



HAL
open science

Pharmacologie du Modafinil et revue bibliographique

Patricia Torregrossa

► **To cite this version:**

Patricia Torregrossa. Pharmacologie du Modafinil et revue bibliographique. Sciences pharmaceutiques. 1996. dumas-01817632

HAL Id: dumas-01817632

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01817632>

Submitted on 18 Jun 2018

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D 115 017898 3

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE

DE GRENOBLE

Domaine de la Merci, La Tronche

ANNEE 1996

N° D'ORDRE : *7017*

**PHARMACOLOGIE DU MODAFINIL
ET
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

THESE

présentée à l'Université Joseph FOURIER, GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Patricia TORREGROSSA

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 10 juin 1996 devant :

Monsieur Pierre DEMENGE, Professeur, Président du Jury
Monsieur Michel MALLARET, Praticien hospitalier
Madame Dominique CONQ-EONO, Pharmacien



UNIVERSITE Joseph FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE
DE GRENOBLE
Domaine de la Merci, La Tronche

ANNEE 1996

N° D'ORDRE :

PHARMACOLOGIE DU MODAFINIL
ET
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE

présentée à l'Université Joseph FOURIER, GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

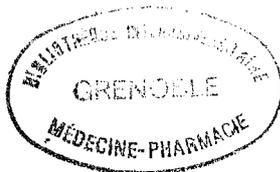
Par

Patricia TORREGROSSA

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 10 juin 1996 devant :

Monsieur Pierre DEMENGE,	Professeur, Président du Jury
Monsieur Michel MALLARET,	Praticien hospitalier
Madame Dominique CONQ-EONO,	Pharmacien



Je dédie cette thèse,

A mes parents, qui m'ont soutenu tout au long de mes études,

A ma soeur Isabelle, à Christian, Maxime et Lucie,

A Philippe.

J'exprime mes vifs remerciements,

A Monsieur le Professeur Pierre DEMENGE, qui a su, au cours de son enseignement universitaire nous faire partager avec enthousiasme, son vif intérêt pour la pharmacologie. Je le remercie de nous accorder l'honneur de présider le jury.

A Monsieur Michel MALLARET, praticien hospitalier, qui m'a suggéré le sujet et guidé dans l'élaboration de cette thèse avec beaucoup de patience et de disponibilité. Je garde un excellent souvenir du stage passé dans le service de pharmacovigilance et je lui témoigne ici, mon amicale reconnaissance.

A Madame Dominique CONQ-EONO, pharmacien, qui a accepté avec gentillesse de faire partie du jury et que je remercie sincèrement pour ses conseils.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
---------------------	----------

LA PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL	8
----------------------------------	----------

1. ORGANISATION DU SOMMEIL	8
2. RYTHME	9
3. LE STADE D'EVEIL	9
4. LES STADES DU SOMMEIL	10
4-1 Les stades du sommeil lent	10
4-1-1 Stade 1 ou stade d'endormissement	10
4-1-2 Stade 2 ou stade du sommeil lent léger	11
4-1-3 Stades 3 et 4 ou sommeil lent profond	12
4-2 Le sommeil paradoxal ou stade 5	13
REMARQUE	14

ASPECT PHARMACOLOGIQUE DU SOMMEIL	15
------------------------------------------	-----------

1. L'ACETYLCHOLINE	15
2. LA SEROTONINE	15
3. LA NORADRENALINE	16
4. LA DOPAMINE	17

LES TROUBLES DU SOMMEIL	18
--------------------------------	-----------

1. LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE	18
1-1 L'histoire	18
1-2 Epidémiologie de la maladie	19

1-3 Evolution de la maladie	20
1-4 Diagnostic de la maladie	20
1-5 Les signes cliniques	21
1-5-1 La somnolence diurne	21
1-5-2 L'attaque de cataplexie	21
1-5-3 L'hallucination hypnagogique (à l'endormissement) ou l'hallucination hypnopompique (au réveil)	22
1-5-4 La paralysie du sommeil	22
1-6 L'enregistrement du sommeil	23
1-6-1 Protocole	23
1-6-2 Objectifs	23
1-6-2-1 Enregistrement du sommeil de la nuit (de 22h à 7h)	23
1-6-2-2 Détermination du temps de latence à l'endormissement le jour par le test itératif d'endormissement.	23
1-6-3 Conclusion	25
1-7 Le typage HLA	25
2. L'HYPERSOMNIE IDIOPATHIQUE	26
3. LE SYNDROME DE KLEINE-LEVIN	27
4. L'HYPERSOMNIE POST-TRAUMATIQUE	28
<u>CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DU MODAFINIL</u>	29
1. DENOMINATION	29
2. FORMULE DEVELOPPEE DU MODAFINIL	30
3. CARACTERES	30
<u>LES INDICATIONS DU MODAFINIL</u>	31
1. ETUDES REALISEES SUR DES SUJETS SAINS	31
1-1 Effets sur le comportement matinal	31
1-2 Effets sur la privation de sommeil	32
1-3 Effets électroencéphalographiques du modafinil	32
2. ETUDES REALISEES SUR DES PATIENTS SOUFFRANT DE NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE	34
2-1 Les sujets participant à l'étude	34
2-2 Conditions d'administration	35
	2

2-3 Mode d'évaluation	35
2-3-1 Evaluation subjective	35
2-3-2 Evaluation objective	36
2-3-2-1 Le test de maintien de l'éveil	36
2-3-2-2 Les paramètres physiques	36
2-4 Changements observés suite à l'administration du modafinil	36
2-5 Absence d'action du modafinil sur différents paramètres	37
2-6 Conclusion	37
3. ETUDES REALISEES SUR DES SUJETS SOUFFRANT D'UNE HYPERSOMNIE IDIOPATHIQUE	38
3-1 Les sujets	38
3-2 Protocole	38
3-3 Mode d'évaluation	38
3-4 Résultats	39
3-5 Conclusion	39
<u>LES EFFETS INDESIRABLES DU MODAFINIL</u>	40
1. CHEZ L'ANIMAL	40
1-1 Evaluation chez un primate de l'innocuité du modafinil	40
1-1-1 Etude des principaux paramètres végétatifs	40
1-1-2-1 Appréciation de l'influence du modafinil sur les relations sociales des primates	41
1-1-2-2 Recherche chez le Macaque Rhésus de phénomènes de toxicité comportementale induits par le modafinil	41
1-2 Evaluation chez les rongeurs de l'innocuité du modafinil	42
1-3 Effets du modafinil sur les paramètres cardiovasculaires	42
1-4 Effets du modafinil sur le comportement alimentaire	43
2. CHEZ L'HOMME	45
2-1 Effets indésirables en relation avec l'activité pharmacodynamique centrale	45
2-1-1 Effets sympathomimétiques périphériques du modafinil	46
2-1-1-1 Etude numéro 1 :	46
2-1-1-2 Etude numéro 2 :	46
2-1-1-3 Conclusion	47
2-2 Effets indésirables sans rapport avec l'activité pharmacodynamique centrale du modafinil.	47
2-3 Evolution des effets indésirables	48
	3

2-4 Effets du modafinil sur les paramètres biologiques	48
<u>ETUDE DE TOXICOLOGIE DU MODAFINIL</u>	49
1. TOXICITE AIGUE	49
2. TOXICITE SUBAIGUE CHEZ LE RAT (12 SEMAINES)	50
3. TOXICITE SUBAIGUE CHEZ LE CHIEN BEAGLE (12 SEMAINES)	50
4. TOXICITE CHRONIQUE CHEZ LE RAT (52 SEMAINES)	51
5. TOXICITE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN BEAGLE (52 SEMAINES)	52
<u>PHARMACOCINETIQUE DU MODAFINIL</u>	53
1. ADMINISTRATION ORALE DU MODAFINIL EN PRISE UNIQUE	53
1-1 Chez le sujet sain	53
1-1-1 Absorption	53
1-1-2 Distribution	54
1-1-3 Métabolisation	54
1-1-4 Elimination	55
1-1-5 Effet de la prise alimentaire	56
1-2 Cas de l'insuffisant rénal	56
2. ADMINISTRATION ORALE DU MODAFINIL EN PRISES REPETEES	57
2-1 Chez le sujet sain	57
2-2 Chez l'insuffisant hépatique	58
<u>LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DU MODAFINIL</u>	59
1. TAUX DE FIXATION AUX PROTEINES	59
1-1 Action avec les anti-dépresseurs imipraminiques	59
1-2 Action avec les neuroleptiques	60
1-3 Action avec la warfarine	60
1-4 Action avec l'éthanol	60
2. EVALUATION DU POTENTIEL INDUCTEUR ENZYMATIQUE CHEZ L'HOMME.	61
3. CONSEQUENCE D'UN POTENTIEL INDUCTEUR ENZYMATIQUE	61

1. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LE SYSTEME ADRENERGIQUE	64
1-1 Arguments en défaveur de l'implication des neurotransmetteurs noradrénergiques	64
1-2 Arguments en faveur de l'implication de la noradrénaline	65
2. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LES RECEPTEURS A₁ ADRENERGIQUES	67
2-1 Arguments en faveur de l'implication des récepteurs α_1 adrénergiques centraux	67
2-2 Arguments en défaveur de l'implication des récepteurs α_1 adrénergiques centraux	69
3. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LES RECEPTEURS A₂ ADRENERGIQUES	70
3-1 Arguments en faveur de l'implication des récepteurs α_2 adrénergiques	70
4. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LES RECEPTEURS B ADRENERGIQUES	72
4-1 Arguments en faveur de l'implication des récepteurs β adrénergiques	72
4-2 Arguments en défaveur de l'implication des récepteurs β adrénergiques	72
5. INTERFERENCE DU MODAFINIL AVEC LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE	73
5-1 Arguments en faveur de l'implication du système dopaminergique	73
5-2 Arguments en défaveur de l'implication du système dopaminergique	74
6. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LES MECANISMES SEROTONINERGIQUES	76
6-1 Observations en faveur de l'implication de la sérotonine	76
6-2 Observations en défaveur de l'implication de la sérotonine	79
7. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LES MECANISMES CHOLINERGIQUES	80
7-1 Arguments en défaveur de l'implication des mécanismes cholinergiques	80
8. INTERACTION DU MODAFINIL AVEC LES ACIDES AMINES EXCITATEURS	81
8-1 Observations en faveur de l'implication du glutamate	81
8-2 Observations en défaveur de l'implication des acides aminés excitateurs	81
9. INTERFERENCE DU MODAFINIL AVEC LES ACIDES AMINES INHIBITEURS	82
9-1 Observation en faveur de l'implication de la glycine	82
9-2 Observations en faveur de l'implication du GABA	82
9-3 Observation en défaveur de l'implication du GABA	83
10. ACTIONS MEMBRANAIRES DU MODAFINIL ET DE CES DEUX METABOLITES	84

ETUDE DU POTENTIEL DE PHARMACODEPENDANCE ET DE TOLERANCE DU MODAFINIL

86**1. CHEZ L'ANIMAL****86**

1-1 Potentiel de dépendance psychique	86
1-1-1 Etude de discrimination chez le rat	86
1-1-2 Etude d'auto-administration chez le singe	87
1-1-3 Conclusion	87
1-2 Potentiel de dépendance physique	88
1-3 Potentiel de tolérance	89
2. CHEZ L'HOMME	91
2-1 Potentiel de dépendance psychique	91
2-2 Potentiel de dépendance physique	93
<u>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU MODAFINIL</u>	94
<u>LE PHARMACIEN FACE A L'ADULTE INSOMNIAQUE</u>	96
<u>CONCLUSION</u>	99
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	101

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La narcolepsie-cataplexie est une maladie du sommeil qui reste encore peu connue bien que les conséquences sur le plan social soient importantes.

