

Université de Lille
Année universitaire 2020-2021

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 4 décembre 2020

Par Mme HAELEWYN Marie

La Narcolepsie ou maladie de Gélineau :
Physiopathologie, impact et prise en charge

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur des Universités et praticien hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : BERTIN Benjamin, maitre de conférences à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : DETANT François, docteur en pharmacie à la Pharmacie du Littoral, Calais



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laquesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

REMERCIEMENTS

A mon maitre de thèse Mr Bertin,

J'ai bénéficié de vos précieux conseils lors de la rédaction de cette thèse. Merci pour votre temps et votre disponibilité malgré « l'ouragan déclenché par le Covid-19 ». Je vous prie d'accepter, à travers ce travail, le témoignage de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Au président de jury, Mr Dine,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous assure de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Mr DETANT,

François, merci pour m'avoir consacré du temps et pour ta gentillesse. Je suis très sensible à l'honneur que tu me fais en acceptant de juger mon travail.

A mes parents,

Papa et Maman, sans vous je ne serais pas arriver jusque-là aujourd'hui. Merci pour votre présence, vos conseils et votre soutien sans faille tout au long de ces années. Et merci Papa pour tous les bons petits plats préparés avec amour.

A mes grand-frères,

Antoine et Quentin, vous m'avez ouvert la voie dans la vie et si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous.

A Charles,

Mon Cœur, pour ton soutien, ta confiance et pour toutes ces années traversées à mes côtés. Merci d'avoir été là et d'être là aujourd'hui.

A mes copines de pharma,

Anaïs, Clara, Angéline et Chloé, sans qui ces années n'auraient pas été ce qu'elles ont été. Grâce à vous je n'ai pas vu passer ces années et il n'en restera que de beaux souvenirs et de vraies amies. Merci.

Aux copains,

Les mêmes depuis bien longtemps maintenant, merci d'être là.

Et à tous ceux qui partagent ma joie aujourd'hui.

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
GLOSSAIRE.....	14
INTRODUCTION	15
PARTIE I : LE SOMMEIL ET SON EXPLORATION.....	16
I. LE CYCLE VEILLE/SOMMEIL.....	16
A. DEFINITIONS	16
1. <i>Le Sommeil</i>	17
a) Le Sommeil lent	17
(1) Stade 1 : L'endormissement	17
(2) Stade 2 : Le sommeil lent léger.....	18
(3) Stades 3 et 4 : Le sommeil lent profond	18
b) Le Sommeil paradoxal	19
c) Physiologie du sommeil	20
(1) Le Sommeil paradoxal.....	20
(2) Le Sommeil calme à ondes lentes	21
(3) L'Endormissement	22
2. <i>L'Eveil</i>	22
B. REGULATION DU SOMMEIL.....	23
1. <i>Système homéostatique</i>	23
2. <i>Système circadien</i>	24
II. OUTILS D'EXPLORATION DU SOMMEIL.....	25
A. SUR LE PLAN SUBJECTIF : ECHELLES ET AGENDA DU SOMMEIL	25
1. <i>Echelles introspectives</i>	25
a) Echelle d'Epworth.....	25
b) Echelle de Stanford	25
c) Echelle de Karolinska	26
2. <i>Agenda du sommeil</i>	26
B. TESTS OBJECTIFS : EXAMENS DU SOMMEIL	26
1. <i>Actimétrie</i>	26
2. <i>Polysomnographie ou examen polysomnographique</i>	27
C. TESTS DE VIGILANCE	29
1. <i>Tests Itératifs de Latence d'Endormissement (TILE)</i>	29
2. <i>Tests de Maintien de l'Eveil (TME)</i>	30
PARTIE II : L'ETUDE DE LA NARCOLEPSIE.....	31
I. LA NARCOLEPSIE OU MALADIE DE GELINEAU.....	31

A.	HISTORIQUE	31
B.	DEFINITION	32
C.	SYMPTOMES	33
1.	<i>Somnolence diurne excessive (SDE)</i>	33
2.	<i>Cataplexie</i>	33
3.	<i>Hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques</i>	34
4.	<i>Paralysie du sommeil</i>	35
5.	<i>Sommeil perturbé</i>	35
6.	<i>Obésité</i>	36
D.	DECLENCHEMENT ET EVOLUTION	36
1.	<i>Origines auto-immunes</i>	37
a)	Premières associations HLA et études immunologiques	37
b)	Destruction des neurones à hypocretine.....	38
c)	Gènes impliqués dans la réponse immune	39
2.	<i>Origines environnementales</i>	41
a)	Infections hivernales.....	42
b)	Vaccination H1N1.....	43
E.	DIAGNOSTIC.....	45
1.	<i>Avis spécialisé dans un centre du sommeil</i>	45
2.	<i>Examens complémentaires</i>	46
a)	Polysomnographie et TILE.....	46
b)	Typage HLA.....	47
c)	Dosage de l'hypocretine-1	47
3.	<i>Pose du diagnostic</i>	47
F.	PRISE EN CHARGE	48
1.	<i>Conseils aux patients</i>	48
II.	TRAITEMENTS ACTUELS	49
A.	TRAITEMENTS DE L'HYPERSOMNOLENCE	49
1.	<i>MODIODAL® (Modafinil)</i>	49
a)	Historique.....	50
b)	Pharmacodynamie	51
c)	Pharmacocinétique.....	51
d)	Posologie et mode d'administration.....	52
e)	Prescription et précautions d'emploi	52
f)	Effets indésirables	53
2.	<i>RITALINE® (Méthylphénidate)</i>	53
a)	Indications.....	53
b)	Pharmacodynamie	53
c)	Pharmacocinétique.....	54
d)	Prescription et précaution d'emploi.....	54
e)	Effets indésirables et contre-indications.....	54
3.	<i>DEXEDRINE® ou DEXAMINE® (Dexamphétamine)</i>	55

a)	Posologie et mode d'administration.....	55
b)	Effets indésirables.....	56
c)	Prescription et précaution d'emploi.....	56
4.	WAKIX® (pitolisant).....	57
a)	Historique.....	57
b)	Pharmacodynamie	57
c)	Pharmacocinétique.....	58
d)	Posologie et mode d'administration.....	58
e)	Prescription et précaution d'emploi.....	59
f)	Effets indésirables.....	59
B.	TRAITEMENT DE LA CATAPLEXIE.....	60
1.	XYREM® (Oxybate de Sodium).....	60
a)	Prescription et précautions d'emploi.....	60
b)	Pharmacodynamie	61
c)	Pharmacocinétique.....	61
d)	Posologie et mode d'administration.....	62
e)	Effets indésirables et contre-indications.....	62
III.	ESPOIRS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS.....	63
A.	LES OPIACES DANS LA NARCOLEPSIE	63
B.	SUNOSI (SOLRIAMFETOL).....	63
	CONCLUSION.....	65
	ANNEXES.....	66
1.	<i>Echelles de somnolence d'Epworth (87).....</i>	<i>66</i>
2.	<i>Carte de narcoleptique (88).....</i>	<i>67</i>
	BIBLIOGRAPHIE	68

GLOSSAIRE

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- EMA : Agence Européenne du Médicament
- Hcrt-1 : Hypocrétine 1
- HTA : Hypertension Artérielle
- REM : Rapid Eye Movements Sleep
- TILE : Test Itératif de Latence d'Endormissement
- TME : Test de Maintien de l'Eveil
- Trb : Tribbles
- SDE : Somnolence Diurne Excessive

INTRODUCTION

S'endormir n'importe où, n'importe quand, lutter contre le sommeil en permanence, ne pas réussir à suivre le rythme des autres, et pourtant mal dormir la nuit... Voici le quotidien des personnes souffrant de narcolepsie.

La narcolepsie est une pathologie avec de nombreuses répercussions sur la vie de tous les jours. Entre les accès irrépressibles de sommeil, les crises de cataplexies et dépression, il est difficile de vivre avec. Et c'est en retraçant l'histoire de la maladie que l'on a pu mettre en relation ses différents symptômes.

Aujourd'hui, il s'agit de la pathologie du sommeil la plus étudiée, et pourtant, elle reste encore mal connue et donc mal diagnostiquée. Ses mécanismes, sa physiopathologie sont encore incertains même si l'on se rapproche du but, avec notamment comme principale hypothèse, la narcolepsie comme une maladie auto-immune.

Pour la soigner, il faut d'abord la comprendre. Pour cela, il faut d'abord s'intéresser au sommeil lui-même et à sa construction, ses différents stades. Car en effet, la narcolepsie est une maladie du sommeil mais aussi de l'éveil. Elle touche principalement le sommeil paradoxal et ce sont les études sur le sommeil qui ont permis de le comprendre. De nombreux outils sont à disposition des chercheurs et médecins, ce qui leur a permis d'acquérir des connaissances sur l'anatomie, la biochimie et la pharmacologie des réseaux neuronaux et donc par la suite d'établir des thérapeutiques.

Les traitements dont on dispose aujourd'hui, médicaments stimulants et antidépresseurs, s'attaquent essentiellement aux symptômes mais ne traitent pas le fond de la maladie. Heureusement, les recherches sont toujours actives et grâce aux récentes études, de nouvelles molécules se voient prometteuses.

PARTIE I : LE SOMMEIL ET SON EXPLORATION

I. Le Cycle veille/sommeil

A. Définitions

Chez l'homme, mais aussi chez l'animal, ce qui en a d'ailleurs permis l'étude, on peut distinguer 3 états de vigilances : la veille avec une activité cérébrale rapide, le sommeil lent et le sommeil paradoxal (figure 1). Ces trois états alterneront tout au long de la nuit.

L'état dit de « sommeil lent », succède à l'état de veille. C'est une phase de ralentissement des fonctions nerveuses, le cerveau semble au repos. Alors que durant la phase de « sommeil paradoxal », on peut enregistrer une activité intense du système nerveux.⁽¹⁾

Le sommeil lent est lui-même divisé en 4 stades distincts où l'on observera un ralentissement progressif de l'activité électroencéphalographique, ce qui se traduira par une avancée vers un sommeil de plus en plus profond.

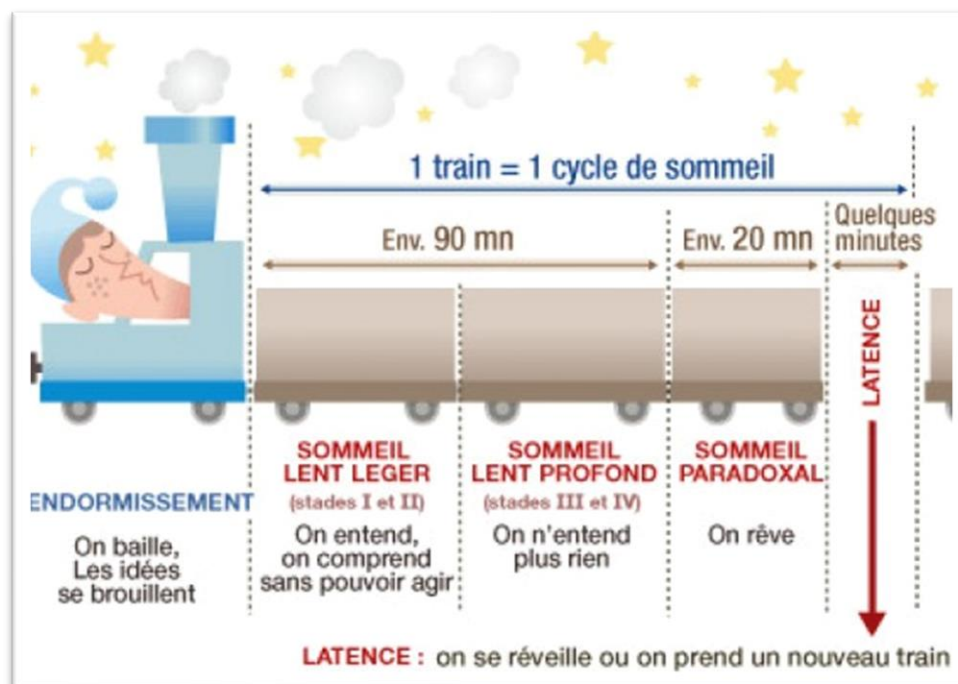


Figure 1 : Les Cycles du sommeil (2)

Au cours de la nuit, 3 à 5 cycles se succèdent. Chaque cycle ayant une durée d'environ 90 minutes (figure 3).

1. Le Sommeil

Le sommeil est indispensable à la vie. C'est un état physiologique s'opposant à l'état de veille se caractérisant par une perte de conscience temporaire, sans perte de sensibilité sensorielle contrairement au coma.

Il est contrôlé par le cerveau tout en étant dépendant de l'environnement, aussi bien interne qu'externe. Avec notamment, la sécrétion de mélatonine, hormone de l'endormissement, stimulée à la tombée de la nuit et, l'adénosine dont l'accumulation lors de l'éveil entraîne l'endormissement. (3)

On distinguera deux phases durant le sommeil, le sommeil lent qui sera suivi par le sommeil paradoxal.(4)

a) Le Sommeil lent

Le sommeil lent est construit de 4 stades qui traduisent un ralentissement progressif de l'activité électroencéphalographique.

(1) *Stade 1 : L'endormissement*

Tout d'abord, nous avons la phase de transition entre l'éveil et le sommeil. Cette dernière apparaît dès lors que l'on s'allonge et que l'on ferme les yeux. Quelques contractions musculaires peuvent apparaître brusquement annonçant le relâchement musculaire décrit par l'électromyogramme. Ainsi que des mouvements lents oculaires qui traduisent une perte du contrôle du tonus musculaire volontaire.

L'électroencéphalogramme, montre quant à lui, les ondes rapides de l'éveil qui laissent place progressivement aux ondes plus lentes du sommeil.

Si l'on réveille l'individu durant ce stade, il aura la sensation qu'il était en train de s'endormir. Ce stade dure 3 à 12 minutes, soit à peine 5% du temps total du sommeil.

Vient ensuite le stade de l'endormissement confirmé.

