d'hypocrétine-1 doit être inférieur ou égal à 110pg par millilitre ou inférieur ou égal au tiers des valeurs contrôles normales moyennes pour que le diagnostic soit

clairement établi [2, 13]. La mesure du taux d'hypocrétine-1 n'est pas nécessaire pour affirmer le diagnostic mais est toutefois utilisée dans des cas où les résultats cliniques et ceux du TILE ne sont pas concluants [2]. C'est par exemple le cas lors :

- d'une médication avec des psychotropes non arrêtés

- d'une pathologie sévère et/ou complexe de type neurologique ou psychiatrique, compromettant les résultats du TILE

- d'un enfant qui peut avoir des difficultés à suivre les instructions du TILE, mais cela pose alors des problèmes d'éthiques pour le prélèvement de LCR par ponction lombaire chez l'enfant

La procédure de prélèvement, de conservation et de dosage est stricte et sera réalisée dans un centre de référence des hypersomnies rares. En France, on compte trois centres de ce type [26, 27] :

- le Centre du Sommeil et de la Vigilance de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, à Paris.

- le Service de Physiologie – Explorations Fonctionnelles de l'hôpital Raymond Poincaré, à Garches.

- le Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux de l'Hôpital Pellegrin, à Bordeaux.

On peut également effectuer des tests génétiques avec recherche du typage HLA DR2-DQ1. C'est un examen spécifique de la narcolepsie mais peu sensible puisque 20-25% de la population générale, présente ce typage sans être porteuse de la maladie [2].

2.7 Traitements

Le traitement est uniquement symptomatique et cible les 3 principaux aspects de la narcolepsie :

- la somnolence diurne excessive

- la cataplexie, les hallucinations ainsi que les paralysies du sommeil

- la mauvaise qualité du sommeil de nuit

Il existe différents traitements plus ou moins spécifiques. Le seul qui soit spécifique de la narcolepsie de type 1 est celui par Oxybate de sodium, dont nous allons parler dans la suite de cette thèse.

2.7.1 Traitements de la somnolence

2.7.1.1 De première intention

Le modafinil (MODIODAL®) a été développé et utilisé pour la première fois en France dans les années 1980 [28]. Il est indiqué dans le traitement de la somnolence excessive chez les patients atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie. C'est un médicament psychostimulant non amphétaminique avec une demi-vie d'élimination de 10-13 heures [2]. Son mécanisme d'action n'est pas totalement connu mais il semblerait qu'il joue un rôle dans la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau du système nerveux central. Le modafinil se lierait au transporteur de la dopamine pour inhiber sa recapture, alors qu'il n'est pas un agoniste direct des récepteurs de la dopamine. Il a la même action au niveau des récepteurs à la noradrénaline mais avec une interaction plus faible. Ces actions ont des répercussions principalement sur les zones du cerveau impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil et de la vigilance [29].

Il va permettre de restaurer et/ou d'améliorer la durée de l'état de veille et de la vigilance diurne de façon dose-dépendante.

La dose initiale de modafinil est de 200mg par prise et peut être augmentée à 400mg par jour divisé en deux prises [30].

Les effets indésirables sont limités et de l'ordre de la nervosité, de l'anorexie, de l'anxiété et des insomnies qui sont régressifs en poursuivant le traitement ou en diminuant les doses [2]. Les céphalées sont fréquentes (50%) et les nausées peuvent être diminuées en prenant le médicament au cours d'un repas.

Il n'induit pas de dépendance ni de tolérance. Il est considéré comme un produit dopant pour les sportifs professionnels [2].

C'est un médicament d'exception qui nécessite une ordonnance particulière en 4 volets (voir annexe 1). La prescription initiale annuelle est réservée aux neurologues et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil [30].

2.7.1.2 De deuxième intention

En cas d'échec du modafinil, le méthylphénidate (RITALINE®, QUASYM LP®, CONCERTA LP®) est indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. C'est un dérivé amphétaminique qui augmente la concentration de monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique.

L'accumulation de noradrénaline et de dopamine exerce un effet antidépresseur et favorise le maintien de l'éveil et de la vigilance. Sa durée d'action est de 3-4 heures pour les formes à libération immédiate et de 8-12 heures pour les formes à libération prolongée [2, 28, 30].

La posologie habituelle est de 10-60mg/j.

Les effets indésirables les plus rencontrés sont la nervosité, l'insomnie (éviter la prise en fin de journée), une diminution de l'appétit, des céphalées, des vertiges et des dyskinésies.

Les risques de dépendance et de tolérance sont limités. Il est également considéré comme un produit dopant pour les sportifs professionnels.

C'est un médicament qui suit la législation des stupéfiants. Il doit être prescrit *via* une ordonnance sécurisée pour une période de 28 jours maximum (voir annexe 2). Sa prescription initiale est réservée aux neurologues, psychiatres, pédiatres et médecins des centres du sommeil [30].

2.7.2 Traitements de la cataplexie, des hallucinations et des paralysies du sommeil

2.7.2.1 Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine (ANAFRANIL®) ou l'imipramine (TOFRANIL®) sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement des symptômes de la narcolepsie et leur efficacité dans la cataplexie a été démontrée depuis 1960 [2]. Ils ne sont pas spécifiques de la recapture des monoamines, comme la noradrénaline, la sérotonine ou la dopamine. La dose efficace est de 25mg/j mais le plus souvent, elle est utilisée à des doses de 75mg/j. Une action anticholinergique est observée, conduisant à des effets indésirables importants comme une constipation, des troubles des sécrétions (bouche sèche), des troubles de la conduction cardiaque et des troubles de l'accommodation [14, 28].

Les antidépresseurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine (PROZAC®) et l'escitalopram (SEROPLEX®) ne sont pas aussi efficaces sur la cataplexie que la venlafaxine (EFFEXOR®), un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline qui est considéré comme le meilleur choix pour le traitement de la cataplexie. Ayant une durée d'action courte, la forme à libération prolongée de la venlafaxine est préférable à des doses allant de 37.5mg/j le matin à 75-150mg/j. Un arrêt brutal de la prise de venlafaxine peut entraîner un effet rebond de la cataplexie [14, 28].

L'inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, la sélégiline (DEPRENYL®) augmente la disponibilité de la dopamine dans la fente synaptique mais est limité dans son utilisation à cause de ses effets indésirables trop importants [14, 28].

Ces traitements soulagent également le patient de ces hallucinations hypnagogiques et des paralysies du sommeil.

2.7.3 Mesures comportementales

Quelques conseils non médicamenteux peuvent être prodigués au patient lors de la prise en charge, pour qu'il puisse mieux vivre avec sa maladie [31] :

- avoir un carnet pour noter les cycles veille/sommeil, afin d'anticiper ses accès de sommeil.

- dormir un minimum de 9-10 heures par jour, en privilégiant le sommeil de nuit.

- ne pas lutter contre le sommeil, mais le prévenir en faisant des siestes de courte durée (environ 20 minutes) réparties dans la journée.

- apprendre à reconnaître les premiers signes de somnolence.

- ne pas stopper un traitement médicamenteux brutalement, car il peut y avoir un risque de rebond de la cataplexie.

- en cas de crise de cataplexie, prévenir l'entourage pour savoir quelle conduite adopter.

- pratiquer des séances de relaxation, afin de mieux gérer les émotions déclenchant les crises de cataplexie.

Un soutien psychologique peut également être apporté car la maladie a un fort retentissement sur la vie sociale, familiale et professionnelle.

L'activité physique est recommandée avec un minimum de 30 minutes de marche par jour.

Le fait de garder une vie active est très important pour le moral des patients, comme participer à des activités au sein d'une association ou d'un groupe, ou encore de se mettre en relation avec d'autres malades *via* une association de malades comme l'Association française de Narcolepsie Cataplexie et d'hypersomnies rares (ANC) qui permet de regrouper des patients et leur apporter une aide ainsi qu'aux proches, grâce à leur site internet et à des délégations régionales et locales [32].

3 L'oxybate de sodium : Xyrem®

3.1 Forme et présentation

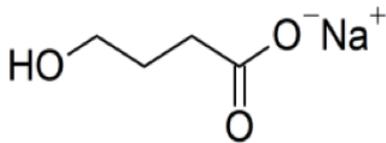


Figure 7 : Formule semi-développée de l'oxybate de sodium C₄H₈O₃ [33]

L'oxybate de sodium se présente sous forme de solution buvable dosée à 500mg/mL, la solution est claire voire légèrement opalescente [34].

C'est le sel de l'acide gamma-hydroxybutyrique ou GHB (voir figure 7).

3.2 Découverte de l'oxybate de sodium

Il a été découvert dans les années 1960 et commercialisé en tant qu'anesthésique mais il a vite été détourné pour être utilisé comme produit dopant, dans des événements festifs ou pour la « soumission chimique » d'où son nom de « drogue du viol ». En 2003, il est inscrit au registre européen des médicaments orphelins pour le traitement de la cataplexie dans la narcolepsie. En 2006, il est commercialisé en France sous le nom de Xyrem® [35].

3.3 Indication thérapeutique

L'oxybate de sodium est indiqué uniquement dans le traitement de la narcolepsie avec cataplexie chez l'adulte [30, 36].

3.4 Posologie

La dose initiale recommandée est 4.5g/jour d'oxybate de sodium qui doit être fractionnée en 2 prises de doses équivalentes soit 2.25g. La première prise se fait au coucher et la deuxième prise entre 2h30 et 4h plus tard. La posologie doit être adaptée en fonction de chaque patient, de l'efficacité et de la tolérance observées jusqu'à atteindre une

posologie maximum de 9g/jour divisée en 2 prises de 4.5g. Afin d'obtenir la posologie adéquate, les doses sont augmentées par paliers de 1.5g par jour mais un délai de 1 à 2 semaines est recommandé entre chaque augmentation de dose [28, 34].

La solution de Xyrem® se présente dans un flacon de 180mL auquel est ajouté 2 godets-doseurs et une seringue graduée [34]. Il est recommandé de préparer les 2 doses à administrer en même temps pour plus de facilité. Après la préparation des doses, on y ajoute environ 60mL d'eau soit 4 cuillères à soupe. La prise de Xyrem® doit se faire 2-3h après le repas car l'alimentation réduit la biodisponibilité de l'oxybate de sodium. Les doses préparées de Xyrem® doivent être utilisées dans les 24h ou jetées [34, 37].