Pendant longtemps le seul traitement de la narcolepsie s'est fait à l'aide de nooanaleptiques tels que les dérivés amphétaminiques associés aux antidépresseurs pour maîtriser les attaques de cataplexie. Cependant, face aux résultats pas toujours convaincants et aux effets indésirables notoires des dérivés amphétaminiques, la recherche s'est développée en Europe, et plus spécialement en France.

L'adrafnil (Olmifon[®]) est un agoniste central α_1 adrénergique qui est utilisé depuis 1985 en gériatrie afin de traiter les troubles de la vigilance.

Le modafinil (Modiodal[®]) est un métabolite de l'adrafnil. Possédant un effet éveillant supérieur, il a été testé sur des populations souffrant d'hypersomnie idiopathique ou de narcolepsie. Les résultats des études cliniques, ainsi que nous le verrons dans cette étude, semblent porteurs d'espoir. Depuis 1994 il est commercialisé en France pour les deux indications pré-citées.

Dans cette étude, nous définirons les hypersomnies puis nous étudierons la pharmacologie du modafinil en nous intéressant particulièrement aux différentes hypothèses de son mécanisme d'action. Nous essaierons d'évaluer un éventuel potentiel de pharmacodépendance et de tolérance du modafinil. Nous verrons en dernier lieu, le mode de prescription et de délivrance du modafinil.

**LA PHYSIOLOGIE
DU SOMMEIL**

LA PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

Avant de commencer ce chapitre, intéressons nous à définir le sommeil. Le petit Robert donne la définition suivante:

Etat physiologique normal et périodique caractérisé essentiellement par la suspension de la conscience, la résolution musculaire, le ralentissement de la circulation, de la respiration, et par l'activité onirique.

L' état de veille et de sommeil sont classés selon trois techniques qui enregistrent l' activité électroencéphalographique (EEG), l' activité électrique engendrée par des mouvements oculaires (EOG) et l'activité électrique des muscles du menton (EMG).

Il existe 5 stades du sommeil :

- 4 stades (stades 1, 2, 3, 4) de sommeil lent, ou sommeil ordinaire
- 1 stade (stade 5) de sommeil paradoxal, appelé stade REM (rapid eyes movement) par les anglo-saxons (Besset, 1985).

1. Organisation du sommeil

Une période de sommeil lent et une période de sommeil paradoxal composent un cycle. La nuit comporte environ 5 cycles.

Le sujet s'endort toujours en sommeil ordinaire.

Au début de la nuit, c'est le sommeil lent (SL) profond (stades 3 et 4) qui prédomine, alors qu'en fin de nuit c'est le sommeil paradoxal (SP) qui est le plus important.

2. Rythme

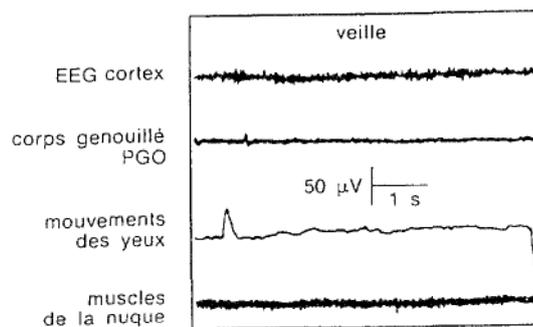
Les états de veille et de sommeil s'organisent selon des rythmes dont le plus connu est le rythme circadien ; il a une périodicité de 24 h.

Avant de détailler les différents stades du sommeil, rappelons les caractéristiques de la phase d'éveil.

3. Le stade d'éveil

Durant cette période, il est observé :

- un rythme α sur l'EEG,
- des mouvements oculaires nombreux,
- un tonus musculaire fort



— Comparaison polygraphique entre état de veille, de sommeil lent et de sommeil paradoxal (d'après Jouvet, M. (1974), *la Recherche*, 46, 515-527).

Figure 1

4. Les stades du sommeil

4-1 Les stades du sommeil lent

Durant ce type de sommeil, le tonus musculaire est diminué, les réflexes tendineux sont présents mais faibles. Les globes oculaires sont immobiles ou animés de mouvements lents et les pupilles sont en myosis.

Les rythmes cardiaques et respiratoires sont plus faibles et les sécrétions gastriques diminuées.

4-1-1 Stade 1 ou stade d'endormissement

Il représente 2 à 5 % de la durée totale de sommeil.

Il est caractérisé par une perte progressive du rythme α .

Le mouvement oculaire est pendulaire.

Le tonus musculaire est généralement faible

Des stimuli extérieurs, même de faibles intensités, entraînent généralement un éveil comportemental immédiat.

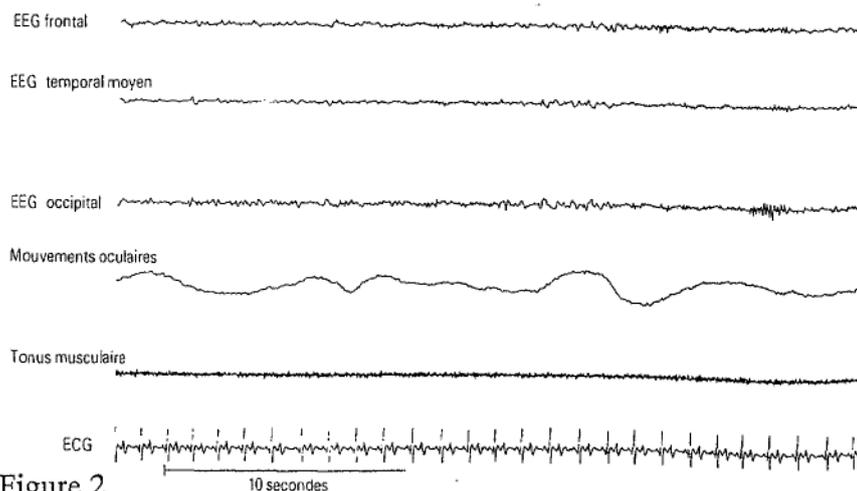


Figure 2
Stade 1 chez un sujet normal. L'alpha a presque complètement disparu sur l'EEG occipital et on remarque des ondes lentes sur les trois dérivations EEG (trois premières lignes). Les mouvements oculaires rapides ont disparu et on note des mouvements oculaires lents (ligne 4).

4-1-2 Stade 2 ou stade du sommeil lent léger

Ce stade représente 50 % de la durée totale de sommeil.

Il est caractérisé par la disparition totale des ondes α , la présence de rythmes lents de faibles amplitudes et surtout par l'apparition du stigmatisme fondamental de l'état de sommeil : le fuseau ou "spindle". Ce fuseau apparaît de façon régulière et par complexes d'assez courtes durées.

Il y a également la présence d'un phénomène épisodique : le complexe K, grande onde lente biphasique. Ce complexe peut survenir spontanément ou à la suite d'un stimulus extérieur qui, dans ce cas, le ferait interpréter comme un mécanisme d'éveil.

L'hypotonie musculaire est modérée et l'éveil peut être obtenu facilement.

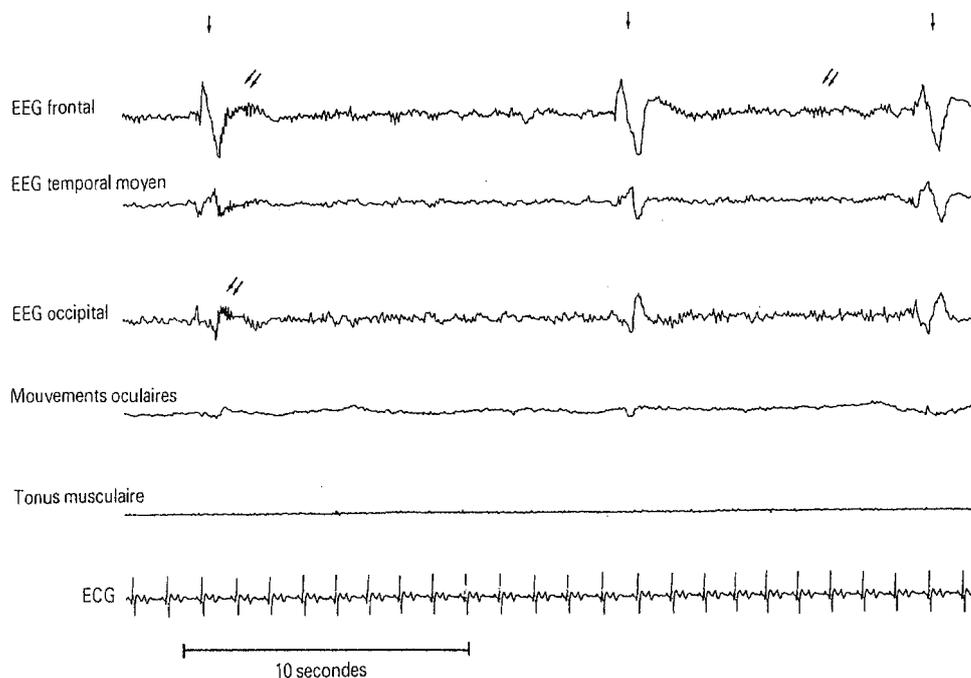


Figure 3 Stade 2, comportant des potentiels K (flèches) et des fuseaux (doubles flèches). Il n'y a pas de mouvements oculaires et le tonus musculaire est plus faible que dans l'éveil.

4-1-3 Stades 3 et 4 ou sommeil lent profond

Ils représentent 20 à 25 % de la durée totale de sommeil chez l'adulte jeune (leur proportion décroît avec l'âge).

Sur l'EEG, on observe une activité delta qui est discontinue au stade 3 et continue au stade 4.

L'hypotonie est plus importante et l'éveil se fait moins facilement qu'au stade 1 et 2.