(2) Stade 2 : Le sommeil lent léger

C'est ce que l'on appelle le sommeil lent léger. C'est le début du sommeil dit lent, moment où apparaissent les ondes lentes. Progressivement les mouvements oculaires et le tonus musculaire s'amoiendissent, la respiration devient régulière. C'est le début de la récupération physique de l'organisme.

Cependant, le dormeur reste très sensible à son environnement, bruits et lumières suffisent à le réveiller. Il aura tout de même conscience de s'être endormi.

Ce stade représente 50% du temps global de sommeil et tend à augmenter avec l'âge au détriment des stades 3 et 4.

(3) Stades 3 et 4 : Le sommeil lent profond

Nous passons ensuite par une courte phase de transition (phase 3) pour tomber dans le sommeil lent profond.

Ce sommeil profond est caractérisé par des ondes électriques très lentes. Cela se traduit par un net ralentissement de l'activité des fonctions vitales. On observe une baisse des rythmes cardiaque et respiratoire ainsi que de la température corporelle, puis une disparition quasi totale de toute activité musculaire et mouvements oculaires, en lien avec la sécrétion d'hormones favorisée pendant cette phase.

Par ailleurs, cette phase permet un renforcement de notre système immunitaire. C'est également au cours de cette dernière que nous ancrons dans notre mémoire les informations accumulées durant la journée. Ces deux stades réunis représentent environ 40% du temps global de sommeil avec une prédominance en début de nuit.

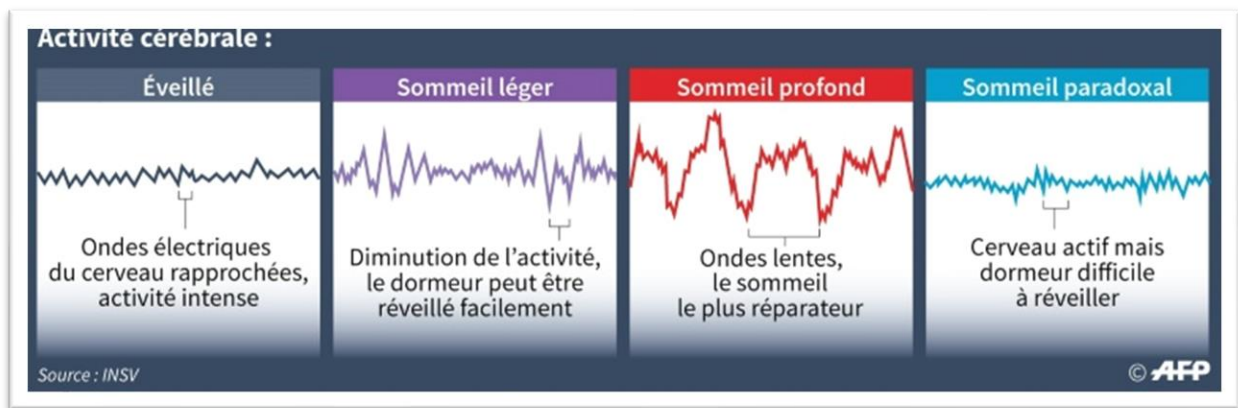


Figure 2 Une Nuit dans notre cerveau - AFP/Simon Malfatto, Sophie Ramis

b) Le Sommeil paradoxal

Le second état de sommeil est le sommeil dit paradoxal ou REM (*Rapid Eye Movement Sleep*). Son délai d'apparition est d'environ 90 minutes après l'endormissement. La présence de signes paradoxaux durant cette phase lui doit son nom, donné par M. Jouvét.

En effet, lors de cet état, nous présentons à la fois des signes de sommeil profond, une abolition du tonus musculaire, mais aussi une activité corticale d'éveil, des ondes électriques du cerveau rapides, une respiration et un rythme cardiaque instables, et des mouvements oculaires incessants.

Il existe une dissociation neurovégétative, le cerveau est actif mais désynchronisé du reste du corps.

Ces activités sont appelées pointes PGO parce qu'elles sont enregistrées dans les régions ponto-genouillo-occipitales. Elles accompagnent les images du rêve. Rêves qui seront par ailleurs plus nombreux durant cette phase et dont on se souviendra au réveil.

Cette phase sera également essentielle pour la maturation du système nerveux et l'amélioration des capacités mémorielles.

Ces épisodes représentent 20 à 25% du sommeil global, avec une durée de plus en plus longue à mesure que la nuit avance. (5–7)

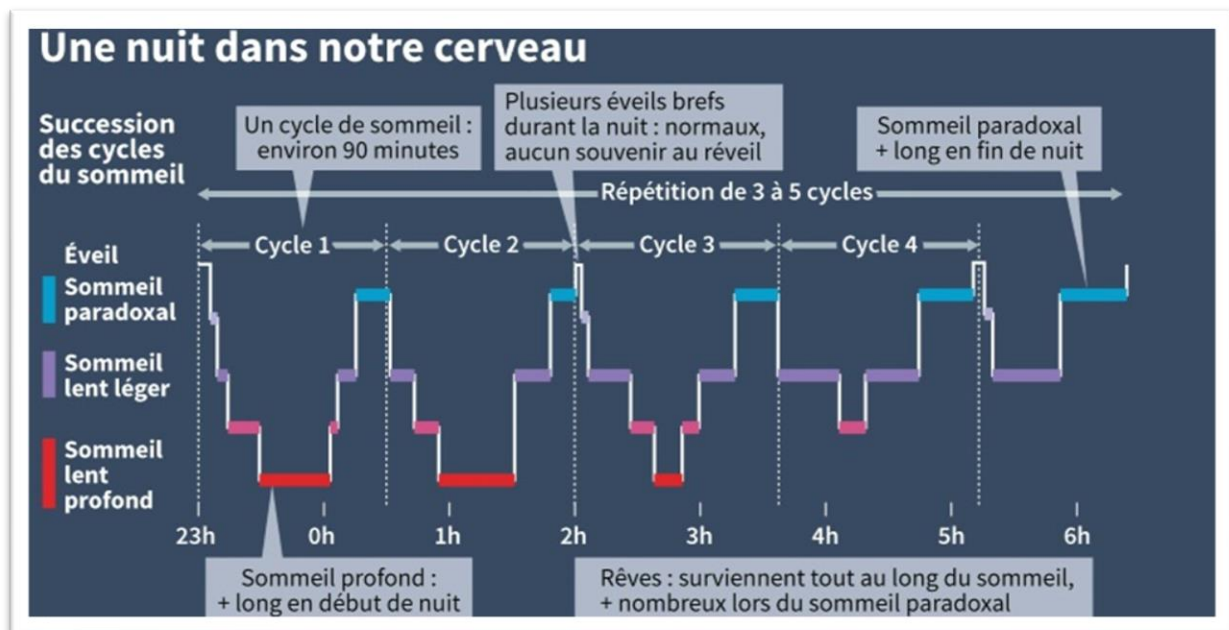


Figure 3 : Une nuit dans notre cerveau - AFP/Simon MALFATTO, Sophie RAMIS

c) Physiologie du sommeil

Actuellement, on considère qu'il n'y a pas qu'un centre impliqué dans les différents états de vigilance mais un réseau de neurones localisés au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus.(3)

Dans ce réseau, on retrouve notamment comme neurotransmetteurs l'acétylcholine, le glutamate, la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline ou l'histamine.

(1) Le Sommeil paradoxal

La première description du sommeil paradoxal découle de l'étude d'un animal décérébré. Cette étude a permis de situer les structures responsables de ce sommeil et pour chacun de ses paramètres, des groupes de neurones ont été mis en relation. Ils font partis du système exécutif.

Par exemple, l'atonie musculaire n'est pas un relâchement passif des muscles mais le résultat l'action de la glycine, sur les neurones spinaux. Neurotransmetteur inhibiteur, la glycine va hyperpolariser les motoneurones spinaux et donc les bloquer.

L'activation corticale dépend principalement des neurones cholinergiques actifs pendant l'éveil et le sommeil paradoxal ainsi que des neurones non cholinergiques actifs uniquement pendant le sommeil paradoxal.

Le système exécutif peut être comparé à un pacemaker, c'est-à-dire fonctionnant en permanence tant qu'il n'est pas inhibé.

Le rôle d'inhibition est joué par le système permissif. Ce réseau est constitué des neurones aminergiques (noradrénaline, sérotonine et histamine). C'est l'arrêt de ce réseau qui lève l'inhibition exercée sur les neurones du système exécutif et qui permet donc de sortir du sommeil paradoxal. (6)

(2) Le Sommeil calme à ondes lentes

Contrairement au sommeil paradoxal caractérisé par différents critères, le sommeil calme n'est défini que par un critère unique : la présence d'ondes cérébrales lentes et de fuseaux. « Un fuseau de sommeil est un ensemble d'ondes dont la fréquence est située entre 12 et 14 hertz qui sont générées durant le stade 2 du sommeil à ondes lentes »(8). Il est couramment décrit comme « protecteur du sommeil ».

Toutefois, le système exécutif du sommeil calme, représenté par les fuseaux et ondes, fonctionne également comme un pacemaker. En effet, le noyau réticulaire thalamique isolé continue d'osciller rythmiquement.

L'étude de l'activité a permis de mettre en évidence un réseau responsable de ces ondes, situé dans le cerveau antérieur.

Les fuseaux du sommeil prennent naissance dans le noyau réticulaire thalamique GABAergique. Ces neurones entraînent des hyperpolarisations cycliques responsables du blocage des messages sensoriels au début de l'endormissement.

La majorité des ondes lentes sont la conséquence de l'hyperpolarisation des cellules pyramidales de la couche V du néocortex. (9)

(3) *L'Endormissement*

L'endormissement est provoqué par les neurones à sérotonine. En effet, en plus de leur participation dans l'éveil, la sérotonine stimule une région du cerveau antérieur, l'aire préoptique, qui va à son tour inhiber le réseau de l'éveil laissant la place au réseau du sommeil.

On peut donc dire que l'endormissement est provoqué par l'éveil lui-même, on parle de système anti-éveil. Situé au niveau de l'aire préoptique, carrefour stratégique contrôlant les fonctions vitales, ce système anti-éveil est un processus de régulation prédictif. Il analyserait l'état fonctionnel de l'organisme afin de déclencher le sommeil avant son épuisement à un moment précis du nycthémère indiqué par l'horloge biologique.(10)

2. *L'Eveil*

Depuis les observations de Von Economo en 1926 lors de l'épidémie d'encéphalite léthargique, de nombreux travaux ont essayé de localiser un "centre" de l'éveil.(7)

L'éveil est la résultante de deux mécanismes parallèles, l'inhibition du sommeil et l'activation neuronale généralisée.

On retrouve une dizaine de structures impliquées, situées en cascade du tronc cérébral inférieur au télencéphale basal et au cortex. On parlera de réseau exécutif. On y retrouve par exemple les neurones à acétylcholine, noradrénergiques et sérotoninergiques. Ces groupes de neurones projettent leurs axones sur l'ensemble du cerveau et auront chacun leur rôle durant l'éveil.

D'autres neurones utilisent le glutamate, seront plus diffus mais très actifs pendant l'éveil, ou encore d'autres groupes de neurones seront responsables de la paralysie musculaire lors du sommeil paradoxal.

Enfin, l'hypothalamus postérieur est le seul à posséder les neurones synthétisant l'histamine. Ils seront très actifs pendant l'éveil et complètement inactif durant le sommeil. On les appelle les neurones « éveil On – SP off ». (11)

L'éveil est donc une augmentation générale de l'activité corticale. De plus, l'activation neuronale du réseau d'éveil est entretenue par des stimulations de l'environnement et du milieu interne.

On peut donc dire que la stimulation du réseau de l'éveil est entretenue par l'éveil lui-même.

B. Régulation du sommeil

De nombreux facteurs influent le sommeil notamment l'environnement immédiat comme la lumière, le bruit mais aussi l'hygiène de vie comme l'alcool, l'alimentation ...

Si on s'intéresse à l'influence biologique, deux grands systèmes ressortent, le système circadien et le système homéostatique.

Les processus homéostatiques intensifient le besoin de sommeil progressivement durant période de veille alors que les processus circadiens adaptent l'organisme et le sommeil en fonction de l'alternance jour-nuit, c'est ce que l'on appelle aussi l'horloge biologique. (12)

1. Système homéostatique

Parmi les facteurs produits tout au long de la journée les interleukines-1, les prostaglandines D2, la somatolibérine, l'adénosine jouent un rôle majeur. Ces facteurs

sont produits au cours de la journée mais leur accumulation entrainerait le sommeil, ceci est d'autant plus vrai pour l'adénosine. Ils seront ensuite progressivement éliminés au cours de la nuit.

2. Système circadien

Ce système varie d'une personne à l'autre. Plusieurs facteurs vont intervenir pour sa régulation : les cellules ganglionnaires à mélanopsine, la mélatonine et ce qu'on appelle les gènes horloge.

Nous savons aujourd'hui que les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine n'ont un rôle qu'infime sur l'induction du sommeil. En effet, des expériences ont montré que le déclenchement du sommeil est maintenu en absence de lumière, il s'agit donc d'un phénomène endogène. Cependant, l'usage des écrans ou de lumière LED riche en lumière bleue stimule ces cellules et perturbe le sommeil.

Quant à la mélatonine, appelée hormone du sommeil, elle est sécrétée en situation d'obscurité par la glande pinéale située à l'arrière de l'hypophyse. A l'inverse, sa synthèse est inhibée dès lors que de la lumière est perçue par les cellules rétinienne. Sa libération déclenche donc le sommeil.

Au niveau des noyaux suprachiasmatiques, une quinzaine de gènes dont *CLOCK*, *BMAL*, *Per* et *Cry*, agissent sur la régulation du sommeil. Ils transmettent au cerveau les messages captés par les cellules de la rétine. C'est à partir de là que la régulation du sommeil opère mais aussi de nombreux autres complexes rythmés par le cycle circadien comme la production de cortisol ou d'hormone de croissance. (13,14)

Expérimentalement chez l'animal, la destruction de ces noyaux perturbe le rythme veille/sommeil au cours de la journée.