3.5 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont les céphalées, des sensations vertigineuses et des nausées chez 10 à 20% des patients. Les effets indésirables les plus graves sont des tentatives de suicide, psychose, convulsion et dépression respiratoire [34].

Fréquence / Système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections		Rhinopharyngite Sinusite		
Système immunitaire			Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, diminution de l'appétit		Déshydratation, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques		Dépression, cataplexie, anxiété, cauchemars, somnambulisme, insomnie, nervosité	Tentative de suicide, psychose, paranoïa ; hallucinations, agitation	Idées suicidaires, agression, attaque de panique, irritabilité
Système nerveux	Vertiges, céphalées	Paralysie du sommeil, somnolence, tremblements, troubles de l'équilibre, hypoesthésie, paresthésie, sédation,	Myoclonies, amnésie, syndromes des jambes sans repos	Convulsions, perte de connaissance, dyskinésie

		dysgueusie		
Affections oculaires		Vision trouble		
Affections de l'oreille		Vertige		Acouphènes
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections vasculaires		Hypertension		
Affections respiratoires		Dyspnée, ronflement, congestion nasale		Dépression respiratoire, apnée du sommeil
Affections gastro- intestinales	Nausées	Vomissements, diarrhée,	Incontinence fécale	Sécheresse buccale
Affections dermatologiques		Hyperhidrose, rash		Urticaire, angioedème
Affections musculo- squelettiques		Arthralgies, spasmes musculaires, douleur dorsale		
Affections rénales		Enurésie nocturne, incontinence urinaire		Pollakiurie/impériosité mictionnelle
Autres		Asthénie, sensation d'ébriété, perte de poids, chute		

La déclaration d'effet indésirable est importante pour permettre la surveillance du rapport bénéfice/risque, elle peut être faite par tout le monde, professionnels de santé et patients grâce à une fiche CERFA (voir annexe 3) ou directement sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : ansm.sante.fr – déclarer un effet indésirable.

Le risque de surdosage est possible, les patients présentent alors une altération de la conscience avec confusion, de l'agressivité voire un coma ; des céphalées, des vomissements, des troubles respiratoires pouvant mettre le pronostic vital en danger sont également observés.

La mise en position latérale de sécurité (en décubitus latéral), le dégagement des voies aériennes sont les premiers gestes à effectuer en cas de suspicion de surdosage au Xyrem®. Un lavage gastrique peut être envisagé si d'autres produits ont été absorbés. Des antagonistes des benzodiazépines ou des morphiniques ne sont pas recommandés et n'ont pas prouvés leur efficacité dans le traitement du surdosage par Xyrem® [34].

3.6 Contre-indications et précautions d'emploi

3.6.1 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou aux excipients.

Patients présentant une dépression majeure.

Insuffisance en semi-aldéhyde succinique déshydrogénase.

Traitement par opiacés ou barbituriques [34].

3.6.2 Précautions d'emploi

Une dépression respiratoire ainsi qu'une dépression du système nerveux central ont été observées après la prise de 4.5g d'oxybate de sodium chez un sujet sain. Les apnées du sommeil étant déjà fréquentes chez les narcoleptiques, il est important de surveiller étroitement ces patients [34].

La prise concomitante de divers médicaments ou substances peut potentialiser les effets indésirables du Xyrem® : leur utilisation est donc déconseillée. C'est le cas par exemple :

- des benzodiazépines : augmentation du risque de dépression respiratoire
- de l'alcool et des dépresseurs du SNC, qui potentialisent les effets dépresseurs centraux ainsi que le risque de dépression respiratoire
- des inhibiteurs de la gamma hydroxybutyrate déshydrogénase tels que le valproate de sodium, qui augmentent la biodisponibilité de l'oxybate de sodium et donc augmentent les troubles cognitifs et la somnolence
- du topiramate, qui induirait une augmentation de la concentration plasmatique de GHB, pouvant entraîner un coma

Des recommandations diététiques sont à apporter aux patients traités par l'oxybate de sodium afin de réduire leur apport sodé, en particulier chez les personnes ayant d'autres pathologies comme une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque ou une altération de la fonction rénale.

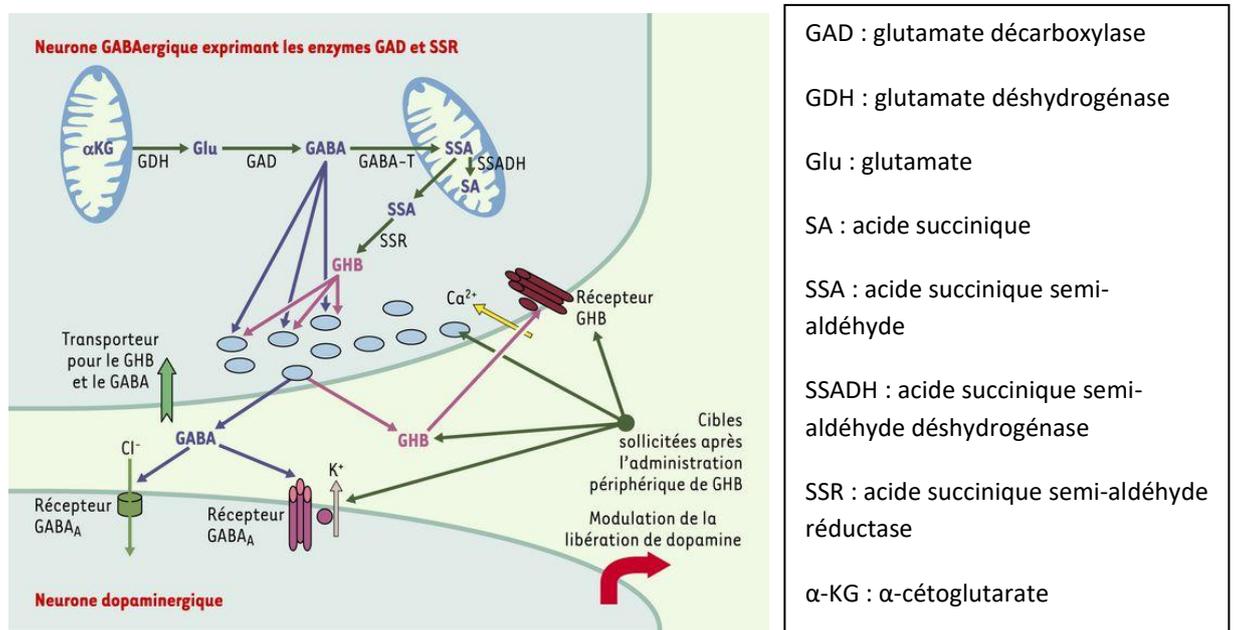
Des crises convulsives ont été observées chez les patients traités par l'oxybate de sodium, son utilisation n'est donc pas recommandée chez les patients sujets aux crises épileptiques.

L'oxybate de sodium a présenté un effet porphyrogénique chez l'animal et *in vitro*, il est donc déconseillé de l'utiliser chez les patients atteints de porphyrie.

3.7 Propriétés pharmacologiques

3.7.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action de l'oxybate de sodium est inconnu mais on sait qu'il agit comme un agoniste des récepteurs GABA-B. Le GHB est une molécule endogène présente dans plusieurs organes y compris dans le cerveau. Il est produit dans les neurones exprimant la glutamate déshydrogénase (GAD) qui fabrique le GABA à partir du glutamate. Dans ces neurones, on retrouve également une enzyme, l'acide succinique semi-aldéhyde réductase (SSR), qui est l'enzyme de synthèse du GHB (voir figure 8) [38].



La figure 8 représente un neurone GABAergique possédant deux enzymes (GAD et SSR) qui permettent de synthétiser le GABA et le GHB. Ces deux neurotransmetteurs s'accumulent dans les vésicules présynaptiques et sont co-libérés dans la fente synaptique. Le GHB se lierait avec un récepteur pré-synaptique, induisant un rétrocontrôle sur l'activité de la synapse. L'administration de GHB exogène stimule les récepteurs GABA-B et désensibiliserait les récepteurs GHB.

Depuis 1982, on sait qu'il existe des récepteurs spécifiques au GHB dans le cerveau du rat. L'expérience a montré que ni le baclofène (agoniste du GABA) ni le GABA n'ont pu déplacer de ces sites le GHB marqué radioactivement. Cependant, ces récepteurs caractéristiques chez le rat n'ont pas été retrouvés chez l'homme [14, 38].

Des recherches ont montré que l'apport massif de GHB exogène chez l'animal ou chez l'homme active les récepteurs GABA-B. De plus, seuls les antagonistes des récepteurs GABA-B peuvent inhiber l'action pharmacologique du GHB. Le GHB exerce une action agoniste au niveau des récepteurs GABA-B, mais l'affinité du GHB pour ces récepteurs est très faible comparée à celle du GABA. De ce fait, la quantité de GHB endogène n'est pas suffisante pour activer le récepteur GABA-B, et seul le GHB apporté de façon exogène aura un effet neuropharmacologique [38]. Le GHB est transformé par la GHB déshydrogénase en acide succinique, qui est ensuite transaminé par la GABA-transaminase mitochondriale, conduisant à la formation de GABA qui pourra se fixer et stimuler les récepteurs GABA-B (voir figure 9).