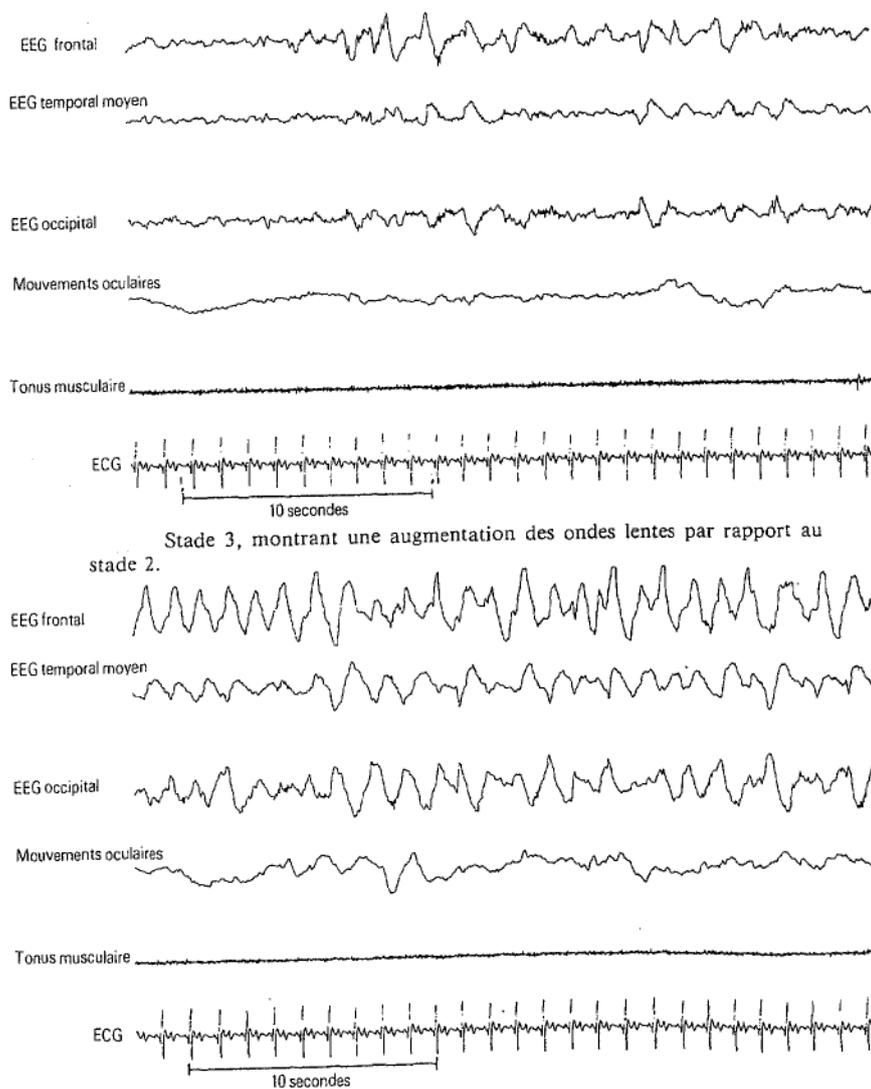


Figure 4. Stade 4, dans lequel les ondes lentes atteignent leur amplitude la plus grande. Ces ondes sont aussi plus amples sur la partie antérieure du scalp (ligne 1) que sur la partie postérieure (ligne 3). Les ondes visibles sur la ligne 4 ne représentent pas des mouvements oculaires, mais des ondes lentes de l'EEG qui sont aussi captées par les électrodes placées à l'angle externe des yeux.

4-2 Le sommeil paradoxal ou stade 5

Il représente 20 à 25 % de la durée totale de sommeil. Cependant, cette durée est variable selon l'âge car elle augmente très fortement chez le nouveau-né.

Durant ce stade le tonus musculaire est totalement aboli, à l'exception de brèves décharges musculaires ou twitches affectant les muscles du visage et des extrémités.

Les globes oculaires sont animés de mouvements rapides.

Les réflexes tendineux sont inexistantes.

Les pupilles sont en myosis (mais peuvent passer rapidement en stade de mydriase).

Le pénis est en érection.

Les rythmes cardiaques et respiratoires sont irréguliers.

A l'EEG, on observe un tracé désynchronisé, rapide et de faible amplitude (Billard, 1990).

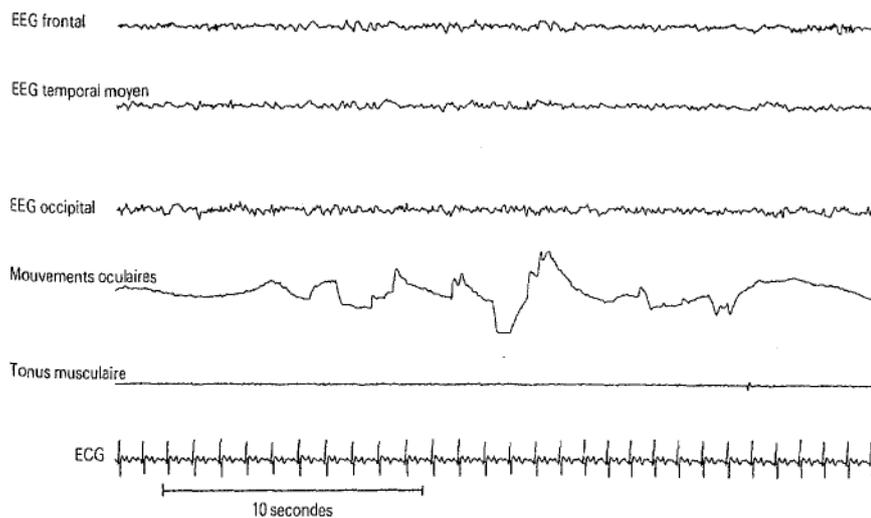


Figure 5 Stade paradoxal, caractérisé par l'absence des grapho-éléments du sommeil orthodoxe sur l'EEG, ainsi que par des mouvements oculaires rapides superposés à des mouvements oculaires lents et par l'abolition du tonus musculaire.

Remarque

La classification en 5 stades de sommeil n'est pas tout à fait exacte car la frontière entre les différents stades est nuancée : en effet, il existe des stades de liaisons, appelés également "stades intermédiaires".

**ASPECT PHARMACOLOGIQUE
DU SOMMEIL**

ASPECT PHARMACOLOGIQUE DU SOMMEIL

Les neurotransmetteurs théoriquement impliqués dans le phénomène du sommeil sont l'acétylcholine, la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (Gaillard, 1990).

1. L'acétylcholine

La synthèse de l'acétylcholine se fait dans les neurones, à partir de l'acétyl Co A et de la choline.

L'acétylcholine esterase inhibe l'action de l'acétylcholine.

La physostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholine esterase entraîne une accumulation d'acétylcholine et produit chez le rat un état d'éveil intense accompagné d'agitation.

A l'inverse, les anti-cholinergiques diminuent l'éveil et retardent l'apparition du stade paradoxal

2. La sérotonine

Dans les neurones sérotoninergiques, le tryptophane, acide aminé essentiel, est hydroxylé en 5 hydroxytryptophane. Dans les neurones non sérotoninergiques, le 5-HTP est décarboxylé. On obtient la sérotonine qui est elle-même métabolisée en mélatonine (hormone qui joue un rôle dans les rythmes circadiens).

Un inhibiteur de la synthèse de la sérotonine, la pCPA provoque une insomnie chez l'animal.

Certains agonistes des récepteurs sérotoninergiques ainsi que les antidépresseurs augmentent aussi l'éveil.

Des expériences faites sur le chat ont laissé supposer que la sérotonine est nécessaire, pendant l'éveil, à la synthèse d'un ou plusieurs facteurs hypnogènes (qui pourraient être des peptides) dont l'accumulation préparerait le sommeil

3. La noradrénaline

Dans le tronc cérébral, les neurones noradrénergiques (NA) sont groupés en plusieurs noyaux. Ils envoient des projections qui diffusent dans l'ensemble de l'encéphale. Il existe deux faisceaux principaux :

-un faisceau NA dorsal qui provient du locus cœruleus et qui projette surtout sur le cortex.

-un faisceau NA ventral dont les neurones d'origine sont répartis en plusieurs noyaux plus petits dans le tronc cérébral au niveau pontique et bulbaire, et qui innervent surtout l'hypothalamus.

La NA active quatre types de récepteurs : α_1 , α_2 , β_1 , β_2 .

De nombreuses molécules agissent à la fois sur les récepteurs α_1 et α_2 mais dans des proportions variables.

Le blocage des récepteurs α_1 provoque une diminution du stade paradoxal.

Le blocage des récepteurs α_2 provoque une évolution inversement proportionnelle de l'éveil et du stade paradoxal en fonction de l'intensité du blocage. Certains agonistes α_2 adrénergiques (clonidine, p.aminoclonidine) n'ont pas d'action sur la cataplexie alors que d'autres (BHT-920, xylozine) l'augmentent sévèrement chez le chien.

Le blocage des récepteurs β_2 diminue le stade paradoxal et provoque la sédation.

4. La dopamine

La tyrosine, un acide aminé essentiel, est hydroxylé en lévodopa qui subit à son tour une décarboxylation. On obtient la dopamine qui, dans certains neurones dopaminergiques sera le neurotransmetteur, alors que dans d'autres, elle sera métabolisé en NA.

La dopamine peut être inactivée en deux métabolites : le DOPAC et le HVA qui se forment respectivement à l'intérieur des neurones et dans l'espace extracellulaire.

La lésion des systèmes dopaminergiques perturbe l'éveil, surtout sur le plan comportemental.

L'activité des neurones dopaminergiques est reflétée par la vitesse de renouvellement de la dopamine. Cette vitesse diminue en passant de l'état de veille à l'état de sommeil.

Chez l'animal, l'injection intra-cérébrale de dopamine augmente l'activité motrice.

A faibles doses, les agonistes des récepteurs à dopamine tels que l'apomorphine, stimulent essentiellement les récepteurs pré-synaptiques des neurones dopaminergiques. Cette stimulation produit une baisse de la libération du transmetteur et par conséquent, une baisse de l'activité dopaminergique. Dans ces conditions, le sommeil est facilité.

A fortes doses, il y a activation directe des récepteurs post-synaptiques qui reproduit les effets du transmetteur naturel et de ce fait, augmente l'activité dopaminergique. Dans ces conditions, il se produit une augmentation de l'éveil et une diminution de stade paradoxal.

LES TROUBLES DU SOMMEIL

LES TROUBLES DU SOMMEIL

En relation avec les indications du modafinil, nous nous intéresserons uniquement dans ce chapitre aux dyssomnies intrinsèques responsables d' hypersomnies. Elles sont au nombre de quatre dans la classification internationale des troubles du sommeil : la narcolepsie-cataplexie, l' hypersomnie récurrente, l' hypersomnie idiopathique et l' hypersomnie post-traumatique.