II. Outils d'exploration du sommeil

A. Sur le plan subjectif : Echelles et agenda du sommeil

1. Echelles introspectives

Bien que subjectives car auto-évaluatrices, les échelles ci-après permettent d'évaluer la somnolence d'un sujet à un moment donné. Elles pourront donc être utilisées plusieurs fois dans la journée chez un même patient.

a) Echelle d'Epworth

L'échelle de somnolence d'Epworth est un des auto-questionnaires les plus connus permettant de quantifier la somnolence (voir Annexe 1.).

En répondant aux questions, le patient évalue son risque (4 grades) de s'endormir dans 8 situations de la vie quotidienne.

« Pensez-vous être susceptible de vous endormir dans les situations suivantes : lire un livre, devant la télévision, assis inactif dans un lieu public, assis au cours d'une discussion avec quelqu'un ? ... »

Elle donne un score, compris entre 0 et 24. Au-delà de 10/24, il est considéré que la somnolence diurne du patient est anormale.(11)

Aujourd'hui assez controversée, d'autres échelles sont également utilisées.

b) Echelle de Stanford

L'échelle de Stanford est une échelle appréciant la somnolence diurne sur 8 niveaux entre lesquels le patient se doit d'y associer au mieux son état à un moment donné. Ces niveaux allant du niveau 1 « en pleine forme et plein de vitalité, alerte, très bien éveillé » au niveau 8 « endormi ».(15)

c) Echelle de Karolinska

L'échelle de Karolinska, sur 9 points, mesure la somnolence diurne. Le patient choisie l'énoncé qui décrit le mieux son état au moment donné, allant de 1 « très éveillé » à 9 « très somnolent luttant contre le sommeil ». (16)

2. Agenda du sommeil

A côté de ces questionnaires mais toujours aussi subjectif, on demandera au patient de tenir un agenda du sommeil.

Simple et facile à mettre à mettre en place, cet agenda permettra aux médecins d'avoir une vue globale du sommeil nocturne et diurne du patient et les difficultés rencontrées.

Ce dernier y inscrira, chaque matin et chaque soir, les informations relatives à son sommeil et son état de veille : heure de coucher, heure de réveil, siestes, réveils nocturnes, forme dans la journée, etc. Cela sur un minimum de trois semaines et idéalement sur une période de travail et une période de vacances. (cf. annexes)

Il en sortira une estimation, sur une échelle analogique, de la qualité d'éveil et de sommeil du patient.

B. Tests objectifs : Examens du sommeil

1. Actimétrie

En complément de l'agenda du sommeil, on peut avoir recours à un actimètre.

C'est un appareil bracelet assimilable à une montre qui, à l'aide d'une cellule piézo-électrique, va détecter les accélérations de mouvements afin de déterminer les périodes d'activité et d'inactivité sur 24h soit les périodes de veille, de sommeil ainsi que sa qualité.

Cet examen se réalise le plus souvent sur 8 jours mais peut durer plusieurs mois.(17)

Il permet donc de représenter sur une longue période le cycle veille-sommeil du patient.

2. Polysomnographie ou examen polysomnographique

La polysomnographie, examen de choix pour étudier le sommeil, est réalisé en centre du sommeil.

Il consiste à enregistrer le sommeil au cours de la nuit ou de la journée à l'aide d'électrodes placées sur le visage et le crâne (Figure 4). Celles-ci, étant reliées à un dispositif d'amplification, captent l'activité électrique du cerveau (électroencéphalogramme), l'activité des muscles du menton (électromyogramme) et le mouvement des yeux (électro-oculogramme). Soit l'ensemble des paramètres permettant de distinguer les différentes phases de veilles et de sommeil et de repérer d'éventuelles anomalies lors du sommeil.

D'autres capteurs seront installés sur le reste du corps ainsi qu'une ceinture abdominale et une thoracique pour mesurer en même temps les activités cardiaque et respiratoire.



Figure 4 : Polysomnographie - www.reseau-morphee.fr

La figure 5 montre l'exemple de polysomnographie réalisée en laboratoire de sommeil.

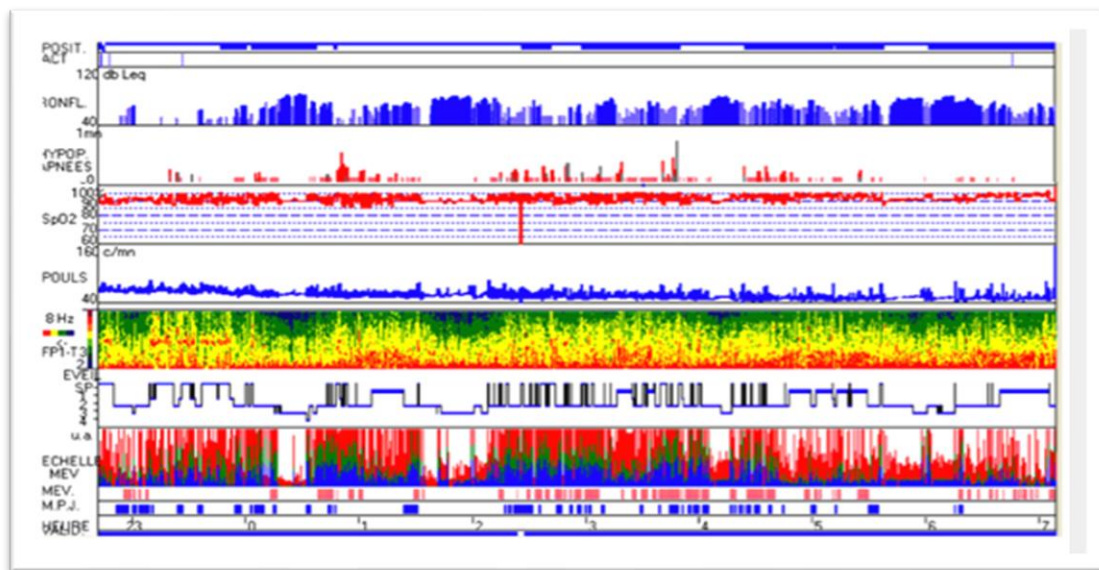


Figure 5 : Exemple de polysomnographie - www.reseau-morphee.fr

« La personne se plaignait de somnolence, elle s'est endormie au volant. L'enregistrement du sommeil montre de haut en bas :

- La position du sommeil (sur le dos, sur le côté, sur le ventre)
- Le ronflement, plus les barres bleues sont importantes plus le ronflement est marqué
- Les apnées et les hypopnées
- L'accélération du cœur (pouls)
- La répartition des ondes enregistrées au cours du sommeil (plus il y a de « bleu », plus le sommeil est profond)
- L'hypnogramme, c'est-à-dire les résultats de l'analyse des stades de sommeil faite par le médecin qui interprète le tracé (éveil, stade 1, stade 2, stade 3 et 4, et SP= sommeil paradoxal)
- Le micro-fractionnement du sommeil apprécié sur les micro-éveils enregistrés par l'appareil (MEV)
- Le nombre de micro-éveils
- Le nombre de mouvements des jambes

Dans cet exemple, le patient présente un sommeil de mauvaise qualité, très fractionné, pauvre en sommeil profond, accompagnée d'apnées et d'hypopnées, ainsi que de mouvements de jambes. »(18)

C. Tests de vigilance

Dans le centre du sommeil, en complément de l'évaluation du rythme veille-sommeil, la vigilance sera également évaluée.

1. Tests Itératifs de Latence d'Endormissement (TILE)

Basé sur le postulat selon lequel un sujet s'endort d'autant plus vite qu'il est somnolent, le test itératif de latence d'endormissement, appelé TILE, est sans doute le plus objectif.

On mesure le temps d'endormissement du patient au cours de 5 siestes durant la même journée. Le premier test à lieu environ 2 heures après le réveil. Le patient est donc placé un endroit calme, sans lumière, propice à l'endormissement.

Le test sera interrompu au bout de 20 min ou 15 minutes après l'endormissement. Puis le test suivant commence 2 heures après, jusqu'à réaliser les cinq nécessaires.

On considère qu'un patient est hypersomnolent lorsque la latence moyenne d'endormissement est inférieure à 7 min, normal lorsqu'elle est supérieure à 10 min et avec une vigilance perturbée lorsqu'elle est entre les deux.

Mais on regarde également la structuration du sommeil, notamment si le patient tombe en sommeil paradoxal, ce qui sera caractéristique de la narcolepsie.

2. Tests de Maintien de l'Eveil (TME)

Ce test permet d'évaluer la capacité du sujet à rester éveillé durant la journée dans une situation suscitant l'endormissement. Le sujet est placé confortablement dans un fauteuil, au calme, dans une pièce à faible éclairage qui sera par ailleurs hors de son champ de vision, de sorte que l'œil ne reçoive que 0,10 à 0,13 lux.

La consigne donnée aux patients est : " Restez éveillé, lutez contre le sommeil le plus longtemps possible ; gardez les yeux ouverts, regardez devant vous ". Les sujets restent assis calmement sans procéder à des manœuvres extraordinaires (ex : chanter, se pincer, se gifler le visage, mâcher un chewing-gum, lire un journal ou lire ou regarder leur portable ...) pour rester éveillés.

Le test est arrêté dès l'apparition d'un sommeil sans équivoque.

Il est recommandé de réaliser 4 tests de 40 minutes sur la journée. Le premier entre 1h30 à 3 heures après le réveil, les suivants toutes les deux heures. Entre les tests, le sujet ne doit pas dormir mais peut vaquer à des occupations. (19)

PARTIE II : L'ETUDE DE LA NARCOLEPSIE

I. La Narcolepsie ou Maladie de Gélineau

A. Historique

Narcolepsie vient de narkê (sommeil) et lêpsis (attaque).

Décrite pour la 1^{ère} fois en 1877 par un neurologue allemand, Carl Westphal, ce n'est qu'en 1880 qu'un médecin militaire français, Jean-Baptiste Gélineau, « propose de donner le nom de narcolepsie à une névrose rare ou du moins peu connue jusqu'à ce jour, caractérisée par un besoin de dormir impérieux, subit et de courte durée, se reproduisant à des intervalles plus ou moins rapprochés ». (16,20)

Le lien avec un trouble du sommeil est décrit bien plus tard par G. Vogel, en 1960, qui remarqua qu'il ne faut que très peu de temps au patient narcoleptique pour tomber en sommeil paradoxal.(21)

Entre 1983 et 1984, Honda et Juji mettent en évidence pour la première fois un lien entre les antigènes HLA chez les sujets narcoleptiques japonais. En effet, ils étaient porteurs de l'antigène leucocytaire, HLA-DR2, suggérant une cause auto-immune de la maladie.(22)

C'est en 1998 que sont découverts les deux neuropeptides hypothalamiques, hypocrétines 1 et 2 (ou orexines A et B) par deux groupes de chercheurs, le groupe de De Leecea qui cherchait un traitement contre l'obésité et le groupe de Sakurai qui cherchait des séquences ADN homologues aux récepteurs à protéine-G.(23,24) La même année, Peyron montre que ces neuropeptides sont produits par les neurones des régions hypothalamiques médiale et latérale. (25)

En 1999, les souris hypocrétine *knock-out* observées par Chemelli présentent des symptômes similaires à la narcolepsie (26) et Lin découvre que la mutation du récepteur 2 de l'hypocrétine entraîne une narcolepsie chez le chien (27).

Enfin, c'est en 2000 que Nishino montre pour la première fois un taux indétectable d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien de patients narcoleptiques.(28) Ce qui a ensuite été confirmé par de nombreux autres chercheurs.

B. Définition

A ce jour, la narcolepsie reste un trouble relativement peu connu car rare : selon l'Inserm, elle toucherait 1 personne sur 3 à 5000. Cette prévalence diffère selon les zones géographiques. En Europe et en Amérique du Nord, elle est de 30 cas sur 100 000 individus. Au Japon, celle-ci est plus élevée, elle est de 1 personne sur 600. Mais est plus faible dans les populations saoudienne et juive, moins d'une personne sur 10 000 serait touchée.(29)

Il est admis qu'au moins la moitié des cas débutent pendant l'enfance mais de par sa méconnaissance n'est diagnostiquée que bien plus tard. En effet, en moyenne 8 à 12 ans s'écoulent entre l'âge d'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, ce qui pourrait causer une sous-estimation de cette prévalence. (30)

La majorité des cas est donc diagnostiquée entre 10 et 30 ans (31) avec notamment un pic d'âge à 15 ans, puis un vers 35 ans.

De plus, certaines études montreraient un risque légèrement supérieur chez les hommes par rapport aux femmes, 1,6 à 1,8 homme pour 1 femme. (29)

Il s'agit d'une maladie chronique de l'éveil décrite sous 3 formes selon la classification internationale des troubles du sommeil (32) : la narcolepsie avec cataplexie dite de type 1, la narcolepsie sans cataplexie dite de type 2 et la narcolepsie en relation avec un trouble médical. (33)

La narcolepsie sans cataplexie est caractérisée par un sommeil nocturne de mauvaise qualité mais de durée tout à fait normale et par une somnolence diurne pouvant aller jusqu'à des accès de sommeil incoercibles survenant à tout moment de la journée, quelques soient les circonstances (en mangeant, en bricolant, en parlant à quelqu'un, etc.).

Chez 70% des patients narcoleptiques, s'ajoute à ces symptômes des crises de cataplexie, c'est-à-dire une perte totale ou partielle du tonus musculaire volontaire généralement à la suite d'une émotion.

Dans ces deux populations, narcoleptiques avec ou sans cataplexie, d'autres symptômes pourront être associés tels que des hallucinations hypnagogiques, des paralysies du sommeil lors de l'endormissement ou du réveil et une prise de poids.

C. Symptômes

1. Somnolence diurne excessive (SDE)

La somnolence diurne excessive est une tendance à s'endormir à des heures où l'on est normalement éveillé. C'est l'un des premiers symptômes remarquable qui pousse généralement à consulter. Il s'agit d'un symptôme systématique qui sera assez caractéristique.

Ce sommeil a tendance à survenir lors d'activités passives de la vie quotidienne comme lire un livre, regarder la télévision ou assister à une réunion. Il sera alors très difficile pour le patient de lutter contre. Mais il peut tout à fait arriver lors d'activités plus stimulantes comme lors d'une discussion ou d'un repas.