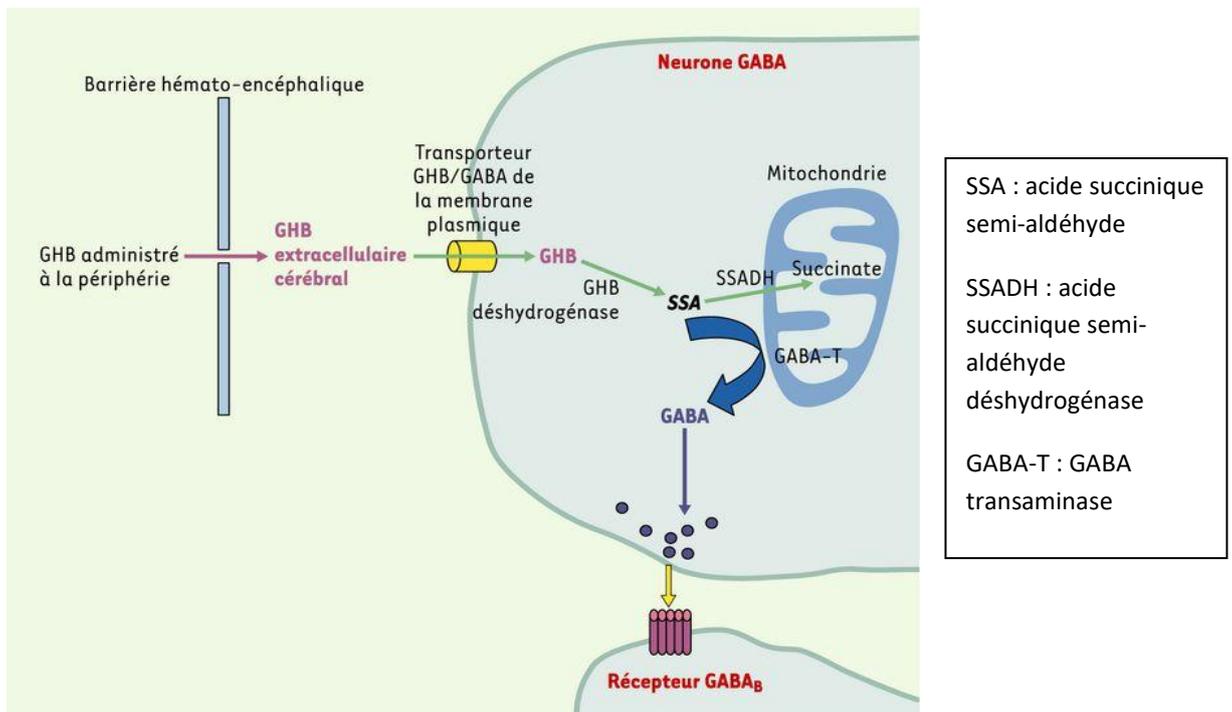


Figure 9 : Mécanisme possible de l'activation des récepteurs GABA-B par le GHB [38]

Grâce à ces mécanismes, l'oxybate diminue la somnolence diurne et la cataplexie chez les patients narcoleptiques et améliore l'architecture du sommeil en réduisant le sommeil de nuit fragmenté [34].

3.7.2 Propriétés pharmacocinétiques

3.7.2.1 Absorption et distribution

L'oxybate de sodium est absorbé rapidement par voie orale avec une biodisponibilité absolue d'environ 80%. Le temps moyen d'atteinte du pic plasmatique est de 30 min à 2h. Un repas riche en graisses diminue fortement le temps d'absorption, la concentration maximale ainsi que l'exposition au niveau systémique [34].

L'effet de la dose n'est pas linéaire, son efficacité est multiplié par 3.8 lorsque la dose est doublée d'où l'intérêt d'effectuer la prise en 2 fois.

L'oxybate de sodium est un composé hydrophile, il ne se fixe que très peu aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 1%.

3.7.2.2 Métabolisme et élimination

L'oxybate de sodium est métabolisé en dioxyde de carbone et en eau (voir figure 10) par deux voies d'oxydation [34]:

-la voie principale fait intervenir la GHB déshydrogénase qui catalyse la transformation de l'oxybate de sodium en semi-aldéhyde succinique qui est ensuite métabolisé en acide succinique par la semi-aldéhyde succinique déshydrogénase. L'acide succinique entre alors dans le cycle de Krebs où il est métabolisé en dioxyde de carbone et en eau. Une enzyme mitochondriale, une transhydrogénase catalyse également l'oxybate de sodium en semi-aldéhyde succinique en présence d' α -cétoglutarate.

-l'autre voie fait intervenir une β -oxydation et le 3,4-dihydroxybutyrate conduisant à la formation d'acétyl-CoA qui va entrer dans le cycle citrique pour être transformé en dioxyde de carbone et en eau.

Aucun métabolite actif n'a pu être identifié lors de ces différentes voies de transformation.

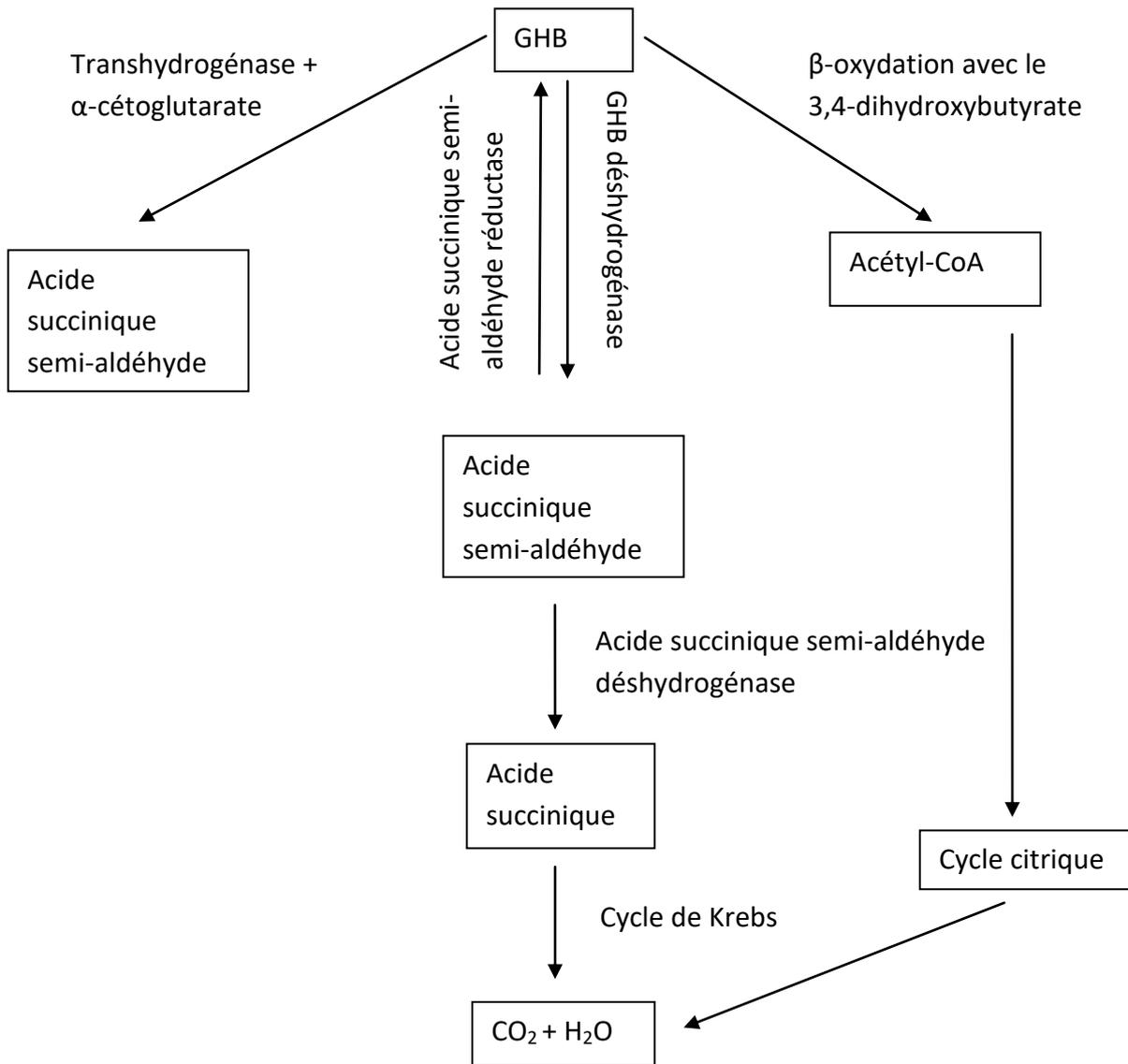


Figure 10 : Les différentes voies de métabolisation du GHB

L'oxybate de sodium, principalement éliminé par la première voie métabolique, a une demi-vie de 30 min à 1h. En moyenne, moins de 5% sont éliminés sous forme d'oxybate de sodium dans les urines.

3.7.2.3 Populations particulières

Chez les personnes âgées ainsi que sur les patients insuffisants rénaux, il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique de l'oxybate de sodium. La posologie n'a donc pas besoin d'être adaptée.

Il n'existe pas de données sur les effets de l'oxybate de sodium sur la fertilité.

Des effets embryo-létaux ont été retrouvés chez le rat et le lapin ainsi que des avortements spontanés chez des femmes enceintes durant leur premier trimestre. L'oxybate de sodium est donc contre-indiqué chez la femme enceinte.

L'excrétion d'oxybate de sodium et/ou de métabolites dans le lait n'a pas été démontrée, toutefois son utilisation durant l'allaitement n'est pas recommandée.

Dans le cas des personnes souffrant de pathologies du foie, l'oxybate subissant un effet de premier passage hépatique avec une aire sous courbe multipliée par deux, il est impératif de prescrire une dose initiale diminuée de moitié, par rapport à celle donnée aux sujets sains [34].

3.8 Conditions de prescription et de délivrance

Le Xyrem® est considéré comme un stupéfiant et de ce fait doit être rédigé sur une ordonnance sécurisée limitée à 4 semaines (voir annexe 2) [39].

Le médicament est soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

Le renouvellement est non restreint.

La délivrance se fait uniquement dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé. Un dépositaire unique est chargé de sa distribution.

3.8.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR européen en complément de la pharmacovigilance classique, intègre [33, 37, 39, 40] :

-la mise en place de deux études de sécurité d'emploi

1. La première est une étude observationnelle multicentrique qui prévoit d'inclure un millier de patients en Europe et de les suivre pendant une durée de douze mois, afin de :
 - préciser la sécurité d'emploi au long terme et dans certaines populations (moins de 18 ans et plus de 65 ans)
 - d'améliorer les connaissances sur les possibles dépendances, abus, syndrome de sevrage, effet rebond et mésusage

- de recueillir des informations sur les pratiques de prescriptions et d'utilisation du Xyrem®
2. la seconde est une étude clinique « en ouvert » (c'est-à-dire que l'investigateur et le patient connaissent tous les deux le traitement) dans laquelle 25 patients de 18 à 65 ans seront suivis sur une période de 3 mois afin de préciser les effets endocriniens du Xyrem®.

-le renforcement des obligations de déclaration par le titulaire de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) de certains effets indésirables pendant la première année de commercialisation.