1. La narcolepsie-cataplexie

1-1 L'histoire

1877 : Wesphal, neurologue allemand publie l'observation d'un homme atteint d'accès du sommeil et d'épisodes d'inhibition motrice et du langage.

1880 : Gélinau, médecin français donne le nom de narcolepsie aux accès de sommeil et celui d'"astasia" aux chutes.

1916 : Henneberg donne le nom de cataplexie aux chutes.

1957 : Caractérisation de la maladie neurologique en décrivant la tétrade narcoleptique à savoir :

- accès du sommeil
- attaque de cataplexie
- hallucination hypnogogique
- paralysie du sommeil,

et découverte que les sujets narcoleptiques s'endorment directement en sommeil paradoxal et non en sommeil lent.

1973 : Honda découvre que tous les sujets atteints de narcolepsie-cataplexie ont les antigènes HLA-DR2 et DQ1 (Billard, 1994).

1-2 Epidémiologie de la maladie

Les estimations de prévalence obtenues au terme d'études utilisant des méthodologies très différentes donnent des chiffres allant de 2,5 à 6,7 pour 10000. La prévalence varie selon les populations : 1 cas sur 500 000 en Israël, 1 cas sur 600 au Japon, 1 cas sur 1 000 en Europe et 1 cas sur 10 000 aux États-Unis.

Les hommes sont plus largement atteints (70% des cas) que les femmes (30% des cas).

L'âge de début de la maladie est très variable ; de la première enfance à la cinquantaine, avec une prédominance entre 10 et 20 ans.

A noter cependant qu'un délai de 13 à 14 ans est très souvent observé entre le début des premiers symptômes et le diagnostic. Ce délai peut s'expliquer par le fait que la maladie n'est pas très connue des médecins et que les caractères particuliers des symptômes classent souvent ces malades comme psychiatriques chroniques ou hystériques (Billard, 1994)

1-3 Evolution de la maladie

La somnolence diurne peut s'aggraver, s'améliorer ou rester stable mais elle ne disparaît jamais complètement.

Si le sujet parvient à maîtriser ses émotions, les attaques de cataplexie ont souvent tendance à s'espacer voire à disparaître.

Les hallucinations hypnogogiques et les paralysies du sommeil, lorsqu'elles existent, ne sont présentes que pour un nombre limité d'années.

Les conséquences de la maladie sont multiples : risques accrus d'accidents de la circulation, vie socioprofessionnelle affectée, retard scolaire, baisse de la libido (Billard, 1994).

1-4 Diagnostic de la maladie

La principale difficulté du diagnostic de la narcolepsie est de ne pas la confondre à une organisation singulière d'un sommeil normal. En effet, beaucoup de sédentaires, d'obèses, s'endorment facilement après un repas, durant un jeu de carte, etc...

La caractéristique du narcoleptique est de s'endormir lors de circonstances plutôt inhabituelles telles que la position debout et avec une fréquence anormalement élevée dans la journée. Si les attaques de cataplexie sont associées, le diagnostic est quasi certain.

La narcolepsie doit être distinguée de la somnolence excessive dont les causes peuvent être l'obésité, l'infarctus, l'hypothyroïdie, l'usage excessif d'alcool, de barbituriques, le traumatisme cérébral, certaines tumeurs cérébrales, ou encore le syndrome d'apnée du sommeil (Billard, 1994)

1-5 Les signes cliniques

1-5-1 La somnolence diurne

Elle est quotidienne et se caractérise par des excès de sommeil irrésistibles. Elle survient souvent aux mêmes heures chez un même sujet. Elle peut survenir après un repas ou après des actes répétitifs mais également suite à des actions à même de soutenir la vigilance.

La durée des excès de sommeil est variable et il s'ensuit toujours une vigilance normale pour une ou plusieurs heures. Chez certains sujets, la somnolence est responsable d'automatismes : paroles totalement en dehors du contexte, rangement d'objets dans des endroits insolites....

1-5-2 L'attaque de cataplexie

Elle consiste en un brusque relâchement du tonus musculaire sous l'influence d'une émotion (fou rire, colère...) sans altération de la conscience.

L'attaque peut être partielle et n'affecter que certains muscles. Elle peut être globale si tous les muscles sont relâchés, ce qui entraîne la chute. L'atonie musculaire ne frappe pas les muscles respiratoires.

La durée est variable : d'une fraction de seconde à plusieurs minutes.

La fréquence varie selon les sujets : de quelques unes dans une vie à plusieurs par jour.

La somnolence diurne et l'attaque de cataplexie sont indispensables au diagnostic, contrairement à l'hallucination hypnagogique et à la paralysie du sommeil.

1-5-3 L'hallucination hypnagogique (à l'endormissement) ou l'hallucination hypnopompique (au réveil)

Elles sont d'ordre auditives, visuelles ou vestibulaires. Ces hallucinations sont si anxiogènes qu'elles entraînent une peur de l'endormissement. Ce symptôme coïncide avec un épisode de sommeil paradoxal qui se déclenche quelques minutes après le début du sommeil.

1-5-4 La paralysie du sommeil

C'est une incapacité à mobiliser les membres, la tête et à respirer avec une amplitude normale. Cette paralysie angoissante pour le sujet est souvent associée à l'hallucination hypnagogique.

Le sommeil est globalement fragmenté et agité. La fragmentation est liée à la somnolence diurne qui est d'autant plus marquée que le sommeil de nuit est plus mauvais.

L'ordre d'apparition des différents symptômes varie d'un individu à l'autre. Néanmoins, la somnolence anormale est le premier à apparaître, en association ou non avec des attaques de cataplexie.

Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique mais des examens complémentaires s'imposent afin de confirmer d'une part et d'apprécier la sévérité de l'handicap d'autre part. Des enregistrements polygraphiques ainsi que le typage HLA seront effectués (Billard, 1994).

1-6 L'enregistrement du sommeil

1-6-1 Protocole

Les électrodes sont placées sur le scalp, les globes oculaires, le menton.

1-6-2 Objectifs

1-6-2-1 Enregistrement du sommeil de la nuit (de 22h à 7h)

Appréciation de :

- l'endormissement rapide le soir en sommeil paradoxal ou en sommeil lent,
- des éveils nombreux,
- d'une instabilité du sommeil paradoxal,
- parfois d'une somniloquie (action de parler pendant le sommeil).

1-6-2-2 Détermination du temps de latence à l'endormissement le jour par le test itératif d'endormissement.

Le sujet doit se coucher cinq fois (toutes les deux heures) entre 10h et 18h avec pour consigne lorsque la lumière s'éteint, de se relaxer et de ne pas lutter contre le sommeil.

Si le sujet s'endort, l'enregistrement est poursuivi pendant quinze minutes

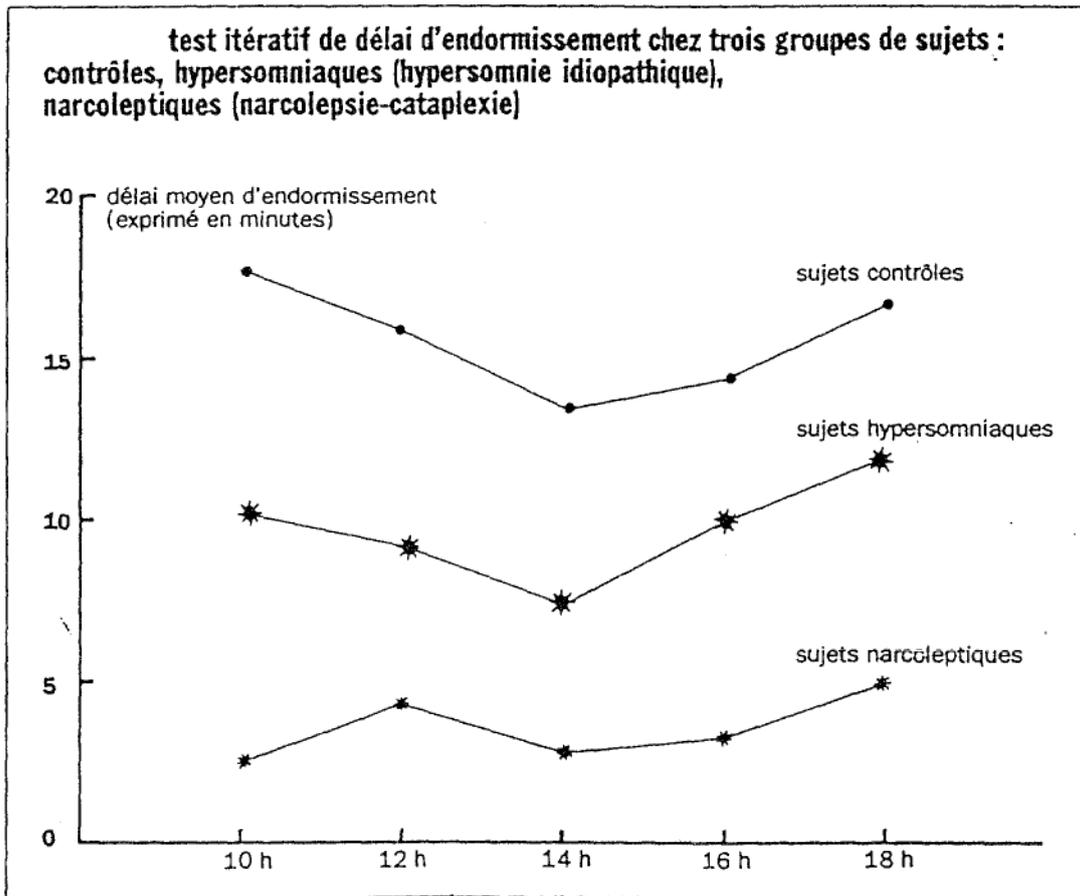


Figure 6 : d'après Billard M, 1990

1-6-3 Conclusion

Est considéré comme :

- anormalement somnolent, un sujet qui s'endort les cinq fois dans un délai moyen inférieur à cinq minutes.
- narcoleptique, un sujet qui s'endort directement en sommeil paradoxal à deux reprises (ou plus) sur les cinq tests.

Le signe le plus caractéristique de la maladie est l'endormissement en sommeil paradoxal (Billard, 1994).

1-7 Le typage HLA

En préventif, il peut être effectué chez des enfants dont un des parents est narcoleptique. On déterminera ainsi une prédisposition génétique à la maladie.

Le typage HLA permet de montrer l'association ou non des Ag DR2 et DQ1 à la maladie.