Ces somnolences diurnes pourront aller jusqu'à des accès de sommeil irrésistibles qui dureront en moyenne 10 à 20 min, mais pouvant aller jusqu'à plusieurs heures, avec souvent une activité onirique associée. A la suite de cet accès, le patient se sentira en forme jusqu'à ce qu'un nouvel accès de sommeil se montre 1 à 2 heures plus tard et ce 5 à 6 fois par jour. (30)

2. Cataplexie

La cataplexie est l'unique symptôme pathognomonique de la narcolepsie. Comme dit précédemment, c'est une perte du tonus musculaire qui peut être partielle,

locale entraînant donc par exemple une chute de la tête, un dérobement d'un membre inférieur, une gêne à la parole ou totale, provoquant dans ce cas la chute du patient.

Mais en aucun cas, ces crises n'entraînent une altération de la conscience, le patient est tout à fait conscient de son incapacité à se mouvoir, à s'exprimer, à réagir (34). Ce qui peut être traumatisant, angoissant et risque donc d'entretenir le processus.

La durée des attaques est variable, de quelques secondes à plusieurs minutes. De même pour leur fréquence, d'une à deux fois dans une vie à plusieurs dans la journée. (35)

Ces attaques surviennent principalement à la suite d'une émotion forte comme une éclat de rire, de colère ou un effet de surprise.

Ces crises sont donc imprévisibles, ce qui leur donne un caractère dangereux. Selon le moment de la crise, on peut avoir des accidents, des fausses routes alimentaires, des traumatismes en cas de chute, voire même des noyades.

Il est donc important que les patients apprennent à gérer leurs émotions et limitent au maximum les situations à risque.

3. Hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques

L'état hypnagogique est un état de conscience particulier, entre la veille et sommeil, pendant l'endormissement. Alors que l'état hypnopompique a lieu au réveil. Ce sont des phases durant lesquelles l'état de conscience est atténué et est propice aux troubles sensoriels comme les hallucinations.

Les hallucinations hypnagogiques sont donc des hallucinations auditives, visuelles voire kinesthésiques qui ont lieu lors de l'endormissement, juste avant la perte de la conscience. Sensation de déplacement, de toucher, bruits, voix, irruption d'animaux dans la chambre... Peu dissociables de la réalité, ces hallucinations sont décrites par les patients comme particulièrement angoissantes au point d'appréhender le moment d'aller se coucher.

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

mes jambes, d'autres me terrifiaient : des gens se transformaient quelquefois en cadavre sous mes yeux »(36).

Ces hallucinations sont décrites par presque deux tiers des patients souffrant de narcolepsie avec cataplexie contre seulement un tiers des patients narcoleptiques. (37)

4. Paralysie du sommeil

Les paralysies du sommeil sont souvent associées aux hallucinations et sont toutes aussi angoissantes.

Ce sont des paralysies musculaires transitoires se manifestant au réveil. Le patient se réveille mais est paralysé, incapable de bouger, ni même d'ouvrir les paupières.

Elles sont donc souvent sources de crises d'angoisse avec des difficultés à respirer.

Un peu de plus de la moitié des narcoleptiques serait affectés par ces paralysies. Toutefois, elles ne leurs sont pas réservées. En effet, on estime qu'un quart de la population aurait subi au moins une fois une paralysie du sommeil de façon isolée.

5. Sommeil perturbé

Paradoxalement, même si le narcoleptique tombe rapidement dans le sommeil, il ne passe pas de bonnes nuits. Réveils fréquents, cauchemars et même dyssomnies et parasomnies perturbent ses nuits.

Parmi les parasomnies, on recense des troubles comportementaux en sommeil paradoxal dont la somniloquie, le fait de parler dans son sommeil, le somnambulisme mais ça peut également aller jusqu'à des accès de violences nocturnes.

6. Obésité

A côté de ces symptômes assez caractéristiques, il n'est pas rare qu'en début de maladie, on retrouve des symptômes plus courants qui n'inquiètent pas tout de suite le patient ou diagnostiqué isolément à tort.

Notamment une prise de poids importante. Les études sur les causes d'obésité ne sont encore que peu concluantes mais laissent montrer une différence au niveau du système de récompense qui entraîneraient davantage de comportements addictifs tel que la frénésie alimentaire.

Il n'est pas rare de retrouver également une dépression mais aussi des difficultés attentionnelles et une hyperactivité. Et ceux, particulièrement chez l'enfant.

D. Déclenchement et évolution

Jusqu'à aujourd'hui, l'étiologie de la maladie n'est pas encore réellement connue. De nombreuses études ont été menées et ont permis de dire que son déclenchement est multifactoriel.

La narcolepsie, avec cataplexie, a une prévalence de 0,02 à 0,03% dans divers groupes caucasiens, une prévalence plus élevée chez les Japonais et les afro-américains.

Cette maladie dépendrait donc de facteurs génétiques, environnementaux mais aussi biologiques avec notamment une hypothèse de plus en plus appuyée sur une origine auto-immune.

1. Origines auto-immunes

a) Premières associations HLA et études immunologiques

En 1983, une étude japonaise met en évidence un antigène leucocytaire HLA-DR2 présent chez les personnes narcoleptiques. Tout d'abord une faible association avec Bw35, puis une association présente à 100% des cas, HLA-DR2 et DQ1, qui n'est présente que chez 25% des témoins. (38) La théorie de la maladie auto-immune fait alors son apparition.

Ces résultats seront reproduits par de nombreuses équipes (Billiard & Seignalet, 1985 ; Mueller-Eckhardt et al., 1986 ; Montplaisir & Poirier, 1988 ; Roth et al., 1988 ; Guilleminault et al., 1988) . (39–43)

Quelques résultats négatifs ressortent, d'où une controverse à cette époque. (22)

Depuis, la mise en cause du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) a bien été établie. Le CMH est un groupe de molécules présentes à la surface des cellules permettant la reconnaissance des marqueurs du soi et du non soi. Chez l'Homme, ces molécules sont codées par des gènes du locus HLA (Human Leukocyte Antigen). La région codant pour ce système est localisée sur le bras court du chromosome six. Ce bras est divisé en trois, régions de classe I, classe II et classe III. Dans la région de classe II, il existe trois paires de gènes majeurs : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.

Grâces aux analyses sérologiques et moléculaires, au séquençage, le facteur de susceptibilité, l'allèle HLA DQB1 06-02, est bien ressorti. (44) En effet, des études ont d'abord montré que l'association ne concernait en réalité que HLA-DQ puis que DQ0602 était une condition au développement de la narcolepsie avec un risque de développer la maladie 2 fois plus important chez les monozygotes.(45–48)

Ce groupage HLA est retrouvé chez 98% des narcoleptiques de type I, quelle que soit leur origine ethnique, alors que celui-ci n'est seulement présent que chez 20 à 25% des individus dans la population générale. (49)

b) Destruction des neurones à hypocréatine

Comme dit précédemment, à l'heure d'aujourd'hui, notre idée de la physiopathologie de la narcolepsie tourne essentiellement autour des neurones à orexine (aussi appelés neurones à hypocréatine). Ces neurones sont principalement localisés dans les régions latérales de l'hypothalamus mais se projettent sur de nombreuses aires du cerveau, dont le système monoaminergique impliqué dans l'état d'éveil mais aussi des aires liées à l'apprentissage et la mémoire. (21)

L'hypocréatine est un neuropeptide impliqué dans le sommeil. Elle est le précurseur des hypocréatines 1 et 2, toutes deux actives biologiquement. Ces deux hypocréatines se fixent sur des récepteurs à protéines G distincts entraînant l'activation d'une protéine Gq (OX1R et OX2R), l'ouverture de canaux calciques et l'activation de neurones cibles. Par conséquent, une perte de ces neurones entraîne une dérégulation du métabolisme et du sommeil.

Les premiers arguments mettant en évidence un lien entre la narcolepsie et le système hypocréatinergique viennent des animaux. Dans les années 70, un modèle canin est découvert et est reproduit. En 1975, trois chiens narcoleptiques sont adoptés à Stanford, ils ont été croisés et une portée de chiens narcoleptiques a vu le jour. Le caractère autosomique récessif de la maladie sera alors démontré chez les dobermans et labradors par Foutz *et al.* et Baker *et al.* (50,51)

En 1988, toujours chez le chien, une étude de liaison génétique est réalisée, mais ce n'est qu'en 1999 qu'elle révèle des mutations du récepteur 2 de l'hypocréatine, responsables de la maladie. (22) Des études ont de plus été menées sur des souris. Leur récepteurs 1 et 2 ont subi des mutations conduisant également à un phénotype narcoleptique.

Enfin en 2000, on découvre que l'hypocréatine 1 est indétectable dans le LCR chez les patients atteints de narcolepsie. La maladie entraînerait la destruction de 70 à 90 000 neurones à orexines, ce qui représente plus de 90% de cette population neuronale(52). Cela conduirait à l'absence d'hypocréatine 1 dans le liquide céphalo-rachidien avec un taux inférieur à 110 pg/mL.

La destruction des neurones entraînant la baisse d'hypocrétine 1 dans le LCR associé au locus HLA suggère davantage une origine auto-immune de la maladie. (53) De plus, l'absence d'hypocrétine est retrouvée chez la très grande majorité des patients souffrant de cataplexie.(54) Le taux d'hypocrétine 1 se révèle donc être un très bon marqueur de la maladie.

Cependant, une étude sur des hypothalamus humains post-mortem a révélé que chez les narcoleptiques sans cataplexie, cette perte neuronale était très localisée, au niveau de l'hypothalamus postérieur et donc moins importante. (55)

c) Gènes impliqués dans la réponse immune

La dysfonction des neurones à orexine commence au niveau de la synthèse de l'ARN messenger. Au moins 90% de l'expression de l'ARNm de la préprohypocrétine et des protéines matures hypocretinergiques disparaissent dans le cerveau chez les personnes narcoleptiques avec cataplexie. De plus, l'absence de protéines coexprimées dans la plupart des neurones à hypocretines suggère un mécanisme de mort neuronale ciblé sur ces neurones. Et ce mécanisme serait lié à une réponse inadaptée du système immunitaire.

De nombreuses études génétiques ont été menées. Il en est ressorti de nombreux autres facteurs génétiques prédisposant à la narcolepsie.

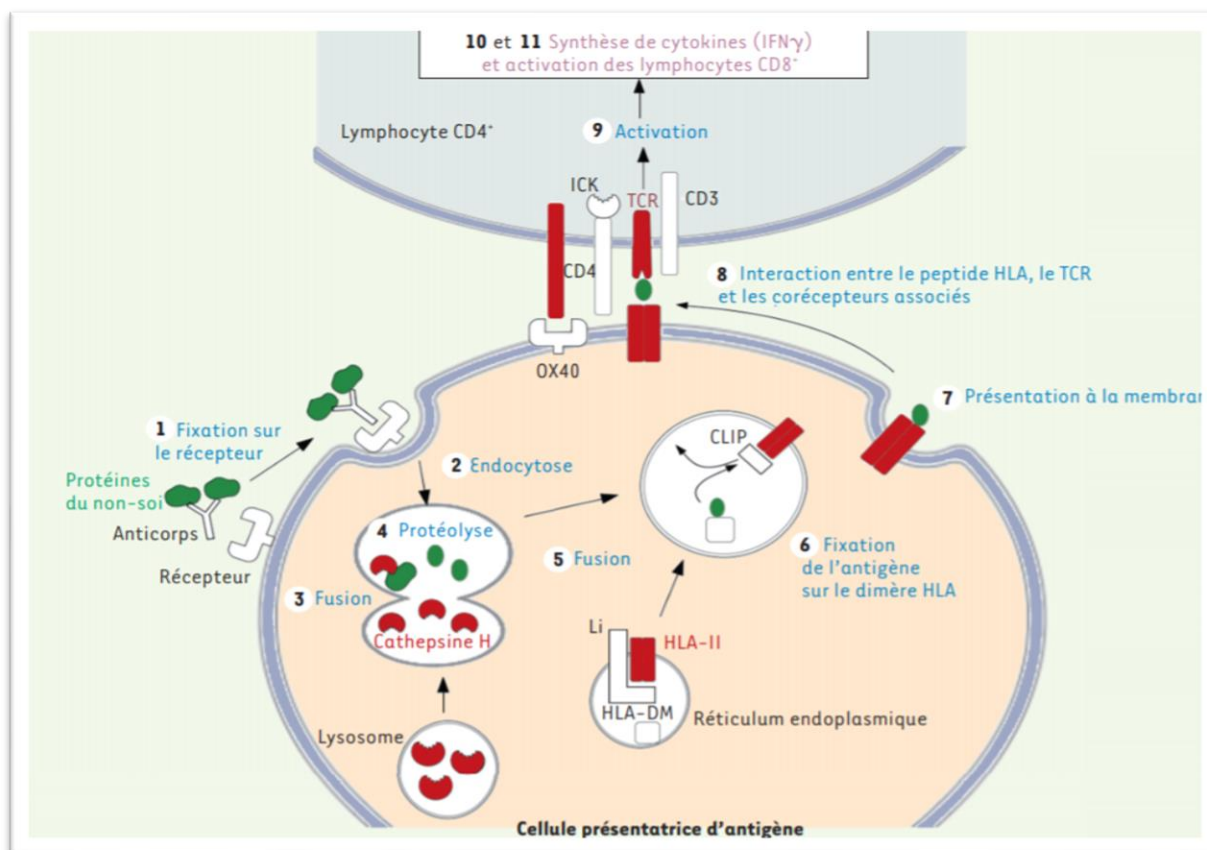


Figure 6 : La narcolepsie avec cataplexie est liée avec des gènes impliqués dans l'activation des lymphocytes T CD4⁺ (52)

De façon moins systématique, d'autres gènes impliqués dans l'activation de la réponse immune, notamment celle des lymphocytes CD4⁺, ont par la suite été relié à la maladie (Figure 6). C'est le cas par exemple du gène codant pour la chaîne alpha des récepteurs des cellules T (TCR α). Une association forte et unique avec les loci de ces dernières est observée, suggérant un rôle prépondérant des lymphocytes T.