En plus du plan de gestion des risques demandé par l'*European Medicine Agency* (EMA), la France a mis en place des mesures spécifiques, autres que les conditions de prescription et de délivrance très encadrées, pour surveiller la délivrance et le suivi de ce médicament. Ces mesures correspondent à la mise en place :

-d'un carnet de suivi destiné aux patients remis par le médecin instaurant le traitement, comprenant notamment

- une lettre d'information à signer par le patient
- des fiches de suivi de traitement
- un historique du traitement
- des éléments d'information pour le patient, les prescripteurs et les pharmaciens
- des fiches de déclaration d'effet indésirable/mésusage

-d'un circuit de prescription, de délivrance et de suivi géré par un centre coordinateur

-et d'une base de données sur les patients et, leur traitement, alimentée grâce au carnet de suivi du patient

-d'une permanence téléphonique de l'information médicale : 01 47 29 44 66 [40]

-d'une surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance renforcée

-de la diffusion de documents d'informations

- une brochure d'information sur la narcolepsie et un livret questions/réponses sur le Xyrem® remis au patient ainsi qu'une carte d'identification attestant que le patient doit être traité par Xyrem® [40] (voir annexes 4, 5, 6).
- du matériel d'éducation à destination des médecins et des pharmaciens hospitaliers (brochures d'informations sur la pathologie et sur l'usage du traitement).

Tout effet indésirable, abus, détournement doit être spécifié au centre coordinateur à l'aide des fiches de déclaration d'effet indésirable incluses dans le carnet de suivi. Elle peut être envoyée par fax (numéro indiqué sur la fiche) ou par courrier grâce à une enveloppe T également présente dans le carnet.

Aucun cas d'addictovigilance n'a été enregistré, jusqu'en 2015 où un adolescent a acheté sur internet un flacon de Xyrem®. Après plusieurs prises, il a perdu connaissance quelques instants. L'authenticité de la spécialité pharmaceutique n'a pas été établie mais la concentration d'oxybate de sodium dans les urines était de 335mg/L et de 85mg/L dans le sang. Le flacon n'a pas été analysé [42].

En janvier 2017, la commission des stupéfiants et des psychotropes donne un avis favorable à la modification du circuit de distribution du Xyrem® : la dispensation se fera donc par les pharmacies de ville, mais dans des conditions restant à définir et sous réserve que le plan de surveillance de pharmacovigilance et de pharmacodépendance soit maintenu [42].

4 Perspectives

4.1 Le Pitolisant : Wakix®

En France en 2016, une nouvelle molécule a fait son apparition sur le marché comme traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, il s'agit du Pitolisant (WAKIX®)[43]. C'est un agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine. En augmentant l'activité cérébrale des neurones histaminergiques et donc la libération d'histamine, le pitolisant stimulerait la vigilance et l'éveil. Le pitolisant doit être utilisé à la dose efficace la plus faible. La dose thérapeutique recommandée est de 36mg/jour et doit se faire par paliers [44] :

-première semaine : 9mg par jour (2 comprimés de 4.5mg)

-deuxième semaine : augmentation à 18mg par jour (1 comprimé de 18mg) ou diminution à 4.5mg

-troisième semaine : 36mg par jour (2 comprimés de 18mg)

La dose est à prendre le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : insomnie, anxiété, irritabilité, dépression, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, troubles digestifs, tremblements et fatigue.

La prescription initiale annuelle de ce médicament est réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans des centres du sommeil. Le renouvellement n'est pas restreint. Il est considéré comme un médicament orphelin.

D'après plusieurs études menées *versus* placebo, le pitolisant a montré une efficacité modérée sur la somnolence excessive diurne à court terme (4 semaines) ; et *versus* modafinil, la non-infériorité du pitolisant dans l'hypersomnie diurne n'a pas été démontrée. La place du Wakix® dans la stratégie thérapeutique de la narcolepsie de type 1 ou 2 n'a pu être définie [44].

La Haute Autorité de Santé (HAS) a donné un « Service Médical Rendu » (SMR) modéré et une « Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR) mineure. Elle a ainsi délivré un avis favorable pour le remboursement en pharmacie de ville et une prise en charge à l'hôpital [44].

4.2 La Dexamphétamine : Attentin®

L'Attentin® est un sympathomimétique agissant indirectement sur les récepteurs adrénergiques en stimulant le système nerveux central (cortex cérébral et centres vasomoteurs et respiratoires) grâce à son activité alpha et bêta-adrénergique. Il est indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Il se présente sous forme de comprimé de 5 mg. La posologie initiale est de 10mg par jour à répartir en deux prises (matin et midi) et peut être augmentée par paliers de 5 à 10mg par semaine pour atteindre une dose maximale de 60mg/jour. Le traitement ne doit être initié qu'après échec des autres traitements pour la narcolepsie [45].

La dexamphétamine a un fort pouvoir de dépendance. Un mésusage chronique peut conduire à une tolérance et induire une dépendance physique et sociale sévère.

Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement car cela entraînerait une fatigue extrême et/ou une dépression. L'arrêt doit se faire de façon progressive.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : des troubles cardiovasculaires, des troubles digestifs, une perte de poids, une anorexie, de l'arthralgie, des vertiges, des céphalées, des insomnies et de la nervosité.

C'est un médicament sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative : ce qui correspond à une mise à disposition exceptionnelle de ce médicament sous certaines conditions [46]. Il est par exemple nécessaire que :

- les patients soient nommément désignés et ne puissent pas participer à une recherche biomédicale

- cela ne soit prescrit que dans le traitement des cas les plus graves ou les plus rares

- il n'existe pas d'autre traitement efficace disponible sur le marché

- l'efficacité et la sécurité du médicament soient présumées, en l'état des connaissances scientifiques

- il soit délivré à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient

L'ATU nominative est accompagnée d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et du recueil d'informations établi par l'ANSM et le laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament. Cela permet de fixer les modalités de suivi des patients, de recueillir les données sur l'efficacité, les effets indésirables et les conditions d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population traitée par le médicament.

L'Attentin® est soumis à une prescription hospitalière. Le prescripteur doit faire une demande préalable de PUT auprès du laboratoire. Le pharmacien de la PUI reçoit de la part du médecin :

- le formulaire de demande d'ATU
- la fiche de demande initiale de traitement
- les comptes-rendus du bilan cardiologique initial

Le pharmacien de la PUI renvoie tous ces documents à l'ANSM qui, après avoir pris connaissance de la demande et après évaluation, envoie un avis favorable (avec initiale du patient, numéro de l'ATU nominative et la durée de traitement) ou défavorable.

Etant uniquement disponible en ATU nominative, l'efficacité de la dexamphétamine n'est pas à démontrer contrairement à un essai clinique, mais va permettre de traiter les patients.

4.3 Traitement par hypocrégine

La compensation du déficit en hypocrégine par l'utilisation de suppléments d'hypocrégine peptidique ou de remplacement cellulaire est une approche rationnelle du traitement de la narcolepsie par cataplexie. Les techniques potentielles comprennent l'administration de peptides hypocrégines par voie nasale, intraveineuse, intrathécale ou intra-cérébro-ventriculaire; l'utilisation d'agonistes ou par le génie génétique [47].

Bien que ces techniques soient encore à leur stade initial de développement, les quelques études disponibles réalisées chez l'humain ont montré des bénéfices pour le sommeil et l'éveil, mais les effets sur la cataplexie n'ont pas été évalués.

Cependant, dans un modèle canin de narcolepsie [14], l'administration répétée d'hypocrégine-1 par voie systémique a consolidée les périodes de réveil et de sommeil et a aboli complètement la cataplexie pendant 3 jours. Une évaluation plus approfondie de ces techniques devrait confirmer les avantages de cette approche thérapeutique.

4.4 Les agonistes GABA-B

À des doses pharmacologiques, le GHB se lie aux récepteurs GABA-B. Le baclofène est un autre agoniste du récepteur GABA-B mais il a été montré qu'il n'a aucun effet sur la somnolence diurne excessive ni sur la cataplexie alors que l'oxybate de sodium est efficace sur ces symptômes [14].

Des découvertes sur des souris narcoleptiques utilisant du *R*-baclofène (énantiomère gauche du baclofène) montrent qu'il a une plus grande affinité pour le récepteur GABA-B

que la version racémique [47]. Dans la narcolepsie murine, le *R*-baclofène a augmenté le temps de sommeil lent, diminué le sommeil fragmenté et la cataplexie dans une mesure supérieure à celle du GHB. Ces résultats sont seulement positifs dans les modèles de narcolepsie chez les souris, chez l'humain, d'autres études sont encore nécessaires.

Plusieurs préparations de *R*-baclofen (Arbaclofen, STX209) ont déjà été étudiées dans d'autres pathologies telles que la sclérose en plaques, l'autisme et le reflux gastro-œsophagien. Les résultats de ces études pourraient aider à déterminer lors de futures études sur la narcolepsie, si de telles préparations sont efficaces et si elles ne présentent pas de danger dans le traitement de cette pathologie [47].

4.5 L'immunothérapie

L'hypothèse auto-immune de la narcolepsie avec cataplexie fournit une justification de l'utilisation de l'immunothérapie. La plasmaphérèse, les corticostéroïdes et les injections d'immunoglobulines par voie intraveineuse ont donné des résultats mitigés [47].

L'immunothérapie doit être utilisée rapidement après l'apparition de la maladie pour prévenir la mort neuronale. Chez un patient atteint de narcolepsie et présentant un lymphome traité par Alemtuzumab (LEMTRADA®), ce traitement a permis de supprimer la cataplexie mais pas les autres symptômes alors que sa narcolepsie avait été diagnostiquée 52 ans plus tôt. Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humain qui entraîne la lyse des lymphocytes et donc par prolongement celle des lymphocytes CD4 + [47].

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres traitements immunosuppresseurs utilisés chez les patients narcoleptiques.

Conclusion

Nous avons vu que la maladie de Gélineau est une maladie complexe avec plusieurs symptômes perturbants : des accès de sommeil irrépessibles, des hallucinations parfois effrayantes, des paralysies, une perte de tonus brutal et un sommeil très sporadique, cela se permet pas de vivre « normalement » dans notre monde actuel.

La somnolence diurne excessive et la cataplexie facilitent la pose du diagnostic mais certains patients ne présentent pas nécessairement une cataplexie bien spécifique, ainsi le diagnostic peut mettre des années à être établi d'où l'importance de mieux former les médecins à ce type de pathologie.