En pratique, un sujet de race blanche ou jaune qui ne présente pas cette association a une probabilité extrêmement faible d'être atteint de narcolepsie. Chez les sujets de race noire, l'association narcoleptique-Ag DR2 et DQ1 n'est vraie que dans 2/3 des cas seulement. Cet examen est donc peu fiable dans ce cas présent (Billard, 1994).

2. L'hypersomnie idiopathique

Elle se caractérise par une somnolence diurne persistante, un sommeil de nuit de longue durée non restaurateur d'une vigilance normale et d'une incapacité à se réveiller le matin.

Il n'y a pas d'association préférentielle avec un groupe HLA, ni d'attaque de cataplexie, ni de trouble du tonus musculaire.

L'évolution est chronique, sans tendance à la disparition spontanée.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, et sur l'existence d'un sommeil de nuit allongé dont l'architecture est normale. Le test des latences multiples montre des latences inférieures à 5 minutes sans endormissement en sommeil paradoxal (Arbus et Tiberge, 1990).

3. Le syndrome de Kleine-Levin

Ce syndrome survient essentiellement chez des jeunes hommes adolescents (75% des cas). Il se caractérise par des épisodes de plusieurs jours et plusieurs nuits consécutifs au cours desquels le patient est endormi, somnolent. A ce trouble du sommeil s'ajoutent des troubles du comportement à savoir une mégaphagie, une désinhibition sexuelle, et parfois, des troubles mentaux pouvant aboutir à une confusion mentale.

Il ne semble pas qu'il y ait un caractère génétique associé à ce syndrome (Arbus et Tiberge, 1990).

Des circonstances de début sont retrouvés dans 47% des observations (Billard et Cadillac, 1988).

	hommes	femmes
Episode grippal, angine, vaccination	34	9
Ivresse, mal de mer	4	0
Choc émotionnel	3	0
Température très élevée	2	1
Divers	4	1
Pas d'indication	46	19

Circonstances précédant l'apparition du premier épisode hypersomniaque
chez 93 sujets de sexe masculin et 30 sujets de sexe féminin.

Figure 7 : D'après Billard et Cadillac, 1988

Ces épisodes qui peuvent durer une à deux semaines se répètent à une fréquence irrégulière pendant une ou plusieurs années.

Le diagnostic est purement clinique.

4. L'hypersomnie post-traumatique

Elle est définie comme toute forme de somnolence excessive apparaissant dans l'année suivant un traumatisme crânien. Le plus souvent, la somnolence est maximale dans la période post-traumatique immédiate et diminue puis disparaît dans un délai de quelques semaines à quelques mois. Parfois, elle peut être associée à d'autres symptômes tels que des céphalées, des troubles de la mémoire, des difficultés de concentration (Billard,1994).

**CARACTERISTIQUES CHIMIQUES
DU MODAFINIL**

CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DU MODAFINIL

1. Dénomination

Dénomination chimique : [(diphényl méthyl) sulfinyl]-2 acétamide

Dénomination commune : modafinil

Dénomination d'expérimentation : CRL 40476

Forme moléculaire : $C_{15}H_{15}NO_2S$

Masse moléculaire relative : 273,35

2. Formule développée du modafinil

Le modafinil est un métabolite de l'adrafnil (CRL 40028), un psychotonique non amphétaminique.

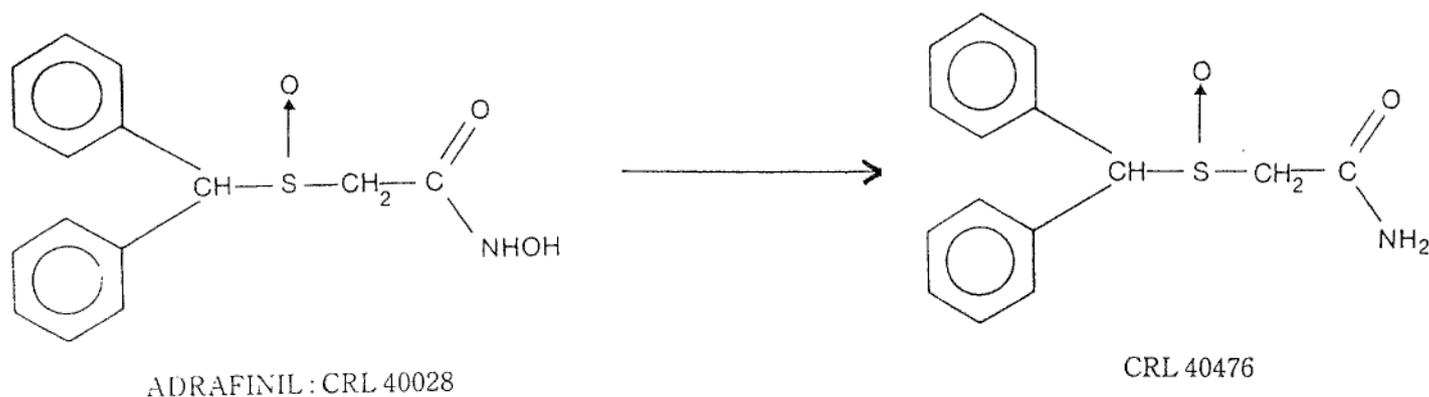


Figure 8

3. Caractères

Le modafinil est une poudre cristalline blanche, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

Il fond à 150-155°C avec décomposition thermique, ce qui ne permet pas son analyse par chromatographie gazeuse. La pureté du modafinil est étudiée par chromatographie liquide haute performance (Becue et Broquaire, 1991).

LES INDICATIONS DU MODAFINIL

LES INDICATIONS DU MODAFINIL

Le développement pharmaco-clinique et clinique du modafinil a été réalisé sur une durée de dix ans. De nombreuses études ont mis en évidence l'intérêt de cette molécule dans le traitement des pathologies du sommeil telles que la narcolepsie-cataplexie et l'hypersomnie idiopathique.

1. Etudes réalisées sur des sujets sains

1-1 Effets sur le comportement matinal

L'étude est faite en double aveugle versus un placebo.

Dix sujets sains âgés de 25 à 43 ans ont reçu du modafinil (100 et 200 mg) une heure et demie avant d'aller se coucher.

De façon objective, il a été noté:

- un délai d'endormissement inchangé
- pas de diminution du sommeil total
- pas de baisse de l'efficacité du sommeil
- pas de diminution du stade 2 et de la phase de sommeil paradoxal
- pas de modification de la fréquence cardiaque, ni de la pression artérielle.

De façon subjective, la qualité du sommeil est ressentie comme meilleure (Saletu et coll., 1989).

1-2 Effets sur la privation de sommeil

L'étude est réalisée en double aveugle cross-over.

Douze sujets jeunes âgés de 20 à 28 ans ont été privés de sommeil pendant 24 h, de 20h à 20h . L'administration du modafinil s'est faite à 22 h, à la dose de 200 mg.

Le mode d'évaluation est subjectif (questionnaires) et objectif (tests de performances).

Les résultats obtenus sont les suivants :

- diminution de la sensation de sommeil
- augmentation de la performance pendant la privation
- le niveau normal de vigilance n'est pas restauré
- l'effet est plus marqué pendant la nuit mais persiste pendant toute la journée suivante (Benoit et coll., 1986).

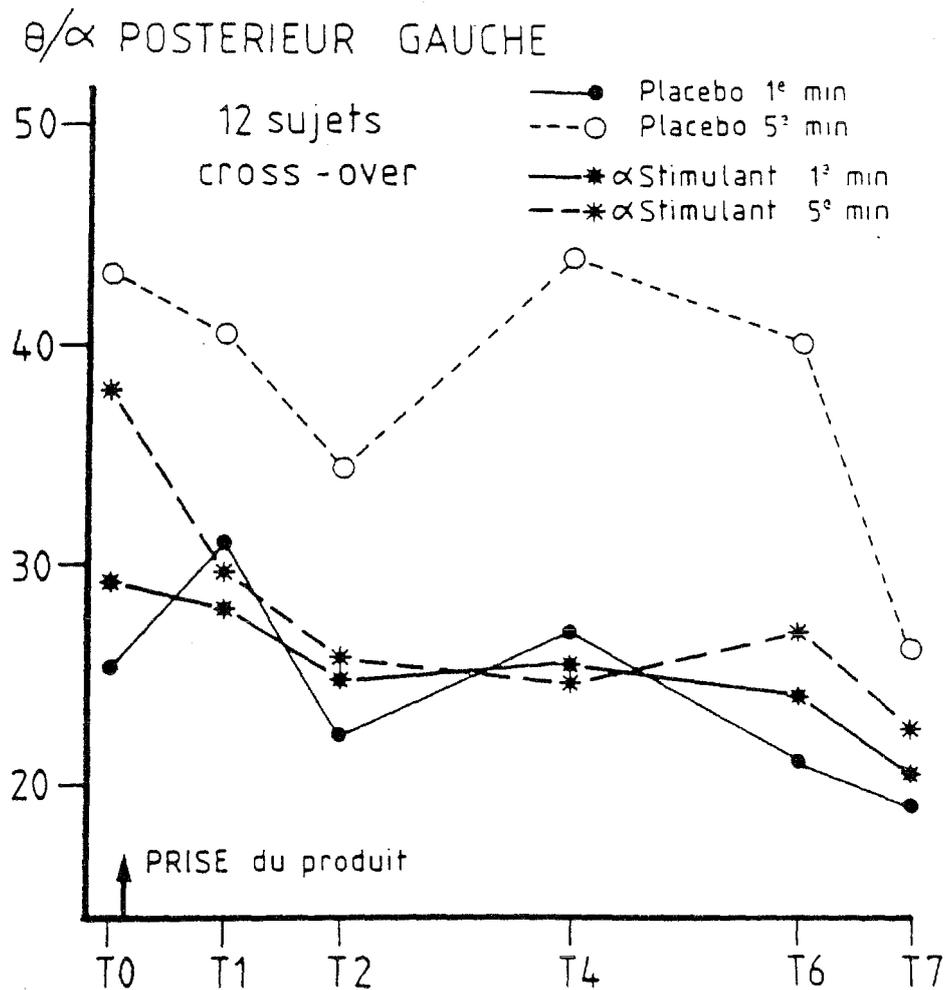
1-3 Effets électroencéphalographiques du modafinil

Les variations du coefficient

$$\frac{\text{Puissance dans la bande theta}}{\text{Puissance dans la bande alpha}} \times 100$$

peut nous renseigner sur la tendance à la somnolence. En effet, ce coefficient augmente considérablement lorsque le sujet passe de l'état de veille à la somnolence puisqu'alors, la bande alpha diminue tandis que la bande thêta augmente.

Le graphe suivant montre l'évolution à la 1ère et 5ème minute d'enregistrement yeux fermés de ce coefficient tout au long de la journée (Goldenberg, 1986).