Parmi les autres gènes mis en relation avec la narcolepsie et impliqués dans l'activation CD4, nous pouvons citer les gènes codants la cathepsine H, le TCR β et OX40L.(52)

La première preuve directe et reproduite d'un mécanisme auto-immun a été l'identification de la protéine *Tribbles homologue 2* suivie de la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre la protéine Tribbles 2 (TRIB2) en quantité supérieure dans le sérum de narcoleptique.(56)

Les membres de Tribbles partagent un domaine Trb, qui est homologue aux protéines sérine-thréonine kinases, mais n'a pas le site actif lysine et n'a

probablement pas de fonction catalytique. Les protéines Tribbles interagissent et modulent l'activité des voies de transduction du signal dans un certain nombre de processus physiologiques et pathologiques. Ce membre Tribbles induit l'apoptose de cellules principalement d'origine hématopoïétique.(57)

En effet, lors de trois études indépendantes des auto-anticorps ont été trouvés. Néanmoins leur rôle dans la maladie n'est pas encore clair, rien n'affirme qu'ils s'attaquent aux neurones à hypocretine. Une autre hypothèse serait que la mort des cellules à hypocretine provoque la libération de la protéine TRIB2 intracellulaire qui conduirait à la production de ces auto-anticorps, phénomène connu sous le nom de propagation d'épitopes. (58–60)

Cependant, lors de recherches plus récentes, ces auto-anticorps TRIB2 ne sont pas retrouvés systématiquement. (61) Est alors émise l'hypothèse que la présence de ces auto-anticorps serait le témoin d'une co-infection pouvant être le déclencheur de la maladie. (62)

2. Origines environnementales

La narcolepsie n'est pas une maladie purement génétique, elle reste un trouble sporadique. Seulement 25 à 30% des paires de jumeaux monozygotes sont concordantes pour la narcolepsie. Environ 10% des patients signalent un autre membre de la famille atteint de narcolepsie, ce qui est faible. En effet, le risque pour un parent au premier degré serait de 0,9 à 2,3%, ce qui est tout de même 10 à 40 fois plus élevé par rapport à la population générale.(44)

Ces discordances suggèrent que l'environnement joue donc un rôle majeur dans le déclenchement de la narcolepsie, notamment de type 1.

Des questionnaires rétrospectifs ont mis en évidence une diminution du sommeil et une augmentation du stress avec le début de la maladie. Des rapports ont décrit quelques cas inhabituels comme un déclenchement de narcolepsie 3 jours après un traumatisme crânien ou après des piqûres d'abeille.

Plus récemment des études ont donc été entreprises afin d'identifier les facteurs environnementaux impliqués.

Une étude a été menée en Chine sur 629 patients, majoritairement des enfants. Elle montre une forte recrudescence des cas d'apparition au printemps et en été. Le nombre de cas est multiplié par six en ces périodes par rapport à l'hiver. (63) Il y aurait donc un lien entre les pathologies hivernales, les infections des voies aériennes et l'apparition de la narcolepsie de type 1.

Cette même étude met en évidence également une multiplication par trois cette fois-ci, du nombre de cas lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009. Avec un retour à son incidence habituelle 2 ans après.

a) Infections hivernales

Depuis les années 2000, la maladie commence à être plus rapidement diagnostiquée, ce qui a donné l'occasion aux chercheurs d'étudier des patients récemment déclarés. Ils ont alors relevé des antécédents d'infections aux streptocoques. De plus, étant donné que ces infections à Streptocoques sont liées à l'apparition de la Chorée de Sydenham et de la fièvre cardiaque rhumatismale, il était intéressant pour les chercheurs de se pencher sur le sujet. (64)

De plus, même si elles n'ont pas été reproduites, d'anciennes études avaient mis en évidence un lien entre la narcolepsie et la présence de marqueurs d'infections récentes au streptocoques, l'antistreptolysine-O (ASO) et l'anti-DNAse B. (65)

Lors de cette étude, en plus de s'intéresser au streptocoque bêta hémolytique, ils se sont aussi intéressés aux anticorps contre l'*Helicobacter pylori*, déclencheurs également connus de l'auto-immunité.

Ils ont donc testé des patients narcoleptiques à la recherche de ces marqueurs et de cette bactérie. Chez les personnes atteintes de longue date, les tests n'ont rien donné. Ils se sont alors intéressés aux patients récemment déclarés.

Ils ont recruté des patients ayant déclaré la maladie sur ces 5 dernières années venant des différentes régions du monde, d'Amérique du Nord, d'Europe (Italie et

République Tchèque), mais aussi de Corée du Sud. Tous ces patients étaient positifs pour DQB1 0602 et présentaient un déficit en hypocréline. L'étude comprenait donc un échantillon de 23 patients qui présentaient la maladie depuis moins d'un an, 44 depuis 1 à 3 ans, 64 depuis 3 à 10 ans et 69 patients depuis plus de 10 ans (temps entre premier symptôme et prélèvement sanguin).

Chez ses patients, ils ont mesuré les anticorps contre la streptolysine O (ASLO), marqueurs de post-infection par le streptocoque, et les anticorps contre la DNase B (ADB) comme marqueur pour l'*Helicobacter pylori*.

Les titres d'anticorps antistreptococciques étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de narcolepsie par rapport aux témoins mais ceux uniquement au début de l'affection, chez les patients déclarés depuis moins de 3 ans.(22)(58)

b) Vaccination H1N1

En 2010, une recrudescence de cas de narcolepsie chez les enfants est apparue en Suède, Finlande, Norvège, Irlande, au Royaume-Uni et en France mais aussi en Chine et à Taiwan.

Le point commun entre ces pays Européens est le recours à la vaccination en utilisant le vaccin Pandemrix®. Ce dernier a été produit par les laboratoires GSK qui ont utilisé un virus recombiné de type A/California/7/2009 (H1N1)-pdm09. Cette souche contient l'hémagglutinine HA de type 1, la neuraminidase NA de type 1 du A/California/ 7/2009 pH1N1 et des protéines de la polymérase de base 1 (PB1) du virus H1N1 PR8, dérivé d'un ancien virus A/Puerto Rico/8/1934, H1N1 et l'adjuvant AS03A puissant stimulant de la réponse des lymphocytes T CD4+.

En Finlande et en Suède, des cas de narcolepsie sont signalés quelques mois seulement après l'inoculation du vaccin. Des cas similaires ont ensuite été déclarés dans en Norvège, en Irlande, en Angleterre et en France.

Des études sont alors lancées, ils se rendent compte que le risque de développer la narcolepsie à la suite de la vaccination par Pandemrix® est 10 fois plus élevé chez les moins de 20 ans. Néanmoins, il est important de noter que l'incidence reste faible, 1 enfant sur 15 000 vaccinés a développé la narcolepsie. (61)

En Chine et à Taiwan, ils n'ont pas eu recours à la vaccination et il y a tout de même eu une augmentation de cas de narcolepsie. Cette augmentation d'incidence est due à l'infection elle-même.

Au vu des données, la narcolepsie pourrait être déclenchée par des infections mais aussi par la vaccination contre H1N1. Ce qui suggérerait une homologie entre des fragments du virus H1N1 contenus dans le vaccin avec deux séquences hypocrétinergiques, créant un mimétisme moléculaire. La réactivité des lymphocytes T vis-à-vis des antigènes de la grippe a alors été testée à l'aide de l'ImmunoSpot Ensymatique (ELISpot), technique permettant de détecter des cellules T autoréactives. Les résultats sont probants, mais les chercheurs n'arrivent pas à les reproduire.

Une autre hypothèse est également testée : l'homologie peptidique entre une séquence protéique du virus de la grippe H1N1 et une séquence d'hypocrétine. Les lymphocytes T CD4 seraient plus réactifs à certains épitopes spécifiques chez les patients narcoleptiques. En effet, des peptides de la grippe « immuno-dominants » ont été identifiés lorsqu'ils sont présentés par DQ0602. (22)

Parallèlement à cette étude, Latorre *et al.* ont mis en œuvre un criblage peptidique qui montrera une plus grande réactivité des lymphocytes T CD4⁺ à un segment spécifique de l'hypocrétine (HCRT_{NH2}) et une réactivité croisée des TCR correspondants à un segment d'hémagglutinine de pH1N1 qui partage une homologie avec HCRT_{NH2}. En présence de l'allèle HLA-DQB1*06 :02, les protéines du virus entraînerait l'activation de cellules autoréactives puis l'apparition de la maladie auto-immune. (66)

Bernard Valnet *et al.* se sont également penchés sur la question en créant des modèles murins permettant l'étude de la physiopathologie de la maladie et l'origine immune de la destruction des neurones à orexine, chose irréalisable avec les modèles animaux actuels.

En créant une souche de souris (Orex-HA), exprimant l'hémagglutinine (HA) du virus influenzae de la grippe, ils ont montré que les lymphocytes T peuvent induire une destruction des neurones à orexine de façon antigène dépendant et que les LT CD8 sont les effecteurs finaux de cette destruction. (67)

Enfin, dans de rares cas, la narcolepsie peut être déclarée à la suite de lésions directes au niveau de l'hypothalamus, par exemple à la suite d'une sarcoïdose, d'une démyélinisation ou d'un accident vasculaire cérébral.

E. Diagnostic

Comme dit précédemment, la narcolepsie avec cataplexie est remarquable par deux signes cardinaux, la somnolence diurne excessive avec des accès de sommeil irrésistibles et des cataplexies. Puis des signes dits accessoires comme les hallucinations hypnagogiques ou encore les paralysies du sommeil.

Lorsqu'elle est atypique, cette maladie peut être confondue avec d'autres maladie du sommeil comme l'hypersomnie idiopathique ou le syndrome de Kleine-Levin. (68)

1. Avis spécialisé dans un centre du sommeil

L'examen clinique sera normal. Dès lors qu'il y a une somnolence diurne excessive, il est donc nécessaire de prendre un avis spécialisé dans un centre sommeil où un interrogatoire sera alors réalisé. Ce dernier permettra d'écarter la prise de toxiques ou autres causes possibles de somnolence diurne excessive comme un syndrome d'apnée du sommeil, un syndrome dépressif ou tout simplement le manque de sommeil.

Le spécialiste se base sur les échelles évoquées précédemment, notamment l'échelle d'Epworth.

Durant cet entretien, le spécialiste cherchera également d'éventuelles hallucinations, cataplexies, des paralysies du sommeil, un mauvais sommeil nocturne ou encore un surpoids. Par la même occasion, il cherchera à évaluer l'impact de cette SDE sur la vie de tous les jours du patient.

En effet, il n'est pas rare qu'avant le diagnostic de la maladie, celle-ci entraîne une dégradation des relations interpersonnelles de part une baisse du moral, une démotivation générale. Ce qui impactera également la vie professionnelle avec un manque de concentration entraînant donc une baisse de productivité.

Au-delà du retentissement psychologique, il y a souvent des traumatismes physiques. Chutes voire accidents de la route. A chaque crise, le patient risque de se blesser mais surtout risque sa vie.

2. Examens complémentaires

a) Polysomnographie et TILE

Pour confirmer le diagnostic, il sera alors recommandé de passer des examens, notamment un enregistrement polysomnographique. Dans 40% des cas, il montre un endormissement direct en sommeil paradoxal, mais aussi des éveils fréquents et une fragmentation du sommeil paradoxal.(69)

Le lendemain, on réalise test itératif de latence d'endormissement (TILE).

Si le patient présente une latence de sommeil paradoxal inférieure à 60 min lors de la polysomnographie ainsi qu'une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 min et au moins deux endormissements en sommeil paradoxal pendant le TILE, on pourra parler de narcolepsie.

A l'inverse, s'il s'agit uniquement d'un sommeil nocturne prolongé mais de structure normale ainsi qu'une latence moyenne d'endormissement de moins de 8 min et moins de 2 endormissements en sommeil paradoxal, il s'agira d'hypersomnie idiopathique.

b) Typage HLA

Ces deux types d'examen peuvent être suffisants mais dans certains cas, on confirmera avec un typage HLA. Dans le but de retrouver le groupe HLA DBQ10602.

Cet examen, relativement couteux, ne sera réalisé que dans les formes de narcolepsie sans cataplexie. Ce groupage HLA est quasi systématique mais non spécifique. Dans la grande majorité, les personnes ne présentant pas le bon typage ne sont pas narcoleptiques.

c) Dosage de l'hypocrétine-1

Si un doute persiste, les premiers examens pourront également être complétés par le dosage de l'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien. Ce taux sera effondré chez les patients souffrant de narcolepsie avec cataplexie (taux inférieur à 110 pg/mL). Dans les cas de narcolepsie sans cataplexie, il sera diminué uniquement chez 10% des malades.

3. Pose du diagnostic

En se référant à la classification de l'International Classification Sleep Disorders, le diagnostic est posé, en différenciant le type de narcolepsie.

Dans tous les cas, pour parler de narcolepsie, il faut une SDE avec accès de sommeil quasi quotidiens depuis au moins 3 mois sans autre cause retrouvée, ainsi qu'une latence moyenne d'endormissement inférieure ou égale à 8 minutes et au moins deux endormissements en sommeil paradoxal (ou SOREM) aux TILE.

L'existence d'une cataplexie et d'un dosage d'hypocrétine dans le LCR inférieur à 110 pg/mL caractérisera une narcolepsie de type 1.