La relation entre le système immunitaire et la maladie de Gélineau est très bien définie à ce jour mais n'explique pas en totalité l'apparition de la maladie chez tous les patients narcoleptiques. La destruction des neurones à hypocrétine est liée au système immunitaire car 98% des patients narcoleptiques partagent l'hétérodimère HLA-DQA1*01 :02 et DQB1*06 :02. Il existe également une composante environnementale qui est liée à l'infection par le virus H1N1, dont les protéines ressembleraient à celles exprimées par les neurones à hypocrétines. L'activation des lymphocytes T qui en résulte entraîne la destruction de ces neurones chez les sujets prédisposés génétiquement. D'autres polymorphismes sont mis en avant comme l'apparition d'auto-anticorps anti-tribbles-2 présent à la surface des neurones à hypocrétine.

Les traitements prescrits dans la narcolepsie avec cataplexie restent symptomatiques, car il n'existe pas de moyen de guérison à long terme. L'oxybate de sodium reste le médicament de référence contre cette maladie malgré un mécanisme mal connu et une réglementation rigoureuse. Sa mise à disposition prochainement dans les pharmacies d'officine est le signe que le risque de détournement et d'abus de ce médicament n'est pas si élevé que ça.

Les recherches progressent et étudient d'autres voies comme les agonistes inverses des récepteurs à histamine H3 permettant de maintenir l'éveil et la vigilance, l'utilisation de molécules agissant sur les récepteurs GABA-B, comme par exemple la version racémique du baclofène. L'immunothérapie ou les injections d'hypocrétines apportent encore d'autres perspectives de traitement, en s'intéressant au mécanisme même de la pathologie.

La prise en charge précoce, les traitements et conseils adaptés ainsi que le soutien des proches et des associations permettent aux patients de gagner en qualité de vie.

Annexe 1 : Ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception [48]

cerfa
n° 12708*02

**ordonnance de médicaments,
de produits ou de prestations d'exception**

**VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)**

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

1 Informations patient
Nom, prénoms, date de naissance
Taille et poids (si nécessaire)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'immatriculation

identifiant

n° structure
(AM, FINESS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non **soins dispensés au titre de l'art. L. 115**

accident du travail ou maladie professionnelle date

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

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

2 Informations prescripteur
Nom, prénoms, qualité
Titre ou spécialité (le cas échéant)
Numéro d'identification (Adeli ou RPPS)
Nom de l'établissement ou du service de santé (pour PH ou PIH)
Adresse professionnelle, coordonnées téléphoniques, adresse électronique)

3 Informations prescription
Dénomination médicament ou dénomination commune (DC), posologie et mode d'emploi,
durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement
Nombre de renouvellements de la prescription (le cas échéant)
Conditions de prise en charge
Date de la prochaine consultation (le cas échéant)
Date de rédaction de l'ordonnance, signature du prescripteur

Annexe 2 : Ordonnance sécurisée [49]

1
 Docteur DUPONT François Charles
 Médecine générale
 RPPS 10025215330
 5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE
 ☎ +33 1 44 49 43 49
 ✉ françois.dupont@gmail.com

2 04 janvier 2015

3 Mademoiselle Durand Léa Sophie
 Femme
 26/02/1990
 1m69 65 kg

4 Spécialité stupéfiant
 Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

5 Dupont

6 9812345

7 

1 Informations prescripteur

Noms et prénoms du prescripteur
 Qualité, titre ou spécialité le cas échéant
 N° identification (Adeli ou RPPS)
 Adresse professionnelle précisant la mention « France »
 Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »
 Adresse électronique
 Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant

2 Date de rédaction de l'ordonnance**3 Informations patient**

Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade
 Taille et poids si nécessaire

4 Informations prescription

Dénomination du médicament et dénomination commune
En toutes lettres : - Nombre d'unités thérapeutiques de prise
 - Nombre de prises
 - Dosage
 Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement

5 Signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne de la prescription**6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées****7 Nombre de spécialités prescrites**

Annexe 3 : Fiche CERFA de déclaration d'effet indésirable [50]

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**



N° 10011*05

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration.** Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [] ans</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p>Ou</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
--	---	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 4 : Brochure sur la narcolepsie [51] disponible sur <http://www.ucb-france.fr>

10x21m quest ce q narco.qxp 6/09/06 16:48 Page 1

LE DIAGNOSTIC DE LA NARCOLEPSIE

Quelques examens objectifs sont généralement utilisés par les spécialistes du sommeil pour diagnostiquer la narcolepsie : l'enregistrement du sommeil (l'examen polysomnographique de nuit), le test itératif de latence d'endormissement (TILE) et le test de maintien de l'éveil.

L'examen polysomnographique du sommeil enregistre de manière continue durant le sommeil nocturne, les ondes cérébrales ainsi que l'activité des nerfs et des muscles. Cet examen est également utile pour détecter d'autres troubles du sommeil qui pourraient être à l'origine de la somnolence diurne excessive.

Le test itératif de latence d'endormissement s'effectue au cours d'une journée où toutes les deux heures, on demande au sujet de rester au lit sans lutter contre le sommeil. On mesure le délai d'apparition des différents stades. Ce test est réalisé pour préciser le début de la phase de sommeil paradoxal.

Le test de maintien de l'éveil est un enregistrement polysomnographique et s'effectue de jour. On mesure la capacité du sujet à rester éveillé alors qu'il est placé (toutes les deux heures) en situation de faire la sieste.

L'échelle de Somnolence d'Epworth est un outil d'évaluation pour diagnostiquer la narcolepsie. Il s'agit d'un simple questionnaire que le patient remplit pour évaluer le niveau général de sa somnolence dans 8 situations sédentaires.

VIVRE UNE VIE NORMALE AVEC UN TRAITEMENT APPROPRIÉ

On ne peut aujourd'hui guérir la narcolepsie ; néanmoins, il y a des traitements disponibles pour contrôler les symptômes. Les traitements varient selon l'individu et selon la sévérité de sa maladie, c'est pourquoi trouver son traitement optimal peut prendre du temps.

A ce jour, il y a un certain nombre de médicaments et de techniques comportementales à la disposition de votre médecin pour traiter la narcolepsie. Ces traitements peuvent considérablement vous aider à retrouver une vie normale et revivre pleinement.

10x21m quest ce q narco.qxp 6/09/06 16:48 Page 4



QU'EST-CE QUE LA NARCOLEPSIE ?

La narcolepsie est un trouble du sommeil chronique caractérisé par des épisodes soudains et irrésistibles de sommeil. Cette maladie touche environ 1 personne sur 2000*, de tout sexe et ethnique (peu près 200 000 personnes en Europe).

L'origine de cette maladie reste inconnue.

*Thorp MJ. Sodium Oxylate for the treatment of narcolepsy. 2005. Expert Opin. Pharmacother. 6(2): 329-335

La narcolepsie est parfois confondue avec la dépression (un trouble de l'humeur), l'épilepsie (une affection avec perte de conscience et perte du tonus musculaire) ou avec les effets indésirables de certains médicaments. Certains éléments suggèrent une possible transmission génétique ; 8 % à 12 % des patients ont un parent atteint par la maladie.

La narcolepsie affecte le bien-être psychologique, l'estime de soi, la stabilité dans le travail, la vie sexuelle et les rapports humains, y compris la vie en couple.

UNE PERTURBATION DANS LE PROCESSUS DU SOMMEIL

Un enregistrement de l'électro-encéphalogramme (EEG) (c'est-à-dire l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau) montre que quand un individu est éveillé, les ondes du cerveau ont un rythme régulier. Quand une personne s'endort, les ondes deviennent plus lentes et moins régulières. Cet état du sommeil est appelé mouvements lents des yeux (NREM). Après environ une heure et demie les ondes cérébrales montrent une activité plus intense. Ce stade, appelé mouvements rapides des yeux (REM) ou sommeil paradoxal. C'est la période où la personne dort profondément et rêve.

Chez les patients atteints de narcolepsie, la succession des différents états du sommeil ne se fait pas dans le bon ordre chronologique. Par exemple, la phase REM ou la phase où l'on rêve se produit trop tôt, avant la phase NREM. Certains aspects de la phase REM peuvent aussi se produire pendant les heures de veille, provoquant une cataplexie, des rêves d'effroi et des paralysies du sommeil (voir symptômes associés à la narcolepsie).



Eti-10/2006 - AFDH - Février 2015

QU'EST-CE QUE LA NARCOLEPSIE ?



SYMPTÔMES ASSOCIÉS À LA NARCOLEPSIE

Le symptôme principal de la narcolepsie est une somnolence diurne (pendant la journée) excessive et incontrôlable qui se manifeste indépendamment de la durée totale du sommeil.

Elle débute le plus souvent à l'âge de l'adolescence. D'autres symptômes classiques de la narcolepsie, qui peuvent ne pas survenir chez tous les patients, sont : la cataplexie, la fragmentation du sommeil nocturne, les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques et la paralysie du sommeil (définis ci-dessous).

LA SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE (SDE) est un état d'assoupissement et de fatigue où la personne éprouve un besoin incontrôlable de dormir plusieurs fois par jour même si elle a dormi suffisamment pendant la nuit. La SDE est présente chez tous les sujets narcoleptiques. Les patients souffrant de SDE peuvent s'endormir involontairement en pleine activité, par exemple : en parlant, en marchant, en conduisant ou en mangeant. Ils s'endorment éventuellement dans des situations qui nécessitent d'être totalement éveillé et vigilant. Certaines crises de somnolence peuvent se produire soudainement et à plusieurs reprises dans la journée. Des siestes dans la journée permettent en général de retrouver une vigilance satisfaisante mais seulement pendant quelques heures au maximum. A cause des troubles de la mémoire, des baisses de concentration et de l'irritabilité, la SDE peut altérer la capacité à réaliser des tâches quotidiennes, comme travailler ou tenir une conversation. La SDE peut également être un symptôme d'un autre trouble que la narcolepsie, comme par exemple l'apnée du sommeil. Pour confirmer le diagnostic de narcolepsie chez un patient avec une SDE, celui-ci doit présenter au moins un autre symptôme de la maladie comme par exemple la cataplexie.