Evolution comparée du coefficient theta/alpha calculé au moyen du Spectrovar, à la 1^{re} et à la 5^e min d'enregistrement yeux fermés, durant la journée, sur la région postérieure gauche, chez 12 sujets ayant reçu en cross-over un alpha stimulant à action centrale et un placebo. Le stimulant antagonise la baisse normale de la vigilance à la 5^e min de T1 à T6 inclus. L'effet du stimulant n'est plus sensible à la 7^e h après l'ingestion.

Figure 9

L'étude de ce coefficient thêta/alpha permet de quantifier de façon objective l'effet antagoniste du modafinil sur la baisse normale de vigilance en 5 minutes les yeux fermés.

2. Etudes réalisées sur des patients souffrant de narcolepsie-cataplexie

En 1994, une étude multicentrique en double aveugle a été réalisée en France et au Canada afin de déterminer les effets du modafinil sur le sommeil de nuit, la sensation d'éveil, la somnolence diurne et la cataplexie (Billard et coll., 1994).

2-1 Les sujets participant à l'étude

Les 50 sujets (33 hommes et 17 femmes) âgés de 40 +/-13 ans qui ont participé à l'étude présentaient les caractéristiques suivantes :

- sommeil diurne excessif,
- cataplexie,
- temps de latence moyen à l'endormissement inférieur à 7 minutes ou présence de deux épisodes ou plus de sommeil paradoxal lors du test MSLT,
- gène HLA DR2-DQ1.

Tous les sujets ne prenaient pas d'autres médicaments au moins 14 jours avant le début de l'étude. Chez certains sujets souffrant de cataplexie sévère, la co-administration à des doses journalières minimales de clomipramine (50 mg) ou de fluoxétine a dû être effectuée.

2-2 Conditions d'administration

Le modafinil est administré en double aveugle versus placebo à des doses de 300 mg réparties de la façon suivante:

- 100 mg le matin et 200 mg à midi ou
- 200 mg le matin et 100 mg à midi.

Le déroulement de l'étude se fait comme suit:

- 2 semaines où les sujets reçoivent le placebo puis
- 4 semaines où les sujets reçoivent soit le modafinil, soit le placebo puis
- 2 semaines où les sujets reçoivent le placebo puis
- 4 semaines où les sujets reçoivent soit le modafinil, soit le placebo.

2-3 Mode d'évaluation

2-3-1 Evaluation subjective

On évalue l'effet du modafinil par

- un journal du sommeil,
- une échelle analogique visuelle (la somnolence, l'irritabilité, la fatigabilité, la forme physique),
- un questionnaire sur le sommeil (temps de latence pour dormir),
- l'effet thérapeutique et les éventuels effets indésirables sont évalués à la fois par les patients et les médecins,
- un index clinique global.

2-3-2 Evaluation objective

2-3-2-1 Le test de maintien de l'éveil

Il est réalisé 5 fois, à 10, 12, 14, 16 et 18 heures selon le protocole suivant : le sujet est assis dans un fauteuil confortable dans l'obscurité complète avec la consigne de lutter au maximum contre le sommeil. Le test est interrompu dès que le sujet s'endort, c'est à dire si l'on observe la survenue

- de 3 épisodes (30 secondes) consécutives de stade 1 ou,
- un épisode de stade 2 ou,
- un épisode de sommeil paradoxal (Besset, 1993).

2-3-2-2 Les paramètres physiques

Les pressions sanguines et la fréquence cardiaque en position couchée et debout sont enregistrées par les médecins.

2-4 Changements observés suite à l'administration du modafinil

Il y a une réduction significative du nombre d'épisodes d'endormissement ainsi qu'une baisse de la durée totale de sommeil diurne.

Globalement, un bénéfice clinique est observé par les médecins et les patients.

Paradoxalement, il y a moins d'effets indésirables avec le modafinil en comparaison avec le placebo.

Les résultats du test de maintenance de l'éveil montre que les sujets ayant reçu le modafinil restent significativement plus longtemps éveillés en comparaison avec le placebo.

Le délai d'endormissement avec le modafinil est le plus long à 10h, 12h et 18h, et le plus court à 14h et 16h.

2-5 Absence d'action du modafinil sur différents paramètres

La durée totale de sommeil nocturne,

la durée de l'éveil après un endormissement diurne,

la qualité du sommeil,

le nombre d'attaques de cataplexie,

la somnolence, l'irritabilité, la fatigue et la baisse de la forme physique, le comportement matinal,

la pression sanguine et la fréquence cardiaque.

2-6 Conclusion

Un des résultats intéressants apportés par cette étude est que le modafinil augmente le temps de latence à l'endormissement à 10h, 12h et 18h. Cette observation confirme que non seulement le modafinil induit un meilleur niveau de vigilance mais qu'en plus, il restaure un rythme normal de la vigilance.

Le modafinil, tout comme les autres médicaments utilisés pour traiter le sommeil diurne excessif, n'apporte pas de résultats positifs chez tous les patients.

Le modafinil ne diminue pas les attaques de cataplexie.

D'autres études ont montré que le nombre de cataplexies pouvait être réduit par l'association du modafinil avec la clomipramine (antidépresseur tricyclique). Ce dernier agit à des doses nettement plus faibles, limitant ainsi les effets indésirables qui lui sont imputés (Billard et coll., 1989).

3. Etudes réalisées sur des sujets souffrant d'une hypersomnie idiopathique

3-1 Les sujets

15 sujets hypersomniaques idiopathiques ont participé à l'étude.

3-2 Protocole

Pendant 15 à 60 jours, les sujets n'ont reçu aucun traitement ou un placebo en simple aveugle.

Pendant 7 à 60 mois, les sujets ont reçu le modafinil à des doses comprises entre 100 à 300 mg par jour.

3-3 Mode d'évaluation

Evaluation subjective:

Elle se fait par l'établissement d'un agenda du sommeil.

Evaluation objective:

Elle se fait par le test itératif d'endormissement, avant le début et après 2 à 3 mois de traitement.

3-4 Résultats

Le nombre d'endormissements et de somnolences diurnes diminue significativement.

La vigilance subjective (échelle analogique) mesurée avant chaque test est augmentée significativement.

Les latences moyennes des tests itératifs d'endormissement ne varient pas (Marchand et coll., 1991).

3-5 Conclusion

Cliniquement, le modafinil étant actif chez 12 des 15 patients, on peut admettre l'efficacité thérapeutique du modafinil dans le traitement des hypersomnies idiopathiques à des posologies comprises entre 100 et 300mg par jour.

**LES EFFETS INDESIRABLES
DU MODAFINIL**

LES EFFETS INDESIRABLES DU MODAFINIL

1. Chez l'animal

1-1 Evaluation chez un primate de l'innocuité du modafinil

1-1-1 Etude des principaux paramètres végétatifs

Protocoles

Huit sujets sont soumis à trois séries d'enregistrements continus de sept jours, recevant au jour 2, 3, 4 et 5 soit un placebo soit 22,5 mg/kg, per os de modafinil. Cette dose correspond chez le Macaque Rhésus à la dose opérationnelle potentielle.

Résultats

Le niveau d'activité générale (mouvements de la tête et des bras) est significativement plus élevé sous traitement dans la première partie de la nuit (il redevient normal dans la journée).

Parallèlement à cette augmentation d'activité, on observe une légère élévation de la fréquence cardiaque et de la température axillaire, plus marquée la nuit que le jour en raison du maintien de l'éveil.

On n'observe cependant aucune modification des cycles circadiens.

Les prises alimentaires et hydriques restent inchangées (Milhaud et Lagarde).

1-1-2 Etude de l'innocuité comportementale

1-1-2-1 Appréciation de l'influence du modafinil sur les relations sociales des primates

Protocole

Dix couples de Macaques Rhésus adolescents ou subadultes des deux sexes ont été soumis à l'épreuve de la crise comportementale. Cette épreuve consiste à réunir après une séparation d'au moins deux jours, deux Macaques qui ont vécu plus de six mois dans la même cage.

Résultat

En accord avec ce que l'on observe à propos des stimulants classiques, il est constaté une réduction significative du comportement social des Macaques Rhésus pour les concentrations comprises entre 22,5 et 45 mg/kg.

A noter également qu'aucune augmentation d'agressivité n'a été observée (Milhaud et Lagarde).

1-1-2-2 Recherche chez le Macaque Rhésus de phénomènes de toxicité comportementale induits par le modafinil

A la dose répétée de 45 mg/kg per os, il est observé chez les jeunes Macaques des phénomènes exceptionnels de stéréotypies.

Pour des doses comprises entre 60 et 90 mg/kg per os, pratiquement tous les sujets sont soumis à des stéréotypies (Milhaud et Lagarde).

1-2 Evaluation chez les rongeurs de l'innocuité du modafinil

A des hautes doses (256 mg/kg), on observe une légère mydriase chez la souris. Quelle que soit la dose (4-256 mg/kg), l'hyperactivité n'est pas accompagnée de mouvements stéréotypés, d'hypersalivation ou de la contraction du muscle pilo-moteur.

Chez le rat, on observe le même type de réactions pour des doses comprises entre 32 et 128 mg/kg, i.p. (une mydriase apparaît également à hautes doses) (Duteil et coll., 1990).

1-3 Effets du modafinil sur les paramètres cardiovasculaires

A la dose de **16-32 mg/kg, p.o.**, le modafinil ne modifie pas la pression systolique (120 mm Hg), la pression diastolique (68 mm Hg) et la pression artérielle (89 mm Hg) du singe *Macaca mulata*.

A la dose de **64 mg/kg, p.o.**, le modafinil entraîne une augmentation de la pression systolique (153 mm Hg), de la pression diastolique (94 mm Hg) et de la pression artérielle (108 mm Hg).

Cette modification des pressions est vraisemblablement due à l'effet stimulant du modafinil (Hermant et coll., 1991).

1-4 Effets du modafinil sur le comportement alimentaire

Le modafinil augmente le métabolisme du 5-HT dans le système striatal du rat et de la souris en activant les récepteurs 5-HT₂. Or, on sait que les médicaments qui agissent directement comme agonistes sur les récepteurs 5-HT₂ inhibent le comportement alimentaire. Par ailleurs, les antagonistes du 5-HT₂ augmentent le sommeil lent alors que les agonistes le diminuent.

Le sommeil et l'état d'éveil semblent donc bien reliés à l'alimentation. L'état de satiété favorise le sommeil lent et paradoxal alors que la faim réduit le sommeil et maintient un état d'éveil. De plus, il est établi que l'anorexie est souvent accompagnée d'une baisse de sommeil.