Si ce taux n'est pas effondré et/ou qu'il n'y a pas de cataplexie, ce sera une narcolepsie de type 2. (34)

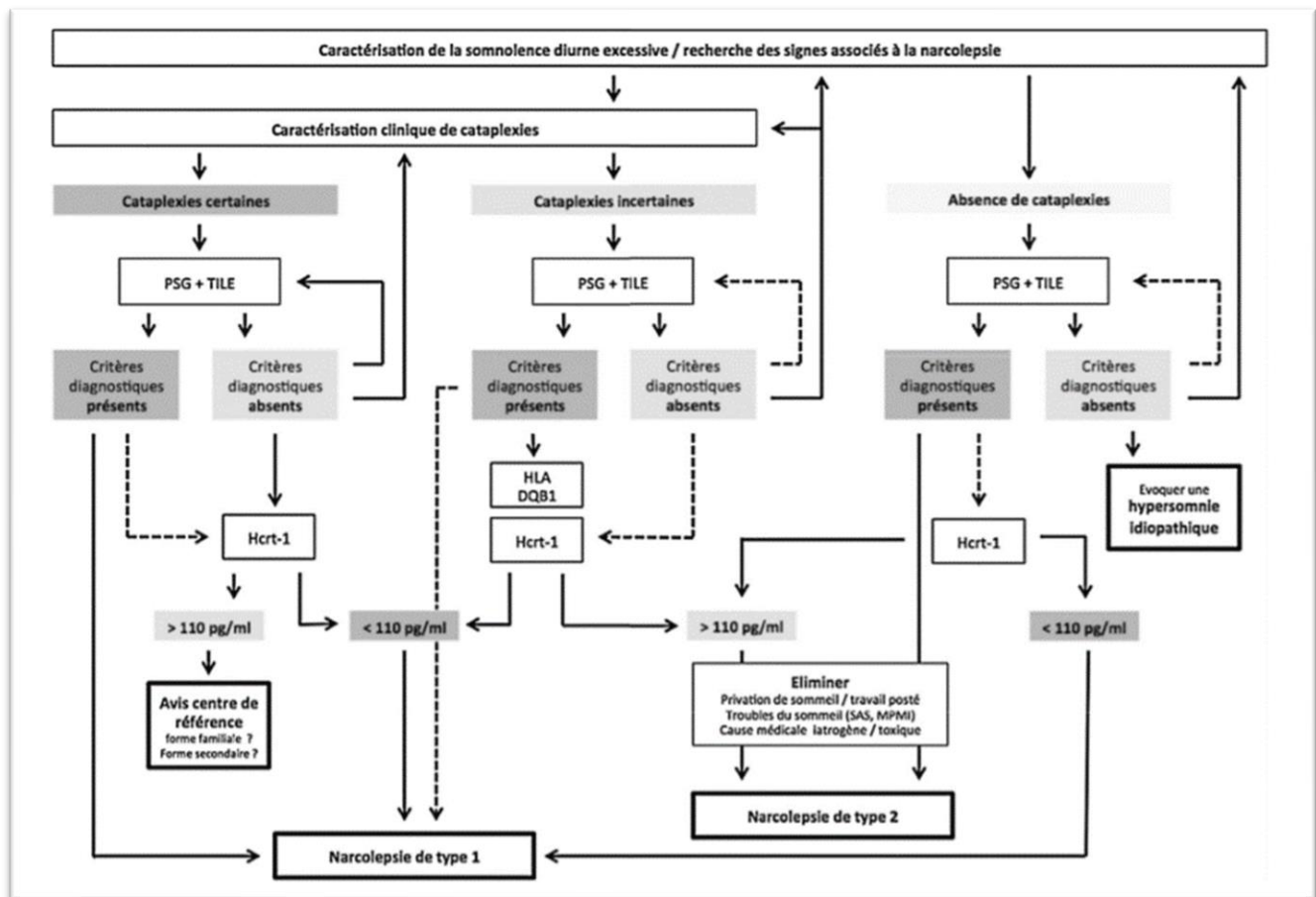


Figure 7 Arbre décisionnel pour le diagnostic de la narcolepsie de type 1 et de type 2. (33)

F. Prise en charge

1. Conseils aux patients

Lorsque les résultats des examens nous orientent vers une narcolepsie, la 1^{ère} chose mise en place sera des règles d'hygiène du sommeil avec notamment, des siestes brèves d'une quinzaine de minutes lors des pics de somnolence et des horaires de sommeil réguliers. De plus, l'entourage devra être formé sur la maladie et la conduite à tenir en cas de crise ou d'aggravation des symptômes.

Enfin des adaptations du poste de travail pourront être nécessaires, voire une réorientation, notamment pour les postes nécessitant une vigilance importante comme les chauffeurs poids lourds, les conducteurs d'engins, etc. Cela sera vu avec le médecin du travail en collaboration avec le médecin spécialiste.

Une carte de soins et d'urgence Maladies rares (annexe 2) sera fournie par le ministère de la Santé et des traitements éveillant seront mis en place. En première intention le modafinil et, en seconde intention, le méthylphénidate et la dexamphétamine (ATU nominative), l'utilisation de cette dernière reste très limitée du fait de sa mauvaise tolérance avec un risque de pharmacodépendance et ses risques importants de détournement.

Ces trois molécules pourront être accompagnées de l'oxybate de sodium ou d'antidépresseurs (hors AMM) en cas de cataplexie.

Il y aura ensuite une surveillance tous les 3 mois suivant l'initiation du traitement puis annuelle avec une évaluation de la somnolence avec un TME sous traitement, une surveillance cardiovasculaire régulière notamment la pression artérielle et un bilan hépatique.

II. Traitements actuels

A. Traitements de l'hypersomnolence

1. MODIODAL® (Modafinil)

Efficace chez 60 à 70% des narcoleptiques, le modafinil est le traitement de première intention. C'est un sympathomimétique d'action centrale psychoanaleptique, il présente un effet d'éveil chez l'homme ainsi que chez de nombreuses espèces animales.

a) Historique

En 1991, alors qu'il n'est pas encore autorisé en France, l'armée française décide d'expérimenter ce médicament sur ses soldats lors de la guerre du Golfe dans le but de les aider à maintenir leur état de vigilance.(70)

Autorisé pour la première fois sur le marché en France en juin 1992, son mécanisme d'action n'est alors toujours pas entièrement élucidé mais la majorité des résultats montre des effets inhibiteurs des transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline (71), toutes deux hormones adrénériques et neurotransmetteurs impliqués dans l'éveil et l'excitation.

En 2007, le groupe de travail de Pharmacovigilance émet des inquiétudes concernant des troubles psychiatriques graves (pensées, comportement suicidaires, symptômes de psychose) et des affections graves des tissus cutanés et sous-cutanés (syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe) liés à l'utilisation du modafinil. Ils ont donc étudié les données issues des études cliniques et des rapports spontanés de réactions indésirables.

Des études cliniques, sont ressortis des cas d'affections graves de la peau nécessitant une hospitalisation notamment chez les enfants.

Plus tard, aux vues de ces risques de réactions cutanées et psychiatriques nouvellement associés à des risques cardiovasculaires mais aussi de preuves d'une utilisation hors indications, une possibilité d'usage abusif ou détourné du produit, le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) a également entrepris un examen formel du rapport bénéfice/risque global du modafinil dans le cadre d'une procédure saisine.

Le comité a alors conclu que le modafinil été associé à un risque rare de réactions cutanées graves engageant le pronostic vital, ce risque étant plus élevé chez les enfants. (71)

Aujourd'hui, le modafinil est donc indiqué uniquement chez l'adulte chez qui un diagnostic de narcolepsie a été posé conformément aux critères diagnostiques ICSD (72).

b) Pharmacodynamie

Son mécanisme d'action est encore incertain. Il a peu d'interaction avec les récepteurs impliqués dans la régulation des états de veille et de sommeil. Les études *in vitro* et *in vivo* montre qu'il se lie au transporteur de la dopamine et inhibe sa recapture mais qu'il n'est pas agoniste direct des récepteurs. Cependant, les antagonistes D1/D2 inhibe l'effet éveillant du modafinil. Ce dernier possèderait donc une activité agoniste mais indirecte.

De la même façon mais moins importante, le MODIODAL® interagit avec la noradrénaline et empêche sa recapture sans action agoniste directe sur ses récepteurs.

Le modafinil améliore la capacité à maintenir l'état de veille et la vigilance, et ce, de façon dose-dépendante.

c) Pharmacocinétique

Le modafinil est bien absorbé, sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures après l'administration.

Le modafinil est métabolisé par le foie. Son métabolite majoritaire (40 à 50% de la dose) est inactif pharmacologiquement. Il faudra alors adapter la dose chez l'insuffisant hépatique sévère, elle sera divisée par deux.

Il est ensuite éliminé au niveau rénal à 90% sous sa forme métabolisée. Il ne sera donc pas nécessaire de changer la dose chez l'insuffisant rénal chronique sévère, ses propriétés ne seront pas modifiées. Cependant, le taux de modafinil acide est multiplié par neuf. Les données actuelles ne permettent donc pas réellement de juger l'efficacité et la sécurité d'emploi chez l'insuffisant rénal. (73)

d) Posologie et mode d'administration

La dose initiale recommandée est de 200 mg par jour et peut aller jusqu'à 400 mg, en une à 2 prises, le matin et/ou en début d'après-midi.

Ses effets au long cours n'ayant pas été évalués, le médecin prescripteur se doit de réévaluer régulièrement son efficacité mais il ne semblerait ne pas avoir de tolérance à long terme.

e) Prescription et précautions d'emploi

Le MODIODAL® ou son générique est un médicament d'exception soumis à prescription initiale par un spécialiste en neurologie, psychiatrie, ou aux médecins exerçants dans un centre de sommeil.

Son remboursement à 65% par la sécurité sociale est donc conditionné par la prescription sur une ordonnance d'exception.

Depuis juillet 2019, suite à une réévaluation européenne du risque de malformations congénitales lors de l'exposition *in utero*, le modafinil est contre-indiqué au cours de la grossesse.

Il est donc nécessaire de mettre en place une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer lors d'un traitement par Modafinil tout en tenant compte des interactions possibles. Le modafinil étant un inducteur du cytochrome P450, il est susceptible de réduire l'efficacité des pilules contraceptives.

Avant l'instauration du traitement, un bilan cardiovasculaire devra être réalisé dans le but de dépister une hypertension artérielle, un trouble du rythme cardiaque ou des signes d'insuffisance cardiaque qui seront une contre-indication.

De plus, le rapport bénéfice/risque a été déterminé défavorable chez les personnes souffrant d'apnée du sommeil.

f) Effets indésirables

Dans l'ensemble, le modafinil reste bien toléré avec comme principal effet indésirable des céphalées, retrouvées chez 21% des patients traités. On pourra retrouver également de façon moins fréquente, moins de 10% des cas, une baisse d'appétit, une asthénie, des troubles gastro-intestinaux types douleurs abdominales, nausées, sécheresse buccale ou des troubles cardiaques type tachycardie ou palpitations.

2. RITALINE® (Méthylphénidate)

a) Indications

La ritaline, stimulant du système nerveux central, est habituellement utilisé dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité à partir de 6 ans. Mais il possède également une AMM dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Dans la narcolepsie, la posologie sera de 20 à 30 mg/j répartie en 2 ou 3 prises, la dernière à distance du coucher. Dans certains cas, la dose pourra être augmentée jusqu'à 60 mg/j, ce qui est la dose maximale.

b) Pharmacodynamie

Sympathomimétique d'action centrale, le méthylphénidate contribue à améliorer la durée d'attention et la concentration. Son mécanisme d'action n'est pas encore certain mais ses effets s'expliqueraient par l'inhibition de la recapture de la dopamine et donc augmenterait sa concentration dans la fente synaptique, ce qui activerait le cortex par le biais de la formation réticulée. (74)

En effet, la formation réticulée, en plus de maintenir « l'état de veille » en envoyant des influx au cortex, joue le rôle de filtre d'informations sensorielles. Elle

nous permet d'occulter les influx sensoriels répétitifs comme le bruit continu d'une ventilation, pour ne laisser passer que les influx importants. (75)

c) Pharmacocinétique

Le méthylphénidate est très rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 heures après la prise. Cependant, au vu d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité oscille entre 11 et 51% de la dose. En effet, les concentrations plasmatiques varient de façon non négligeable d'un individu à l'autre. (76)

d) Prescription et précaution d'emploi

Classé comme stupéfiant, le méthylphénidate nécessite, lui aussi, une prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, et aux centres du sommeil.

Sa prescription est alors limitée à 28 jours, sur une ordonnance sécurisée, répondant aux critères d'une ordonnance de stupéfiants.

Naturellement, la consommation d'alcool est déconseillée sous peine de déclenchée des confusions majeures ainsi que des troubles du comportement avec amnésie.

Enfin, au vu d'une toxicité sur la reproduction chez l'animal, notamment au niveau cardiorespiratoire, et au vu d'un manque de données, il n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

e) Effets indésirables et contre-indications

Généralement bien supportée, la Ritaline présente peu d'effets indésirables avec principalement des troubles digestifs de type douleurs abdominales, nausées et vomissements ainsi qu'une perte d'appétit.

Cependant, elle présente de nombreuses contre-indications. Tout d'abord d'ordre psychologique, en cas d'angoisses, état dépressif, manifestations psychotiques, comportements et/ou idées suicidaires.

Mais aussi en cas d'hyperthyroïdie ou de pathologies cardiovasculaires sévères, HTA sévère, glaucome.

Et enfin, en cas d'antécédents personnels ou familiaux de tics et de syndrome de Gilles de la Tourette.

3. DEXEDRINE® ou DEXAMINE® (Dexamphétamine)

La DEXEDRINE® ou DEXAMINE® est le nom commercial pour un même médicament, le sulfate de dexamphétamine, donné par deux laboratoires différents.

Actuellement en ATU, car non disponible en France, la dexamphétamine est une amphétamine, elle stimule les cellules cérébrales, principalement celles qui contiennent de la noradrénaline et de la dopamine.

Elle est donc utilisée chez les patients narcoleptiques ou hypersomniaques lorsque les traitements usuels (MODIODAL® ou RITALINE®) ne permettent pas un éveil convenable. Elle a également une action plus modeste mais parfois suffisante contre la cataplexie.(77)

a) Posologie et mode d'administration

Le traitement est instauré de façon progressive. On commence par 10 mg en deux prises, un comprimé le matin et un le midi. Un intervalle de 4h doit être respecté entre les deux prises. Cette dose sera augmentée de 10 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose thérapeutique optimale, sans dépasser la dose maximale de 60 mg par jour.

Pour les personnes âgées cette dose sera divisée par deux.

b) Effets indésirables

Comme tout stimulant, il peut provoquer des insomnies, agitation, irritabilité, nervosité ou à l'inverse euphorie, mais aussi des maux de tête, étourdissements, tremblements, baisse d'appétit, légère augmentation de la tension artérielle.