LA CATAPLEXIE est le deuxième symptôme de la narcolepsie, elle consiste en une perte brusque du tonus musculaire, et survient chez environ 70 % à 90 % des sujets présentant une narcolepsie. Les différentes formes de cataplexie varient selon le degré de sévérité. Elle peut être partielle, au niveau de quelques muscles et provoquer une faiblesse des jambes, une chute de la tête ou une impossibilité d'articuler les mots, mais elle peut aussi être

beaucoup plus globale, entraînant une chute avec incapacité de se mouvoir. Ces épisodes sont typiquement déclenchés par une émotion : rire, colère, surprise, tristesse, frustration, embarras, exaltation ou excitation sexuelle et durent de quelques secondes à plusieurs minutes. Le patient est éveillé mais reste cependant incapable de bouger et de parler. Les symptômes de la cataplexie deviennent apparents entre l'âge de 15 à 30 ans et souvent après la survenue de la somnolence diurne. La fréquence des crises de cataplexie peut varier de quelques fois dans une vie à plusieurs fois par jour, mais 35 à 75 % des patients présentent au moins un épisode par jour*. Le sujet narcoleptique est souvent conduit à bien organiser sa vie quotidienne et à éviter des circonstances déclenchant des crises de cataplexie. Ceci peut perturber le bien-être psychologique, les relations personnelles, professionnelles et sociales. Ces crises ne sont néanmoins pas mortelles. Le narcoleptique souffre typiquement d'une **fragmentation du sommeil nocturne**, il se réveille plusieurs fois par nuit et n'atteint quasiment jamais les stades profonds et réparateurs du sommeil aussi appelés stades des ondes lentes. Le sommeil fragmenté, avec des réveils fréquents pendant la nuit, est retrouvé chez 60 % à 80 % des personnes narcoleptiques.

(*Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy. 1996. Neurologic Clinics. 14 (3): 545-571)

LES HALLUCINATIONS DITES HYPNAGOGIQUE ET HYPNOPOMPIQUE, sont des expériences cauchemardesques intenses, qui apparaissent chez 80 % des patients et qui surviennent à l'endormissement (hypnagogique) ou au réveil (hypnopompique). Ces hallucinations sont souvent très proches de la réalité et peuvent être terrifiantes.

LA PARALYSIE DU SOMMEIL est une incapacité soudaine à parler et à bouger le corps, survenant à l'endormissement ou au réveil, alors que le patient est parfaitement conscient. Ce phénomène est présent chez environ 80 % des patients narcoleptiques. La paralysie peut durer de quelques secondes à plusieurs minutes. Bien que les paralysies du sommeil ne soient pas dangereuses, elles peuvent être très angoissantes, surtout pour ceux qui ne connaissent pas encore leur maladie, en particulier si la paralysie est accompagnée d'une hallucination hypnagogique elle-même désagréable.

Annexe 5 : Carte de soins et d'urgence sur la narcolepsie [52]



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.

Recommandations en cas d'urgence



La narcolepsie peut se manifester par :

- des **endormissements brutaux** lors d'activités potentiellement dangereuses (activités professionnelles, loisirs, conduite automobile),
- des **chutes traumatiques** lors de cataplexies généralisées, voire d'état de mal cataplectique,
- des **épisodes de somnolence** accompagnés de comportements inadaptés tels que des paroles hors contexte, rangements insolites, perte de mémoire, etc.,
- des **hallucinations** (ne nécessitant pas de prise en charge psychiatrique) ou des **paralysies transitoires** lors du réveil ou de l'endormissement.

- 1) **En cas d'endormissement brutal**, placez le patient dans une position confortable et stimulez-le (le retour à l'état de veille complet peut prendre quelques minutes).
- 2) **En cas de cataplexie**, installez le malade dans une position assurant sa sécurité (afin d'éviter les blessures), le retour à la normale du tonus intervenant, dans la grande majorité des cas, en quelques secondes à quelques minutes.
- 3) **En cas d'anesthésie générale** :
 - Assurez-vous de la **compatibilité entre les anesthésiques et les traitements médicamenteux habituels** du malade.
 - Prévoyez une **surveillance prolongée** en salle de réveil en raison d'une phase de réveil parfois plus lente et plus difficile.
 - En cas d'**apnées du sommeil associées**, reprenez la prise en charge habituelle dès que possible (ventilation en pression positive avec l'appareillage du patient).
 - En post anesthésique, **reprenez rapidement les traitements habituels** (risque de complications liées au sevrage).
- 4) **Avant toute prescription médicamenteuse, assurez-vous de sa compatibilité avec les traitements habituels du malade**, notamment tous les médicaments ayant une interaction avec le cytochrome P450 (exemple : contraceptifs oraux, cyclosporine).
- 5) **En cas de douleur, appliquez les protocoles de prise en charge habituels, sous réserve des contre-indications médicamenteuses.**

Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant :

Nom : N° de téléphone :

(*) Consulter la base de données : www.orpha.net

Recommandations in case of medical emergency



Narcolepsy may manifest as:

- **rapid-onset deep sleep attacks** during driving or during potentially dangerous activities,
- **falls leading to trauma** during episodes of generalised cataplexy or a cataplectic state,
- **sleep attacks** accompanied by inappropriate behaviour such as out of context speech, obsessive cleaning or tidying, etc.,
- **hallucinations** or **temporary paralysis** immediately after awakening or before falling asleep.

- 1) **In case of sleep attacks**, stimulate the patient (it may take several minutes for the cardholder to become fully alert)
- 2) **In case of cataplexy**, place the cardholder in safe position to avoid injury: in the majority of cases, it takes between several seconds and a few minutes for full alertness to return.
- 3) **In case of general anaesthesia**
 - Ensure that the proposed **anaesthetics and ongoing medication are compatible**.
 - Anticipate the need for **prolonged monitoring** in the postoperative recovery room as the return to consciousness is often slow and more problematic.
 - In case of associated **sleep apnoea**, the usual management protocols should be followed whenever possible (positive pressure ventilation using the cardholder's equipment).
 - **Ongoing medication should be reinstated as rapidly as possible** post-anaesthesia, as there is a risk of complications associated with withdrawal.
- 4) **Before prescription of any medication, ensure that any new treatment is compatible with the ongoing medication**, particularly for drugs that interact with cytochrome P450 (for example: oral contraceptives, cyclosporine)
- 5) **In case of pain, follow the usual management protocols taking into account the contradictions for any medication.**

For all management problems, contact the physician below:

Name:

Telephone number:

Titulaire de la carte

(Cardholder)

Photo d'identité

Nom

Prénoms

Né(e) le

Adresse

Téléphone Date:

Signature du titulaire ou de son représentant légal

En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage

(People to contact in case)

1. Nom
- Prénom Téléphone:
- Adresse
2. Nom
- Prénom Téléphone:
- Adresse
3. Nom
- Prénom Téléphone:
- Adresse

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

1- La maladie (Disease)

> **Date du diagnostic** (Date of diagnostic): ... / ... / ...

Episodes de cataplexie, si oui, précisez :
(Cataplectic episodes, if yes please provide details)

Autres troubles du sommeil associés :

(Other associated sleep problems)

Apnées du sommeil, si oui, précisez :

(Sleep apnoea, if yes, please provide details)

2- Les principaux traitements médicamenteux (principle medication)

Traitement stimulant l'éveil (Stimulants) :

Nom (Name)

Posologie (Dose)

Date de début (Start date) ... / ... / ...

Traitement anti-cataplexie (Anticataplectic medication) :

Nom (Name)

Posologie et nombre de prise (Dose and number to be taken/day) :

Date de début (Start date) ... / ... / ...

Autres traitements (Other treatments) :

Nom (Name)

Posologie (Dose)

Date de début (Start date) ... / ... / ...

Nom (Name)

Posologie (Dose)

Date de début (Start date) ... / ... / ...

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

3- Autres modalités de prise en charge (Other treatment modalities)

Ventilation en pression positive (Positive pressure ventilation) :

Date de mise en place (Date initiated) ... / ... / ...

Modalités, précisez : (Modalities, please provide details) :

Autres, précisez : (Other, please provide details)

Date de mise en place (Date initiated) ... / ... / ...

Modalités, précisez : (Modalities, please provide details) :

Date de mise en place (Date initiated) ... / ... / ...

Modalités, précisez : (Modalities, please provide details)

4- Mentions particulières utiles en cas d'urgence

(Other information that may be useful in case of emergency)

Autres pathologies, allergies... (Other pathologies, allergies, etc.) :

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte

(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician who filling in this card)

En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



1. Médecin du centre spécialisé du traitement de la maladie

Nom :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

2. Médecins spécialistes (neurologue, pneumologue...)

Nom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

Nom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

3. Centre hospitalier assurant le suivi :

Nom du médecin :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

4. Médecin traitant

Nom :

Téléphone :

Adresse :

Pour toute information concernant la maladie, consulter :

(For further information on this disease)

> le site « Orphanet » : www.orpha.net

rubrique « narcolepsie »

rubrique « urgences et maladies rares »

Autres sites d'information pour les professionnels de santé :

> site de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil

(SFRMS) : www.sfrms.org

> site destiné aux patients et aux professionnels de santé :

www.je-dors-trop.fr

> site de l'Association Narcolepsie - Cataplexie et de l'hypersomnie (ANC) :

www.anc-narcolepsie.com

Decembre 2006 - Design : www.agpnet.fr



Liberté • Égalité • Fraternité

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé

et des Solidarités

Direction Générale de la Santé

www.sante.gouv.fr



Association Narcolepsie Cataplexie

et de l'hypersomnie

07110 Le Village Valgorgue

Tél. : 04 75 88 95 39

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Il est recommandé de conserver cette carte sur vous, elle est très utile, voire indispensable en cas d'urgence.

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec les professionnels de santé des centres de référence des hypersomnies rares et de l'Association Narcolepsie - Cataplexie et de l'hypersomnie (ANC).

Annexe 6 : Carte d'informations et conseils sur la narcolepsie [53]



Ministère de la Santé
et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Les règles d'or



Informations et conseils

Narcolepsie

Narcolepsy



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

Les règles d'or

- 1) Votre médecin traitant et votre médecin spécialiste de la narcolepsie organisent ensemble, avec vous, le suivi de votre pathologie qui comporte :
 - Une **consultation, au minimum annuelle**, faisant le bilan des troubles du sommeil (importance de la somnolence diurne, présence de cataplexies, d'hallucinations ou de paralysies du sommeil, qualité du sommeil de nuit) et leurs conséquences dans la vie quotidienne.
 - Des **examens complémentaires**, selon les cas, par exemple : test itératif des latences d'endormissement, test de maintien de l'éveil mesurant le degré de somnolence diurne et de contrôle de ce symptôme sous traitement médical, recherche d'apnées du sommeil, bilan biologique, bilan nutritionnel.