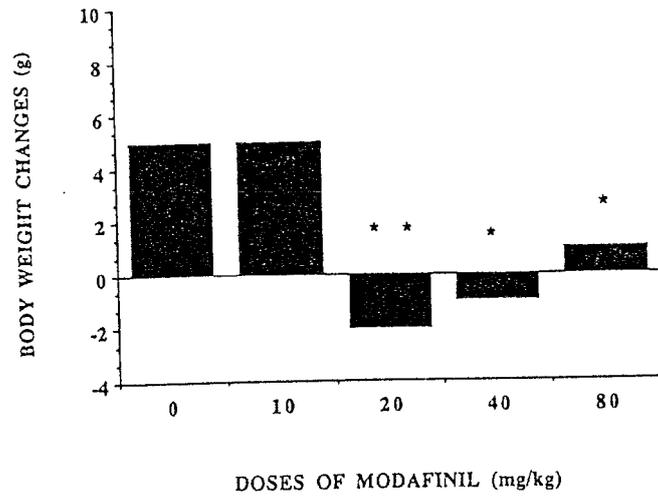
Une augmentation du métabolisme basal post-prandial faciliterait le sommeil et à l'inverse, une baisse du métabolisme augmenterait la durée de l'état de veille.

A la suite de ces hypothèses, on peut supposer qu'un agent tel que le modafinil qui a des effets éveillants puisse inhiber la prise alimentaire.

L'effet anorexigène du modafinil semble ne pas être en relation avec la boisson car le ratio boisson-alimentaire reste inchangé durant la période anorexigène. Il n'a été observé aucun effet rebond puisque la période d'anorexie n'a pas été suivie par une prise alimentaire plus importante.

L'anorexie induite par le modafinil se traduit par un allongement de l'intervalle de temps entre deux prises alimentaires.

La baisse de la prise alimentaire chez le rat a été observée pour des concentrations comprises entre 20 et 40 mg/kg. Paradoxalement, à des doses supérieures (80 mg/kg), la prise alimentaire augmente et une reprise de poids des rats est enregistrée (Nicolaidis et Saint Hilaire, 1993).



Changes in body weight 24 h after administration of various doses of modafinil. Statistical significance from controls (Student's *t* test): **p* < 0.05 and ***p* < 0.01.

Figure10

Ce type de relation dose-effet pourrait s'expliquer par une action inhibitrice du GABA libéré par les récepteurs 5-HT car le métabolisme de 5-HT peut être augmenté par le modafinil dans le striatum (Nicolaidis et Saint Hilaire, 1993).

2. Chez l'homme

Au cours des essais cliniques, chez 530 malades traités par le modafinil, à des posologies variant de 50 à 600 mg/j pendant des durées de 15 jours à 10 ans, on relève que certains effets indésirables sont en relation avec l'activité pharmacodynamique centrale et que d'autres ne le sont pas (Laboratoire Lafon, 1994).

2-1 Effets indésirables en relation avec l'activité pharmacodynamique centrale

L'excitation et l'insomnie sont les effets les plus communément observés (13 cas).

Des sensations de tension interne, de nervosité, d'irritabilité et d'agressivité apparaissent avec une incidence plus faible (11 cas).

Deux cas de dyskinésies bucco-faciales sont survenus sur le terrain particulier de la démence sénile de type Alzheimer.

Quelques cas d'anorexie ont également été rapportés (5 cas) ce qui conforte l'idée d'une relation entre le sommeil, l'alimentation et le métabolisme.

2-1-1 Effets sympathomimétiques périphériques du modafinil

2-1-1-1 Etude numéro 1 :

Protocole :

L'étude de tolérance clinique et biologique du modafinil en doses croissantes (200 à 1 000 mg/j) et administration répétée (7 jours) a montré un effet dose dépendant sur les paramètres cardio-vasculaires.

Résultats :

La pression artérielle systolique couchée passe de 8,4 à 15 mm Hg.

La pression artérielle diastolique couchée passe de 4,5 à 10 mm Hg.

La fréquence cardiaque passe de 8,6 à 18,3 battements/min (Laboratoire Lafon, 1994).

2-1-1-2 Etude numéro 2 :

La tolérance cardio-vasculaire du modafinil a été spécifiquement étudiée chez douze sujets volontaires sains de sexe masculin.

Protocole :

La dose étudiée est de 400 mg en prise orale le matin.

L'étude se fait en double aveugle contre placebo, randomisée, en cross-over et les deux périodes (modafinil et placebo) sont séparées par un intervalle minimum de sept jours.

Résultats:

En moyenne sur 24 heures,

l'amplitude de variation de la pression artérielle systolique est + 5 mm Hg,

l'amplitude de variation de la pression artérielle diastolique est + 3 mm Hg,

l'amplitude de variation de la fréquence cardiaque est + 2 battements/min
(laboratoire Lafon, 1994).

2-1-1-3 Conclusion

La signification clinique de ces résultats est difficile à apprécier et il est difficile d'extrapoler des résultats après une administration de courte durée (7 jours) à des effets chroniques chez des patients normo ou hypertendus où interviennent des systèmes de contre régulation

2-2 Effets indésirables sans rapport avec l'activité pharmacodynamique centrale du modafinil.

Tout comme de nombreux médicaments administrés per os, le modafinil peut provoquer des troubles digestifs (gastralgies, nausées). Ces effets sont néanmoins atténués lors de la prise concomitante d'aliments.

Si l'on se réfère à l'étude réalisée sur les 530 malades, on note également des cas de céphalée (8 cas) et sur le plan dermatologique, des éruptions cutanées prurigineuses (4 cas).

Les sécrétions sont anormales dans certaines cas puisqu'il a été observé une hypersudation (3 cas) et un épaissement salivaire avec gêne buccale (4 cas).

(Laboratoire Lafon, 1994).

2-3 Evolution des effets indésirables

Ces effets sont rapidement régressifs à l'arrêt du traitement ou lorsque l'on ajuste les posologies.

A noter également qu'il n'y a pas de corrélation évidente entre la dose utilisée et la survenue d'effets indésirables (Laboratoire Lafon, 1994).

2-4 Effets du modafinil sur les paramètres biologiques

Au cours des différentes études, le modafinil même aux fortes posologies (500 à 600 mg/j) et / ou pendant un traitement de longue durée (5 ans et plus) n'entraîne pas de variations significatives sur les paramètres biologiques suivants :

- nombre de globules rouges et de globules blancs,
- hémoglobinémie,
- glycémie à jeun,
- créatininémie,
- transaminases SGOT-SGPT,
- phosphatases alcalines

(Laboratoire Lafon, 1994).

**ETUDE DE TOXICOLOGIE
DU MODAFINIL**

ETUDE DE TOXICOLOGIE DU MODAFINIL

1. Toxicité aiguë

Chez les rongeurs, la DL50 est supérieure à 1 g/kg.

Chez le chien, la DL50 se situe entre 300 et 400 mg/kg.

Les résultats sont résumés dans le tableau (figure 11) ci-dessous (Laboratoire Lafon, 1994) :

Espèce souche	voie	sexe	DL50 à 15 jours	symptômes	autopsie au 15 ^{ème} jour (survivant)
Rat Sprague	I.P	mâle	1400	hypermotilité hypersensibilité au bruit exophtalmie, stéréotypies contractions abdominales	reins souvent clairs. Adhérences dans la cavité abdominale.
		femelle	2300		
Dawley	Per Os	mâle	2300	hypermotilité, hypersensibilité au bruit, stéréotypies avec automutilation	rien à signaler
		femelle	1600		
Souris	I.P	mâle + femelle	792	creusement des flancs, dyspnée, ptosis, déséquilibre stéréotypies, convulsions, hypomobilité après 24 h.	Chez quelques animaux, le produit s'est déposé sur le foie.
NMRI	Per Os	mâle + femelle	1370	sédation suivie d'hyper-motilité, stéréotypies, perte d'équilibre, convulsion	rien à signaler
Chien Beagle	Per Os	mâle + femelle	comprise entre 300 et 400	hyperactivité, stéréotypies, hyper-réactivité aux stimuli, puis sédation. tachycardie, tachypnée, hyperthermie, vasodilatation périphérique, hémoglobinurie chez quelques animaux	rien à signaler

2. Toxicité subaiguë chez le rat (12 semaines)

Jusqu'à la dose de **50 mg/kg/j**, le modafinil administré par voie orale est bien toléré.

A la dose de **50 mg/kg/j**, on observe une légère stimulation hépatique, réversible à l'arrêt du traitement.

A la dose de **100 mg/kg/j**, à la stimulation hépatique s'ajoute une augmentation réversible du poids du foie.

Un début d'insuffisance rénale est mise en évidence par une baisse de la créatininémie.

A la dose de **200 mg/kg/j**, vient s'ajouter une augmentation réversible des reins et de la rate.

Sur le plan biochimique, on observe une augmentation de la cholestérolémie et une diminution de la triglycéridémie.

Sur le plan hématologique, une légère anémie est mise en évidence.

(Laboratoire Lafon, 1994).

3. Toxicité subaiguë chez le chien Beagle (12 semaines)

Le modafinil, administré pendant 12 semaines à la dose de **20 mg/kg/j** provoque une stimulation motrice de longue durée qui se traduit sur le plan métabolique par une diminution de la glycémie.

On observe par ailleurs une augmentation des phosphatases alcalines qui peut être un signe d'insuffisance hépatique (bien qu'il soit entendu que l'élévation de ces enzymes n'est pas spécifique des affections hépato-biliaires).

On observe également une augmentation de la cholestérolémie et de la lipidémie.

A **50 et 75 mg/kg/j**, une légère stimulation du fonctionnement hépatique et une augmentation du poids des thyroïdes sont observées.

A ces fortes doses, l'agitation constante des animaux entraînant un stress peut être à l'origine d'une augmentation du poids des surrénales.

(Laboratoire Lafon, 1994).

4. Toxicité chronique chez le rat (52 semaines)

Le modafinil est administré dans la nourriture à des rats, pendant 52 semaines.

Entre **6 et 30 mg/kg/j**, on observe aucun effet toxique.

A **60 mg/kg/j**, on constate une légère anémie et une augmentation du poids des reins.

(Laboratoire Lafon, 1994).

Observations importantes	Modafinil 6 mg/kg		Modafinil 30 mg/kg		Modafinil 60 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Evolution pondérale					diminution	
Hémoglobine					diminution	
Hématocrite					diminution	
Nombre d'érythrocytes					diminution	
Nombre de leucocytes					diminution	
Cholestérolémie totale				augmentation n=5	augmentation n=1	augmentation n=4
Reins						augmentation

Figure 12

5. Toxicité chronique chez le chien Beagle (52 semaines)

A la dose de **10 mg/kg**, le modafinil administré per os pendant 52 semaines est bien toléré.

A **20 mg/kg /j**, on retrouve une légère augmentation des phosphatases sériques et une baisse de la natrémie.

Le poids des reins et du foie est augmenté chez la moitié des animaux.