Des rares cas de psychose, terreurs nocturnes, attaque de panique ont été rapportés.

De plus, même si elles restent rares chez les patients narcoleptiques et hypersomniaques, la tolérance et la dépendance font parties des risques de ce médicament. Ce traitement doit donc être arrêté progressivement pour éviter tout signe de sevrage comme une dépression et une fatigue extrême.

c) Prescription et précaution d'emploi

Classé comme stupéfiant, sa prescription nécessite une ordonnance sécurisée limitée à 28 jours. Sa délivrance se fait auprès d'une pharmacie hospitalière.

Ce médicament ne doit pas être associé à un médicament appartenant à la famille des IMAO (inhibiteurs de la mono-amine oxydase), utilisés dans la dépression sévère.

Mais il doit également être évité en cas de troubles cardiaques importants, hypertension sévère, hyperthyroïdie, glaucome, porphyrie, syndrome de Gilles de la Tourette, toxicomanie ou alcoolisme chronique.

Quant aux personnes souffrant de troubles psychiatriques, d'épilepsie, de dystonie familiale ou hypertension artérielle instable, une surveillance rapprochée sera instaurée dès le début du traitement.

Enfin, en tant qu'ATU, le médecin s'engage à suivre de près les effets positifs comme négatifs de ce médicament chez le patient et à les signaler tous les 3 à 6 mois à l'Agence Française du Médicament.

4. WAKIX® (pitolisant)

a) Historique

Le Wakix® (pitolisant) est un médicament récent issu de la recherche française. Il a d'abord bénéficié d'une ATU en 2014 pour voir sa commercialisation autorisée en juin 2016 mais uniquement à l'hôpital. Ce n'est que très récemment, en mai 2019, que ce dernier est arrivé en pharmacie de ville.

Son efficacité dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été démontrée principalement à travers 2 études de phase III, multicentriques, randomisées en double aveugle contrôlées contre placebos et en groupes parallèles.

Pour l'étude HARMONY I, les patients ont été recruté parmi 32 centres des troubles du sommeil en Europe. Entre mai 2009 et Juin 2010, 110 patients ont participés à l'essai de 8 semaines. L'efficacité du Pitolisant par rapport au placebo sur l'hypersomnie diurne a été démontré. En revanche, par rapport au Modafinil, seule sa non-infériorité en est ressortie. (78)

L'étude HARMONY CTP (non publiée), quant à elle, a démontré après 7 semaines de traitement une diminution des cataplexies chez les patients par rapport au placebo. (79)

Aujourd'hui, le WAKIX® fait encore l'objet d'une surveillance supplémentaire afin d'identifier le maximum d'informations relatives à sa sécurité.

b) Pharmacodynamie

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine. Il module également différents systèmes de neurotransmetteurs, augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau sans pour autant augmenter la libération de dopamine dans le complexe striatal. (80)

Il améliore le niveau et la durée d'éveil et de la vigilance diurne.

c) Pharmacocinétique

Le métabolisme du pitolisant est entièrement élucidé. Les principaux métabolites non conjugués sont des dérivés hydroxylés conduisant à un métabolite acide carboxylique inactif majeur.

C'est un inducteur des cytochromes CYP3A4, CYP1A2 et CYP 2B6 *in vitro*.

Lors d'administration répétée, l'état d'équilibre est atteint entre cinq et six jours avec une variabilité interindividuelle importante. En effet, certains volontaires ont montré un profil d'exposition largement supérieur à la moyenne mais sans problème de tolérance.

Avant 80 ans, aucune variation cinétique pertinente n'a été relevée. De même chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

d) Posologie et mode d'administration

Le médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles du sommeil instaure le traitement progressivement.

Il commence avec une posologie initiale de 9 mg par jour la première semaine, puis soit une augmentation à 18 ou une diminution à 4,5 mg la 2^e semaine, pour augmenter si besoin à 36 mg la 3^e semaine qui est la dose maximale.

Selon la réponse du patient, la dose peut être diminuée ou augmentée à tout moment, mais elle sera toujours comprise en 4,5 et 36 mg par jour.

Cette dose doit être administrée en prise unique le matin au cours du petit-déjeuner.

Les données d'efficacité à long terme étant encore limitées, le médecin se doit de réévaluer le traitement régulièrement.

e) Prescription et précaution d'emploi

Comme les traitements précédents, le WAKIX® nécessite des précautions chez les patients présentant des troubles psychiatriques, notamment anxiété et dépression sévère, chez les patients présentant des troubles de la nutrition que ce soit obésité sévère ou à l'inverse anorexie et chez les patients épileptiques.

Le médecin sera davantage précautionneux également chez les patients souffrant de troubles cardiaques et traités par des médicaments pouvant allonger l'espace QT. Il sera prudent, en outre, avec les insuffisants rénaux et hépatiques mais aussi chez les patients ayant des troubles gastriques liés à l'hyperacidité.

A ces précautions s'ajoute la nécessité d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et ce jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement. En notant que le pitolisant est inducteur du CYP3A4 et donc peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

f) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les insomnies, céphalées et nausées. Plus rarement, on pourra retrouver de l'anxiété et irritabilité mais aussi vertiges et tremblements.

B. Traitement de la cataplexie

1. XYREM® (Oxybate de Sodium)

Le XYREM® est le médicament de première intention contre la cataplexie.

Naturellement présente dans notre cerveau l'oxybate de sodium, substance active du XYREM®, est également connu sous le nom de GHB (gammahydroxybutyrate) ou drogue du violeur. (81)

L'oxybate de sodium contenu dans le XYREM® est, quant à lui, avant tout un médicament. C'est un médicament orphelin dépresseur du système nerveux central.

Compte-tenu des risques potentiels liés à l'usage détourné de ce médicament, mais aussi en l'absence d'étude sur les populations particulières tels que enfants, personnes âgées ou femmes enceintes et allaitantes, l'EMA a imposé auprès des laboratoires la mise en place d'un plan de gestion des risques, davantage poussé en France.

a) Prescription et précautions d'emploi

Les conditions des prescriptions et de délivrances sont donc très encadrées. De ce fait, l'oxybate de sodium est évidemment inscrit sur la liste des médicaments stupéfiants, sa délivrance est donc limitée à 28 jours. La prescription annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Et sa délivrance se fait uniquement dans les pharmacies à usage intérieur.

Un carnet de suivi est remis au patient afin d'assurer la continuité entre les différents professionnels de santé. De plus, ce carnet sera renouvelé tous les ans, par le médecin spécialiste initiant la prescription ou effectuant le renouvellement annuel de l'ordonnance.

Le laboratoire a également mis en place une permanence téléphonique de l'information médicale dans le but de sécuriser au maximum la délivrance et le suivi. (82). L'ANSM a d'ailleurs mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Enfin, deux études de sécurité d'emploi ont été mise en place au niveau européen :

Une étude observationnelle incluant des milliers de patient à travers l'Europe, suivis sur une durée médiane d'un an, dans le but de préciser la sécurité d'emploi à long terme, mettre en évidence les potentiels risques de dépendance, de mésusage, d'effet rebond ou de syndrome de sevrage et préciser les pratiques de prescription et d'utilisation du médicament.

A côté, une étude clinique ouverte, suivant 25 patients de 18 à 65 ans pendant 3 mois, afin d'identifier d'éventuels effets endocriniens sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

b) Pharmacodynamie

Son mécanisme d'action est inconnu. Dépresseur du système nerveux central, il permettrait d'augmenter la durée du sommeil nocturne, tout en favorisant le sommeil à ondes lentes, c'est-à-dire le sommeil profond, ce qui aura pour effet de diminuer la somnolence diurne excessive. Il réduit également la fréquence des épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal.

c) Pharmacocinétique

L'oxybate de sodium est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale avec une biodisponibilité d'environ 88%. Ses taux plasmatiques n'augmentent pas de façon proportionnelle aux doses administrées, mais augmentent plus fortement. Cependant cette absorption est retardée et diminuée après un repas riche en graisse.

Il subit un effet de premier passage hépatique important, la posologie initiale sera donc diminuée de moitié chez les insuffisants hépatiques. Et les augmentations de doses seront suivies de près.

Enfin, les études chez l'animal montrent que son élimination est principalement due au métabolisme, à sa biotransformation en dioxyde de carbone qui sera alors éliminé dans l'expiration.

d) Posologie et mode d'administration

La dose initiale recommandée est de 4,5 g/jour en deux prises qui sera adaptée et pourra être augmentée par palier de 1,5 g toutes les une à deux semaines, jusqu'à atteindre la dose maximale de 9 g/jour.

Le XYREM® doit être pris au coucher, soit à distance du repas, puis 2,5 à 4 heures plus, c'est-à-dire pendant la nuit. Etant une solution buvable à diluer dans 60 mL d'eau, on recommandera de préparer la dose nocturne en amont, au même moment que la dose du coucher.

Il est important que le délai entre le repas, d'au moins 2 à 3 heures, et la 1^{ère} prise de XYREM soit identique tous les jours.

e) Effets indésirables et contre-indications

10 à 20% des patients traités par XYREM ont rapporté des sensations de vertiges, nausées et céphalées. D'autres effets indésirables rares mais graves peuvent survenir comme des tentatives de suicide, une psychose, une dépression respiratoire et des convulsions.

Ce médicament sera donc contre-indiqué en cas de dépression majeure. Mais aussi chez les patients traités par des opiacés ou barbituriques, et ceux présentant un déficit en succinate semi-aldéhyde déshydrogénase.

III. Espoirs de nouveaux traitements

A l'heure actuelle, les traitements cherchent à compenser le manque d'hypocrétine. Une hypocrétine de synthèse n'étant pas encore disponible, les essais se tournent vers des agonistes de l'hypocrétine.

A. Les Opiacés dans la narcolepsie

Récemment, une étude chez les consommateurs réguliers d'héroïne a montré qu'ils avaient un nombre de neurones à hypocrétine plus élevé de 54%. Les chercheurs ont donc fait le test en administrant de la morphine (composé actif de l'héroïne) à des souris. D'abord à des souris sauvages, ce qui a en effet entraîné l'augmentation des neurones à hypocrétines jusqu'à 4 semaines après les administrations.

Ils ont ensuite administré la morphine à des modèles de souris narcoleptiques. Ils ont alors observé une augmentation du nombre de ces neurones chez ces souris mais aussi une diminution des symptômes de la narcolepsie.(83)

C'est donc une découverte très prometteuse mais il faudra encore de nombreux travaux avant de pouvoir réellement envisager ce traitement, qui plus est sédatif, dans la narcolepsie.

B. SUNOSI (solriamfetol)

Yves Dauvilliers, chercheur à l'Inserm et à l'Université de Montpellier, associé à des équipes internationales, travaille actuellement sur un nouveau médicament. En inhibant les transporteurs de la dopamine ainsi que ceux de la noradrénaline, il se veut plus efficace pour lutter contre les symptômes de la narcolepsie, le Solriamfetol. (84).

L'essai de phase 3 portait sur 240 patients narcoleptiques suivis pendant 12 semaines. Les tests ont été réalisés en double aveugle, par groupes de 60 personnes, chaque groupe recevant des doses et posologies différentes ou un placebo.

Les patients recevant 150 à 300 mg par jour parvenaient à lutter contre leur somnolence 2 fois plus longtemps que sans traitement et ce durant les 12 semaines de traitement sans augmentation de dose et avec peu d'effets secondaires. (85)

Yves Dauvilliers déclara à la suite de ses essais que le Solriamfétol était donc « un médicament très prometteur pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de narcolepsie mais également pour les autres pathologies associées à une somnolence, comme le syndrome d'apnées du sommeil, pour lequel il présente la même efficacité. »

Une autre étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du Solriamfétol à long terme. L'étude a été mise en place sur 1 an avec 280 patients traités. L'efficacité à long terme a été démontrée avec une tolérance identique aux autres essais. (86)

L'ANSM a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour SUNOSI® 75 et 150 mg, comprimés pelliculés dans l'indication pour le traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie), en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponible.

Ce nouveau psychostimulant très puissant serait donc très prometteurs pour les patients en échec thérapeutique.

CONCLUSION

La narcolepsie est donc une maladie rare et complexe, ce qui la rend encore aujourd'hui trop peu diagnostiquée malgré de nombreuses études.

C'est une maladie qui engendre plusieurs symptômes, notamment une somnolence diurne excessive associée ou non à des cataplexies aux quelles peuvent s'ajouter une obésité ou une dépression du fait des conséquences sur la vie quotidienne, personnelle et professionnelle. En plus de pouvoir provoquer des accidents domestiques, routiers, ou encore au travail.

Les résultats actuels montrent qu'elle est due à une perte des neurones à hypocretines avec une origine très probablement auto-immune. La présence d'un haplotype HLA-DQA1*01 :02~DQB1*06 :02 et de lymphocytes T CD4+ auto réactifs ont été associés à la maladie.

L'un des déclencheurs serait les pathologies hivernales dont la grippe, avec des prédispositions génétiques. Des études à visée préventives pourront donc être envisagées pour les personnes à risque.

Les traitements actuels ne permettent pas de guérir de la maladie mais les années qui arrivent semblent très prometteuses afin d'améliorer au maximum le confort de vie des patients.

ANNEXES

1. Echelles de somnolence d'Epworth (87)

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

- 0** = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1** = faible chance de s'endormir
- 2** = chance moyenne de s'endormir
- 3** = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

TOTAL :

2. Carte de narcoleptique (88)



 République Française

 Ministère de la Santé

 et des Solidarités

 Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Narcolepsie

Narcolepsy

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

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

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

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

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, rargements 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 (régulation 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

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 :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :
3. Centre hospitalier assurant le suivi :

Nom du médecin :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :
4. Médecin traitant

Nom :

Téléphone :

Adresse :

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 : Téléphone :
2. Nom : Téléphone :
3. Nom : Téléphone :

Appuyez sur **Échap** pour quitter le mode plein écran.

1- La maladie (Disease)

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

☐ **Épisodes 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) : ... / ... / ...

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



 République 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 Valgruge

 Tél. : 04 75 96 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).