➔ **Soyez attentifs à la réalisation de ce suivi médical.**
- 2) **Consultez rapidement le médecin en cas :**
 - d'**augmentation du nombre et/ou de la durée des attaques de cataplexie**,
 - de **majoration importante et non contrôlée de la somnolence diurne**.
- 3) En cas d'**anesthésie générale, d'intervention chirurgicale, d'hospitalisation, de consultation urgente ou non, signalez au médecin votre pathologie** et les modalités de votre prise en charge et montrez-lui votre carte.
- 4) **N'interrompez pas votre traitement sans avis médical**, même quand tout va bien, respectez et faites respecter les **contre-indications médicamenteuses** que vous a indiquées votre médecin.
- 5) **Apprenez à connaître le rythme de vos accès de sommeil ou de cataplexie** et à repérer les facteurs qui les déclenchent. **Aménagez de courtes siestes** de moins de 30 minutes à heures fixes au cours de la journée en fonction de vos activités et de vos accès de somnolence. **Dormez, environ, 8 heures par nuit.**
- 6) **Informez votre entourage** des signes d'alerte de votre maladie et demandez aux professionnels de santé d'apprendre à vos proches les conduites à tenir et gestes utiles en cas d'aggravation de vos symptômes (augmentation du nombre des accès de somnolence, chutes nombreuses...).

- 7) **Veillez à une bonne hygiène de vie** (exercice physique, alimentation). **La narcolepsie pouvant être responsable de la survenue d'accidents**, votre médecin vous conseillera, en fonction de l'évolution de votre état de santé, les activités que vous pouvez pratiquer sans risque et celles qui vous sont contre-indiquées ou que vous pouvez réaliser avec précaution (escalade, plongée, natation).

➔ **Suivez attentivement les conseils de votre médecin.**
- 8) En raison du **risque potentiel d'accident, la narcolepsie n'est pas compatible avec la conduite automobile**. Toutefois, une aptitude à la conduite peut être délivrée* par la Préfecture de police, sur avis de la Commission médicale départementale du permis de conduire pour une durée limitée à un an, sous condition d'aptitude médicale.

➔ **Demandez l'avis au médecin assurant votre prise en charge qui réalisera avec vous un bilan clinique et des explorations sous traitement médical afin d'évaluer vos aptitudes.**
- 9) A l'école, **le médecin scolaire**, en concertation avec le médecin traitant, aidera à organiser l'accueil de l'enfant ou de l'adolescent malade par la rédaction d'un « **projet d'accueil individualisé** » (PAI). Prévoyez, avec l'enfant, en lien avec votre médecin et les professionnels de l'éducation, une orientation professionnelle adaptée.
- 10) Organisez, avec le **médecin du travail**, en lien avec votre médecin, une orientation ou une réorientation professionnelle adaptée et les aménagements nécessaires éventuels sur votre lieu de travail afin de limiter les risques d'accidents.
- 11) En cas de **grossesse débutante ou de projet de grossesse, informez votre médecin car il faudra arrêter les traitements de la narcolepsie et adapter votre prise en charge.**
- 12) N'hésitez pas si vous ou votre entourage éprouvez le besoin d'un soutien, à demander un rendez-vous avec un psychologue ou un assistant social.

➔ **Portez toujours sur vous votre carte de soins et présentez-la en cas de consultation médicale urgente ou non.**

(*) Arrêté du 21 décembre 2005 fixant les affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance du permis de conduire à durée limitée.

Définition

La narcolepsie ou Maladie de Gélineau est une maladie rare qui affecte la veille et le sommeil. Elle entraîne une désorganisation des états de veille et de sommeil.

- La narcolepsie est relativement rare puisqu'elle atteint environ 30 000 personnes en France, soit une pour 2 800.
- Elle atteint les **hommes et les femmes** et débute souvent à l'adolescence mais peut apparaître de façon variable **entre 5 et 50 ans**, souvent à la suite de circonstances déclenchantes (stress, maladie, traumatisme).
- Les accès de sommeil, **l'hypersomnolence** dans la journée et les brusques relâchements totaux ou partiels du tonus musculaire sans perte de conscience (= attaques de **cataplexie**) caractérisent la maladie.
Des **hallucinations**, des **paralysies lors du sommeil** sont parfois associées à ces symptômes.
- Ces symptômes sont plus ou moins handicapants selon leurs degrés de sévérité, mais les traitements éveillants et la bonne gestion des siestes permettent à de nombreux patients de bien maîtriser leur somnolence.

Cause

- La narcolepsie est une **maladie des systèmes d'éveil et de sommeil**, en particulier de l'un des types de sommeil (le sommeil paradoxal).
En cas de narcolepsie avec cataplexie, il existe une diminution, dans le cerveau, **du nombre de certaines cellules fabriquant une substance naturelle « éveillante » : l'hypocrétine ou l'orexine**. Sans hypocrétine, le cerveau doit mobiliser beaucoup d'énergie pour rester éveillé, le sommeil apparaît de façon désordonnée en pleine journée, alors qu'il est peu stable dans la nuit. Certains autres phénomènes peuvent apparaître en phase de veille (hallucinations, attaques de cataplexie et épisodes de paralysie).
- **La cause de cette perte cellulaire est mal connue** mais pourrait être liée à un dysfonctionnement du système immunitaire (= ensemble des cellules participant à la défense de l'organisme), responsable d'une réaction inappropriée de défense contre ses propres cellules (**auto-immunité**).
- L'existence de plusieurs cas au sein d'une même famille laisse supposer une **composante génétique** à la maladie, en particulier, une prédisposition génétique portant sur le système HLA (= principal système de groupe tissulaire impliqué dans la défense de l'organisme et la compatibilité des tissus). Mais les données actuelles ne permettent pas d'affirmer le mode de transmission de la maladie.
- Il s'agit, en effet, d'une pathologie **multi-factorielle**.
- **Des facteurs environnementaux** peuvent également être impliqués dans le déclenchement de la maladie : émotion, situation de stress, grossesse, infection intercurrente, traumatisme.

Signes et conseils de prise en charge

La maladie apparaît souvent à l'adolescence mais peut débuter à tous les âges de la vie. Les manifestations sont variables d'une personne à l'autre.

Les principales manifestations de la maladie sont :

- **Les épisodes de somnolence et d'accès de sommeil incoercibles**, survenant dans la journée, souvent aux mêmes heures, par vagues plus ou moins rapprochées selon les personnes et la sévérité de la maladie.

La nuit, le sommeil est souvent de mauvaise qualité, agité, entrecoupé de nombreux réveils, parfois de cauchemars.

- ➔ **Une prise en charge adaptée de la maladie et une bonne gestion de votre sommeil** (dormir environ 8 heures par nuit, faire des siestes courtes et adopter des techniques de sommeil « flash »...) **permettent de réduire ces symptômes**.

- **Les cataplexies**, lors des émotions (joie, rire, trac, surprise, colère...), sans perte de conscience, d'une durée de quelques secondes à quelques minutes, selon les personnes.

En cas de cataplexie généralisée, des **chutes sont possibles** avec le risque de se blesser.

Mais le plus souvent, le **relâchement musculaire n'est que partiel** entraînant, par exemple, selon les muscles touchés, une gêne soudaine à la parole, un rictus du visage, un fléchissement des genoux ou de la nuque.

- ➔ **Prévenez votre entourage du risque de chute en cas de cataplexie généralisée afin d'éviter de vous blesser.**

La maladie peut se manifester par d'autres signes :

- **Des hallucinations** survenant à l'endormissement ou au réveil.
Ces hallucinations de type visuel, auditif ou sensitif (exemples : irruption dans la chambre d'animaux, de présences gênantes, morceaux de musique entendus, voix, cris, etc.) ne sont pas liées à une maladie psychiatrique mais induites par la narcolepsie. Le caractère désagréable de ces hallucinations a tendance à s'atténuer avec le temps.
- **Des paralysies du sommeil**, observées lors de l'endormissement ou du réveil.
Souvent associées aux hallucinations, elles empêchent la personne malade de bouger ou de parler durant quelques secondes à plusieurs minutes.
- **Des troubles de l'humeur** (dépression...)
- **Le risque de surpoids ou d'obésité.**
➔ Demandez avis au médecin assurant votre prise en charge.

Parfois la maladie s'associe à **des apnées du sommeil** (= suspension répétée de la respiration pendant plus de 10 secondes, durant le sommeil).

Ce trouble respiratoire est recherché systématiquement en cas de narcolepsie. Une prise en charge spécifique est proposée en cas d'apnées du sommeil.

Pour éviter ces complications ou y faire face rapidement, suivre les règles d'or.

Pour toute information concernant la maladie, consulter :

(For further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
rubrique « narcolepsie cataplexie »
rubrique « urgences et maladies rares »
- > le site destiné aux patients et aux professionnels de santé : www.je-dors-trop.fr
- > site de l'Association Narcolepsie - Cataplexie et de l'hypermnie (ANC) : www.anc-narcolepsie.com

Design : www.aggpec.fr



En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec les professionnels de santé des centres de référence des hypersomnies rares et de l'Association Narcolepsie - Cataplexie et de l'hypermnie (ANC).

Décembre 2006

Bibliographie

1. Onen S. Hakki et Onen Fannie Fatma. 1998. *Dictionnaire de médecine du sommeil*. Paris : Ellipses
2. Billiard Michel et Dauvilliers Yves. 2012. *Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson.
3. Claustrat B. 2009. « Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil ». *Médecine du Sommeil* 6 (1): 12-24.
4. Vecchierini Marie-Françoise, et Jacques Touchon. 1997. *Le guide du sommeil*. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext.
5. « Les stades du sommeil ». <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/challamel/sommenf/print.php>.
6. Jauzein F. « Structures et circuits de l'état de veille ». <http://accs.ens-lyon.fr/accs/ressources/neurosciences/sommeil/DossierScientifSommeil/EtatVeille/StructurCircuitEtatVeille>
7. « Le cerveau à tous les niveaux ». http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_cr/a_11_cr_cyc/a_11_cr_cyc.html
8. « Narcolepsy Type 1 and Type 2 - Xyrem.com ». <https://www.xyrem.com/healthcare-professionals/narcolepsy-type-1-and-type-2/#distinguishing-types>
9. « La narcolepsie sans cataplexie ». <http://www.inserm-neuropsychiatrie.fr/cnrnh/pdf/la-narcolepsie-sans-cataplexie-2009.pdf>
10. Monaca C., Franco P., Philip P., Dauvilliers Y. « French consensus. Type 1 and type 2 Narcolepsy: Investigations and follow-up ». <http://www.em-consulte.com/article/1104264/alertePM>
11. « La narcolepsie avec cataplexie ». <http://www.inserm-neuropsychiatrie.fr/cnrnh/pdf/narco-cata-dauvilliers-2009.pdf>
12. Schenck Carlos H., Bassetti Claudio L., Arnulf Isabelle, et Mignot Emmanuel. 2007. « English Translations Of The First Clinical Reports On Narcolepsy And Cataplexy By Westphal And Gélinau In The Late 19th Century, With Commentary ». *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3 (3): 301-11.

13. Depierreux Frédérique, Fanielle Julien, Martin-Lecomte Marianne, Hans Grégory, Maquet Pierre, et Poirrier. Robert 2014. « La Narcolepsie-Cataplexie aujourd'hui ». *Revue Médicale de Liège* 69 (2).
<http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/160652>
14. Swick Todd J. 2015. « Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future ». *Nature and Science of Sleep* 7 (décembre): 159-69.
15. Nixon Joshua P., Mavanji Vijayakumar, Butterick Tammy A., Billington Charles J., Kotz Catherine M. et Teske Jennifer A.. 2015. « Sleep Disorders, Obesity, and Aging: The Role of Orexin ». *Ageing Research Reviews* 20 (mars): 63-73.
16. Billiard Michel. 2017. « Dysfonctionnement hypocrétinergique et troubles du sommeil | Académie nationale de médecine ».
<http://www.academie-medecine.fr/publication100036373/>
17. Jacob Louis et Dauvilliers Yves. 2014. « La narcolepsie avec cataplexie : une maladie auto-immune ? » *médecine/sciences* 30 (12): 1136-43.
18. Sakurai Takeshi. 2007. « The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness ». *Nature Reviews Neuroscience* 8 (3): 171-81.
19. « Régions HLA du chromosome 6 ».
https://www.researchgate.net/figure/49696548_fig1_Figure-1-HLA-region-of-chromosome-6
20. Singh Abinav Kumar, Mahlios Josh et Mignot Emmanuel. 2013. « Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy ». *Journal of autoimmunity* 43 (juin): 26-31.
21. Ollila Hanna M., Ravel Jean-Marie, Han Fang, Faraco Juliette, Lin Ling, Zheng Xiuwen, Plazzi Giuseppe et al. 2015. « HLA-DPB1 and HLA Class I Confer Risk of and Protection from Narcolepsy ». *American Journal of Human Genetics* 96 (1): 136-46.
22. Dauvilliers Yves. « Narcolepsie: Lien avec l'infection et la vaccination antigrippale H1N1 ? | Académie nationale de médecine ».
<http://www.academie-medecine.fr/publication100100574/>
23. « Rapport Polysomnographie - place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil - rapport d'évaluation ».
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf

24. « Le sommeil ».
<https://fr.slideshare.net/CG-E/expose-le-sommeil>
25. « Recommandation SFRS de Bonnes Pratiques Cliniques : Procédure de réalisation des Tests Itératifs de Latence d'endormissement (TILE) ».
http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/sfrms_recoR1_-_Copie.pdf
26. « Le centre de référence des hypersomnies rares | Centre du sommeil et de la Vigilance ».
<http://www.sommeil-vigilance.fr/le-centre-de-reference-des-hypersomnies-rares/>
27. « Maladies Rares Narcolepsie / hypersomnie ».
<http://www.sfrms-sommeil.org/vie-professionnelle/centres-de-reference/>
28. Mignot Emmanuel J. M. 2012. « A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hypersomnia Syndromes ». *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 9 (4): 739-52.
29. « Modiodal® : Résumé des caractéristiques du produit ».
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b7c93b53a5ea5050adeed9ab202a58c4.pdf
30. Dorosz Philippe, Vital Durand Denis, et Le Jeune Claire. 2014. *Guide pratique des médicaments*. Paris: Maloine.
31. « Les traitements non médicamenteux ».
<http://www.je-dors-trop.com/traitements.asp>
32. « Bienvenue sur notre site de l'ANC ». *Association française de Narcolepsie Cataplexie et d'hypersomnies rares*.
<http://www.anc-narcolepsie.com/>
33. « Formule développée de l'oxybate de sodium ».
<http://www.chemexpress.cn/502-85-2.htm>
34. « Xyrem® : Résumé des caractéristiques du produit ».
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132596/anx_132596_fr.pdf
35. « Réglementation et système de vigilance »
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=32>
36. « Xyrem® : commission de transparence HAS ».
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15834_XYREM_QD_INS_Avis2_CT15834.pdf

37. « Xyrem® : EMA ».
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR -
 Summary for the public/human/000593/WC500057100.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000593/WC500057100.pdf)
38. Maitre Michel, Humbert Jean-Paul, Kemmel Véronique, Aunis Dominique, et Andriamampandry Christian. 2005. « Mécanismes d'action d'un médicament détourné : le gamma-hydroxybutyrate ». *médecine/sciences* 21 (3): 284-89.
39. « Xyrem® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
[http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-
 psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-
 dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/XYREM](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/XYREM)
40. « Plan de gestion des risques du Xyrem® ».
[http://ansm.sante.fr/content/download/8271/85887/version/5/file/fiche_pgr_xyre
 m.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/8271/85887/version/5/file/fiche_pgr_xyrem.pdf)
41. « Livret questions/réponses sur le Xyrem® ».
[http://www.ucb-france.fr/_up/ucb_pharma_fr/documents/PGR%20Xyrem%20-
 %20FAQ%20patient%20-%20BAT%20071215.pdf](http://www.ucb-france.fr/_up/ucb_pharma_fr/documents/PGR%20Xyrem%20-%20FAQ%20patient%20-%20BAT%20071215.pdf)
42. « Commission Stupéfiants 30 juin 2016 ».
[http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/84931966a0d1afb4
 0aec7e02cc6be459.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/84931966a0d1afb40aec7e02cc6be459.pdf)
43. « Les 32 nouvelles molécules de 2016 - Le Moniteur des Pharmacies n° 3163 du 12/02/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr ».
[http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-
 pharmacies/article/n-3163/les-32-nouvelles-molecules-de-2016.html](http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3163/les-32-nouvelles-molecules-de-2016.html)
44. « Commission de la transparence HAS : Wakix® ».
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-
 14970_WAKIX_PIC_INS_Avis3_CT14970.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14970_WAKIX_PIC_INS_Avis3_CT14970.pdf)
45. « Attentin® 5 mg, comprimés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-
 Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-
 specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/ATTENTIN-5-mg-
 comprimes](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/ATTENTIN-5-mg-comprimes)
46. « Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-
 ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

47. Abad Vivien C. et Guilleminault Christian. 2017. « New developments in the management of narcolepsy ». *Nature and Science of Sleep* 9 (mars): 39-57.
48. « Meddispar - médicament d'exception ».
<http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance>
49. « Meddispar - ordonnance sécurisée ».
<http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
50. « Fiche de déclaration d'effet indésirable cerfa_10011-05.pdf ».
51. « Brochure sur la narcolepsie ».
http://www.ucb-france.fr/up/ucb_pharma_fr/documents/PGR%20Xyrem%20-%20brochure%20narcolepsie%20-%20BAT%20071215.pdf
52. « Carte de soins et d'urgence : narcolepsie ».
http://www.orpha.net/orphacom/urgences/docs/DGS-Narcolepsie_Soins-spe.pdf
53. « Carte informations et conseils : narcolepsie ».
<http://www.je-dors-trop.com/docs/DGS-Narcolepsie%20Conseils.pdf>

Résumé

La narcolepsie est un trouble du sommeil chronique rare. D'après la classification internationale des troubles du sommeil, on distingue deux narcolepsies : la narcolepsie de type 2, sans cataplexie et la narcolepsie de type 1, avec cataplexie. Cette dernière est caractérisée par des accès de sommeil excessifs dans la journée, de brusques pertes de tonus musculaire (cataplexie), des hallucinations, des paralysies du sommeil et même des troubles du sommeil nocturne.

La narcolepsie est une pathologie multifactorielle. Le lien entre le système immunitaire et la narcolepsie de type 1 est connu depuis la découverte du système HLA. Plus de 90% des patients narcoleptiques présentent un hétérodimère spécifique. Chez l'homme, la destruction quasi complète et spécifique des neurones à hypocrétines laisse penser à une maladie auto-immune. Les facteurs environnementaux, comme l'infection par le virus *Influenzae* de type A en 2009, ont été mis en avant dans l'apparition de la maladie.

Le diagnostic de la narcolepsie de type 1 est essentiellement clinique, mais des mesures par polysomnographie suivi d'un test itératif de latence d'endormissement ainsi que la mesure du taux d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien permettent de poser le diagnostic avec certitude.

Les traitements disponibles sur le marché sont uniquement symptomatiques. Ils vont traiter la somnolence excessive et/ou la cataplexie ainsi que les symptômes accessoires. L'oxybate de sodium (sel du GHB) est le traitement de référence de la maladie de Gélineau. Sa mise en circulation a été très encadrée au niveau européen et français, avec la mise en place d'un plan de gestion des risques pour éviter le risque d'abus, de détournement et de surdosage.

De nouveaux traitements sont soit, en cours d'étude avec les injections d'hypocrétine, les agonistes GABA-B ou l'immunothérapie soit, déjà disponibles auprès des patients avec le pitolisant ou la dexamphétamine.

En 2017, la commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis favorable à la modification du circuit de distribution de l'oxybate de sodium, qui pourra être dispensé dans les pharmacies de ville afin de faciliter son accès aux patients. Les conditions de mise en place sont encore à définir pour maintenir le suivi national d'addictovigilance.

Mots clés : narcolepsie, cataplexie, oxybate de sodium, hypocrétine, GHB

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des 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 des 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.