Décembre 2016 - Design : www.agpro.fr

BIBLIOGRAPHIE

1. Lesage M, Fagnère C, Buxeraud J. Prise en charge de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Actual Pharm. 1 déc 2016;55(561):47-51.
2. Les cycles du sommeil [SVT-AP] [Internet]. Le blog d'Initiatives. 2012 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://blog.initiatives.fr/les-cycles-du-sommeil-svt-ap-10342>
3. Sommeil [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
4. Billiard M, Guilleminault C. Le sommeil normal et pathologique: troubles du sommeil et de l'éveil. Paris: Masson; 1994.
5. Xavier. Phase de sommeil paradoxal REM [Internet]. Sommeil. [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sommeil.org/comprendre-le-sommeil/les-cycles-du-sommeil/sommeil-paradoxal/>
6. Sommeil paradoxal [Internet]. [cité 28 août 2018]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/revprat_96/paradoxal.php
7. La Physiologie du sommeil_Gavaret [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/2_2_gavaret_sommeil_texte.pdf
8. Fuseau de sommeil. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fuseau_de_sommeil&oldid=144081750
9. Sommeil à ondes lentes [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/revprat_96/ondes.php
10. TOUT SAVOIR SUR LE SOMMEIL [Internet]. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>
11. Eveil [Internet]. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/revprat_96/eveil.php
12. Capsule outil : Régulation du sommeil et rythmes circadiens : un modèle à deux processus [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_bleu24.html
13. Physiologie du sommeil : applications à la médecine du travail - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3675726/>

14. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_m/a_11_m_hor/a_11_m_hor.html
15. Valatx Jean-Louis. La physiologie du sommeil [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/physio.php>
16. Léger D. Troubles du sommeil. Rueil-Malmaison [France: Doin; 2001].
17. Billiard, M. Somnolence diurne excessive. Rev Prat. 2007;57:10.
18. Les examens du sommeil [Internet]. Réseau Morphée. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <http://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/comment-explorer-le-sommeil>
19. sfrms_recoR2bis.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/sfrms_recoR2bis.pdf
20. Passouant P. La narcolepsie du temps de Gelineau. Hist Sci Nat. 1981;2:1–7.
21. Netgen. Narcolepsie : le point actuel [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 24 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-99/32070>
22. Ravel J-M, Mignot EJM. Narcolepsie : une maladie auto-immune affectant un peptide de l'éveil liée à un mimétisme moléculaire avec des épitopes du virus de la grippe. Biol Aujourd'hui. 2019;213(3-4):87-108.
23. Lecea L de, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci. 6 janv 1998;95(1):322-7.
24. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. Cell. févr 1998;92(4):573-85.
25. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. J Neurosci. 1 déc 1998;18(23):9996-10015.
26. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. 1999;15.
27. Lin J-S, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, et al. An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin-/- mice and patients. Neurobiol Dis. avr 2008;30(1):74-83.
28. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. Ann Neurol [Internet]. 2001 [cité 24 août 2018];50. Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002/ana.1130>

29. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primer*. déc 2017;3(1):16100.
30. Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM. 011 Narcolepsie avec cataplexie v02 [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=W7Z3jqL251o>
31. Hypersomnies et narcolepsie [Internet]. Inserm. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypersomnies-et-narcolepsie>
32. Eiki I, Yuichi I. [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. 1 juin 2015;73(6):916-23.
33. Norm M-Z, in. Liste officielle [Internet]. Fondation Sommeil - Troubles du sommeil. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://fondationsommeil.com/troubles-du-sommeil/troubles-du-sommeil-frequents/quel-trouble-du-sommeil/>
34. Monaca C, Franco P, Philip P, Dauvilliers Y. Consensus. Narcolepsie de types 1 et 2. Quel bilan pour le diagnostic et le suivi? *Médecine Sommeil*. sept 2017;14(3):125-31.
35. La Narcolepsie [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/onen/narcolepsie/sommaire.php>
36. Sacks O. L'Odeur du si bémol. L'univers des hallucinations. Seuil. 2014.
37. Diagnostic narcolepsie et troubles du sommeil. [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.je-dors-trop.com/diagnostic.asp#1>
38. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. *Tissue Antigens*. 1984;24(5):316-9.
39. Billiard, M., Seignalet, J. Extraordinary association between HLA-DR2 and narcolepsy. *Lancet*. 1985;1:226-7.
40. Mueller-Eckhardt, G., Meier-Ewert, K., Schendel, D.J., Reinecker, F.B., Multhoff, G., Mueller-Eckhardt, C. HLA and narcolepsy in a German population. *Tissue Antigens*. 1986;28:443-54.
41. Montplaisir J, Poirier, G. HLA in narcolepsy in Canada. Springer-Verlag, New York. 1988;97-107.
42. Roth B, Nevsímalová S, Sonka K, Docekal P, Schulz H, Geisler P, et al. A study of the occurrence of HLA DR2 in 124 narcoleptics: clinical aspects. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr Zurich Switz* 1985. 1988;139(4):41-51.
43. Guilleminault, C., Holloman, J., Grumet, C., Kilduff, T., McDevitt, H.O., Dement, W.C., et al. HLA-DR2 and the narcolepsy syndrome : the Stanford experience. in : Y Honda, T Juji (Eds), *HLA in narcolepsy*, New York. 1988;

44. Faraco J, Mignot E. Immunological and Genetic Aspects of Narcolepsy. *Sleep Med Res.* 31 août 2011;2(2):39-47.
45. Hong S-C, Lin L, Lo B, Jeong J-H, Shin Y-K, Kim S-Y, et al. DQB1*0301 and DQB1*0601 Modulate Narcolepsy Susceptibility in Koreans. *Hum Immunol.* 1 janv 2007;68(1):59-68.
46. Han F, Lin L, Li J, Aran A, Dong SX, An P, et al. Presentations of Primary Hypersomnia in Chinese Children. *Sleep.* 1 mai 2011;34(5):627-32.
47. Kadotani H, Faraco J, Mignot E. Genetic Studies in the Sleep Disorder Narcolepsy. *Genome Res.* 5 janv 1998;8(5):427-34.
48. Ellis MC, Hetisimer AH, Ruddy DA, Hansen SL, Kronmal GS, McClelland E, et al. HLA class II haplotype and sequence analysis support a role for DQ in narcolepsy. *Immunogenetics.* 1 sept 1997;46(5):410-7.
49. La narcolepsie [Internet]. Réseau Morphée. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <http://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/insomnies-apnees/lhypersomnie/la-narcolepsie>
50. Foutz AS, Mitler MM, Cavalli-Sforza LL, Dement WC. Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep.* 1979;1(4):413-21.
51. Baker TL, Foutz AS, McNerney V, Mitler MM, Dement WC. Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. *Exp Neurol.* mars 1982;75(3):729-42.
52. Jacob L, Dauvilliers Y. La narcolepsie avec cataplexie : une maladie auto-immune ? *médecine/sciences.* déc 2014;30(12):1136-43.
53. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *The Lancet.* janv 2000;355(9197):39-40.
54. Monaca et al. - 2017 - Consensus. Narcolepsie de types 1 et 2. Quel bilan.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.anc-narcolepsie.com/wp-content/uploads/2018/02/med-sommeil-hypersomnolence-consensus-1.pdf>
55. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy. *Sleep.* 1 août 2009;32(8):993-8.
56. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest.* 1 mars 2010;120(3):713-9.
57. Parcourez nos protéines Tribbles Homolog 2 (Drosophila) [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.anticorps-enligne.fr/abstract/Tribbles+Homolog+2+\(Drosophila\)+\(TRIB2\)+Protein/](https://www.anticorps-enligne.fr/abstract/Tribbles+Homolog+2+(Drosophila)+(TRIB2)+Protein/)
58. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated Anti-Streptococcal Antibodies in Patients with Recent Narcolepsy Onset. *Sleep.* 1 août 2009;32(8):979-83.

59. Toyoda H, Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, Honda M. Anti-Tribbles Homolog 2 Autoantibodies in Japanese Patients with Narcolepsy. *Sleep*. 1 juill 2010;33(7):875-8.
60. Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, et al. Anti-Tribbles Homolog 2 (TRIB2) Autoantibodies in Narcolepsy are Associated with Recent Onset of Cataplexy. *Sleep*. 1 juill 2010;33(7):869-74.
61. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L, et al. Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep*. 1 nov 2010;33(11):1428-30.
62. Lind A, Ramelius A, Olsson T, Arnheim-Dahlström L, Lamb F, Khademi M, et al. A/H1N1 antibodies and TRIB2 autoantibodies in narcolepsy patients diagnosed in conjunction with the Pandemrix vaccination campaign in Sweden 2009–2010. *J Autoimmun*. 1 mai 2014;50:99-106.
63. Han F, Faraco J, Dong XS, Ollila HM, Lin L, Li J, et al. Genome Wide Analysis of Narcolepsy in China Implicates Novel Immune Loci and Reveals Changes in Association Prior to Versus After the 2009 H1N1 Influenza Pandemic. *PLOS Genet*. 31 oct 2013;9(10):e1003880.
64. Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, et al. Report of a Case of Immunosuppression with Prednisone in an 8-Year-Old Boy with an Acute Onset of Hypocretin-deficiency Narcolepsy. *Sleep*. 1 oct 2003;26(7):809-10.
65. Billiard M., Laaberki MF, Reygrobellet, C., Seignalet, J., Brissaud, L., Besset, A. Elevated antibodies to streptococcal antigens in narcoleptic subjects. 1989;
66. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature*. oct 2018;562(7725):63-8.
67. Bernard-Valnet R. Etude des processus auto-immuns dans la narcolepsie avec cataplexie [Internet] [phd]. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2015 [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/3016/>
68. Narcolepsie-FRfrPub3637v01.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Narcolepsie-FRfrPub3637v01.pdf>
69. Billiard M. Dysfonctionnement hypocrétergique et troubles du sommeil. 2011;10.
70. Les cobayes de la guerre du Golfe. *Le Monde.fr* [Internet]. 18 déc 2005 [cité 4 mars 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2005/12/18/les-cobayes-de-la-guerre-du-golfe_722462_3224.html
71. modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_fr.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_fr.pdf
72. VIDAL - MODIODAL 100 mg cp - Synthèse [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/modiodal-11108.htm>

73. VIDAL - MODIODAL 100 mg cp - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/modiodal-11108-pharmacocinetique.htm>
74. VIDAL - RITALINE 10 mg cp séc - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ritaline-14546-pharmacodynamie.htm>
75. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - La formation réticulée [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain5_5b.html
76. VIDAL - RITALINE 10 mg cp séc - Pharmacocinétique [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ritaline-14546-pharmacocinetique.htm>
77. Dauvilliers DY, Arnulf DI, Lecendreux DM, Franco DP. CENTRE NATIONAL DE REFERENCE NARCOLEPSIE ET HYPERSOMNIE. 2010.
78. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 1 nov 2013;12(11):1068-75.
79. Narcolepsie : WAKIX comprimé pelliculé (pitolisant) désormais disponible en ville - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/actualites/details/23223-narcolepsie_wakix_comprime_pellicule_pitolisant_desormais_disponible_en_ville.html
80. WAKIX 18 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/wakix_18_mg_cp_pellic-168624-pharmacodynamie.html
81. Laboratoires UCB. XYREM Toutes les réponses à vos questions. nov 2015;16.
82. XYREM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.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>
83. Thannickal TC, John J, Shan L, Swaab DF, Wu M-F, Ramanathan L, et al. Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy. *Sci Transl Med* [Internet]. 27 juin 2018 [cité 22 sept 2020];10(447). Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/10/447/eaao4953>
84. Narcolepsie : un nouveau médicament pour lutter contre la somnolence [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur:

<https://presse.inserm.fr/narcolepsie-un-nouveau-medicament-pour-lutter-contre-la-somnolence/34344/>

85. Dauvilliers Y, Shapiro CM, Mayer G, Corser BC, Emsellem HA, Plazzi G, et al. Étude randomisée, contrôlée testant le solriamfétol vs placebo dans la somnolence diurne excessive des narcolepsies de type 1 et 2. Wwem-Premiumcomdatarevues17694493v17i1S1769449319305096 [Internet]. 3 mars 2020 [cité 22 sept 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1353522/resultatrecherche/2>
86. Pepin J-L, Schwab R, Shapiro CM, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N, et al. Étude à long terme du solriamfétol pour la somnolence diurne excessive causée par la narcolepsie ou le syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Wwem-Premiumcomdatarevues17694493v17i1S1769449319305187 [Internet]. 3 mars 2020 [cité 22 sept 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1353533/resultatrecherche/1>
87. Epworth.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: https://reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/dlm_uploads/2016/11/Epworth.pdf
88. Carte de soins et d'urgence [Internet]. studylibfr.com. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/2894047/carte-de-soins-et-d-urgence>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : HAELEWYN
Prénom : Marie

Titre de la thèse : **La Narcolepsie ou Maladie de GELINEAU :
Physiopathologie, impact et prise en charge**

Mots-clés : Narcolepsie, Gélinau, maladie du sommeil, sommeil paradoxal, hypocretine, hypersomnie, cataplexie

Résumé : Le sommeil est indispensable à la vie. Composé de différents stades dont le sommeil paradoxal, de nombreux facteurs peuvent l'influencer. Généralement environnementaux, ces facteurs perturbants peuvent aussi être l'hygiène de vie ou des facteurs biologiques. Décrite pour la 1^{ère} fois en 1877, la narcolepsie est une maladie rare du sommeil paradoxal. Elle entraîne différents symptômes avec notamment une somnolence diurne excessive accompagnée chez certaines personnes de cataplexie, d'hallucinations ou encore de paralysie du sommeil. Son origine est encore inconnue mais la principale hypothèse présente la narcolepsie comme maladie auto-immune entraînant une dysfonction des neurones à hypocretines. On traite les symptômes de cette maladie par des stimulants associés ou non à des antidépresseurs. Mais de nouveaux traitements sont sur le point de voir le jour.

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur des Universités et praticien hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : BERTIN Benjamin, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : DETANT François, docteur en pharmacie à la Pharmacie du Littoral, Calais