A **40 mg/kg/j**, s'additionne un ralentissement de l'évolution pondérale et une légère anémie (Laboratoire Lafon, 1994).

Observations importantes	Modafinil 10 mg/kg		Modafinil 20 mg/kg		Modafinil 40 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F
Croissance pondérale			diminution		diminution	
Nombre d'hématies					diminution	
Créatininémie			diminution		diminution	
Phosphatasémie alcaline			augmentation		augmentation	
Natrémie	diminution		diminution		diminution	
Poids en valeur relative:						
Foie	augmentation		augmentation (n=4)		augmentation (n=7)	
Reins			augmentation		augmentation	

Figure 13

**PHARMACOCINETIQUE
DU MODAFINIL**

PHARMACOCINETIQUE DU MODAFINIL

1. Administration orale du modafinil en prise unique

1-1 Chez le sujet sain

1-1-1 Absorption

Le temps où la concentration sanguine est maximale (T_{max}) est compris entre 2 et 4 heures.

Les concentrations maximales (C_{max}) augmentent proportionnellement pour des doses administrées comprises entre 50 et 400 mg.

A la dose de 200 mg, le C_{max} moyen est de 3,7 mg/l.

Les variations inter-individuelles des concentrations plasmatiques sont de 21%.

L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps augmente proportionnellement pour des doses administrées entre 50 et 400 mg.

Les variations inter-individuelles sont estimées à 26%.

A la dose de 200 mg, l'AUC exp moyen est de 65 mg/L.h.

Remarque :

Le Cmax ainsi que l'AUC exp restent inchangés quelle que soit la forme galénique (cachet, comprimé nu ou enrobé).

On observe également une différence liée au sexe. Le Cmax ainsi que l'AUC exp sont légèrement plus élevés chez la femme que chez l'homme

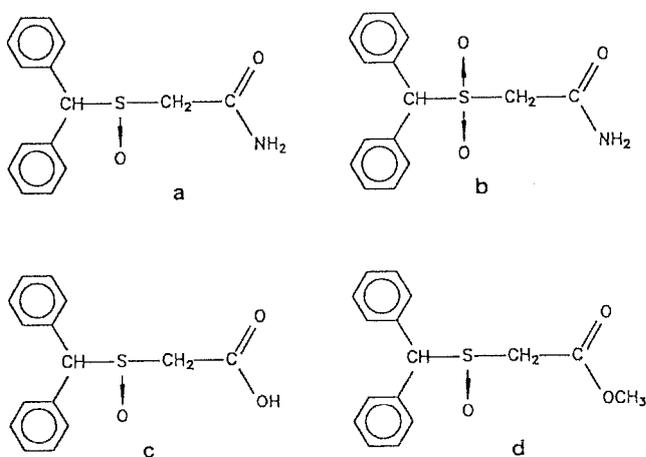
1-1-2 Distribution

Pour des doses comprises entre 50 et 400 mg, le volume de distribution (Vd) est indépendant de la dose administrée.

Le Vd est estimé à 80 litres.

1-1-3 Métabolisation

Le modafinil est métabolisé en un dérivé acide, sulfone et hydroxylé



Chemical formulae of Modafinil and its supposed impurities. (a) Modafinil (molecular mass 273); (b) sulphone (289); (c) acid (274); (d) ester (288).

Figure 14

Seuls les métabolites acides et sulfones ont été retrouvés chez l'homme dans le plasma et les urines. Administrés à l'animal par voie intra-péritonéale, ces deux dérivés acide et sulfone semblent dépourvus de propriétés éveillantes.

La production de la forme acide dépend de la dose administrée de modafinil.

Il semblerait que pour des doses comprises entre 200 et 400 mg, cette voie de métabolisation soit saturable. Le facteur limitant l'activité du modafinil est le foie.

1-1-4 Elimination

L'élimination du modafinil est essentiellement hépatique (seulement 10% de la dose administrée sont retrouvés intacts dans les urines).

Lorsque les doses sont comprises entre 50 et 400 mg, la demie-vie d'élimination est de 10 à 13 heures.

La variation inter-individuelle est estimée à 35%

La clairance est de 5 l/h.

Dans l'urine on retrouve :

- 10% du modafinil administré non transformé
- 80% de dérivé acide pour une dose administrée de 50 mg. Ce pourcentage chute à 40% pour une dose de 400 mg
- à forte dose administrée (400 mg), le dérivé sulfone est également retrouvé mais en faible quantité.

1-1-5 Effet de la prise alimentaire

Le profil pharmacocinétique reste inchangé lors de la prise concomitante de nourriture et la biodisponibilité n'est pas modifiée.

On observe cependant une légère diminution de la C_{max} (4,0 versus 3,6 mg/l) et une légère augmentation du T_{max} (2,1± 0,5 versus 3,2± 1,3 h) qui pourrait s'expliquer par une résorption plus lente (Laboratoire Lafon, 1994).

Suite à ces observations, il semble souhaitable de conseiller la prise du modafinil un quart d'heure avant les repas.

1-2 Cas de l'insuffisant rénal

Pour une clairance de 16,6 ± 0,7 ml/min, les résultats suivants ont été observés :

- la concentration plasmatique ne varie pas par rapport au sujet ayant une fonction rénale normale

- la concentration du dérivé acide est plus élevée chez l'insuffisant rénal suite sans doute à une baisse de la clairance rénale de ce dérivé acide

- la demie-vie d'élimination du modafinil est deux fois supérieure (22 versus 10)

- la tolérance du modafinil est bonne (Laboratoire Lafon, 1994).

2. Administration orale du modafinil en prises répétées

2-1 Chez le sujet sain

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du modafinil à la dose de 200 mg est atteint huit jours après l'administration.

Les concentrations plasmatiques moyennes minimales et maximales varient selon les doses :

à la dose de 200 mg par jour, $C_{min} = 0,6 \text{ mg/l}$, $C_{max} = 3,1 \text{ mg/l}$ et

à la dose de 400 mg par jour, $C_{min} = 1,3 \text{ mg/l}$, $C_{max} = 6,2 \text{ mg/l}$.

Le métabolite sulfone n'a toujours pas atteint son état d'équilibre après 7 jours d'administration.

La variabilité des taux de modafinil et du dérivé sulfone est importante alors que celle du dérivé acide est faible pour des doses comprises entre 200 et 1000 mg.

La résorption du modafinil (200 mg) est lente : le T_{max} est d'environ 4 heures.

La demie-vie est augmentée : elle passe de 10 h à 13,6 h (Laboratoire Lafon, 1994).

Nous essaierons d'évaluer le potentiel inducteur enzymatique du modafinil dans le chapitre de pharmacodépendance.

2-2 Chez l'insuffisant hépatique

La cinétique dans le cas de l'insuffisant hépatique est perturbée de façon notable.

La résorption est très lente ($T_{max} = 7$ h versus 2 à 4 h).

La concentration maximale et l'AUC exp sont deux fois supérieures à celle d'un sujet sain (respectivement 7,9 mg/l versus 3,7 et 7,8 mg/l.h versus 3,7).

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, l'organe qui métabolise le modafinil est le foie. Lors d'une insuffisance hépatique, la concentration du métabolite est donc diminuée (1,4 versus 3,7 mg/l).

Chez les insuffisants hépatiques la posologie devra être divisée par deux (100 à 200 mg par jour versus 200 à 400 mg par jour) (Laboratoire Lafon, 1994).

Une contre-indication à ce médicament ne semble pas s'imposer car la tolérance clinique et biologique chez les insuffisants hépatiques reste très bonne.

**LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
DU MODAFINIL**

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DU MODAFINIL

1. Taux de fixation aux protéines

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques (essentiellement l'albumine) est de 62%. Ce degré moyen de fixation permet de supposer que le risque d'interaction avec des molécules médicamenteuses fortement fixées est faible.

Afin de vérifier cette hypothèse, on a administré de façon concomitante le modafinil avec des molécules fortement fixées à l'albumine telles que les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques et la warfarine (Laboratoire Lafon, 1994).

1-1 Action avec les anti-dépresseurs imipraminiques

La clomipramine (16 mg/kg i.p) et la désipramine (8 mg/kg i.p), deux anti-dépresseurs imipraminiques, antagonisent l'hyperthermie induite par l'apomorphine chez la souris.

Le modafinil (64 et 256 mg/kg i.p) ne provoque aucune modification de cette activité antagoniste des antidépresseurs.

1-2 Action avec les neuroleptiques

La chlorpromazine (2 ou 8 mg/kg i.p) et l'halopéridol (0,06 et 0,25 mg/kg i.p) s'opposent fortement aux mouvements stéréotypés provoqués par l'apomorphine chez le rat.

Le modafinil (128 mg/kg i.p) laisse inchangé cet antagonisme.

1-3 Action avec la warfarine

Aux doses de 50 et 100 mg/kg, par voie gastrique, le modafinil ne potentialise pas l'effet de la warfarine.

A dose plus élevée, une potentialisation modérée mais statistiquement non significative est observée.

1-4 Action avec l'éthanol

A doses élevées d'éthanol (1 à 5 g/kg I.P.) et de modafinil (64, 128 et 256 mg/kg I.P.), il est observé une aggravation modérée de l'incoordination motrice et de la durée de sommeil.

L'analyse discriminante montre que l'incoordination motrice est imputable à l'éthanol et non pas au modafinil. Celui-ci n'étant impliqué que par l'augmentation de l'éthanolémie qu'il provoque . En effet, le modafinil et l'éthanol utiliseraient un ou des coenzymes communs provoquant une inhibition réciproque de leurs métabolismes.

En conclusion on peut dire qu'il y a très peu de risques d'observer des interactions à type déplacement de liaison avec le modafinil in vivo.

2. Evaluation du potentiel inducteur enzymatique chez l'homme.

Afin d'évaluer un effet inducteur enzymatique, la cinétique d'antipyrine est réalisée (Laboratoire Lafon, 1994).

Protocole :

L'étude est faite sur 38 volontaires sains pendant 7 jours et les doses quotidiennes sont administrées en deux prises (le matin et le midi).

Résultat :

Pour des doses de modafinil supérieures ou égales à 400 mg/j, on observe 11 sujets qui présentent une diminution de la demie-vie de l'antipyrine. La diminution selon les volontaires peut être nulle ou comprise entre 1 et 3 heures (à signaler des cas de baisse de la demie-vie d'antipyrine sous placebo).

Conclusion :

Le modafinil possède un potentiel inducteur enzymatique.

3. Conséquence d'un potentiel inducteur enzymatique

La prise concomitante de certains médicaments faiblement dosés tels que les contraceptifs oraux minidosés devra être révisée. Afin d'éviter un risque d'échec de la contraception, il sera préférable d'utiliser des contraceptifs oraux normo dosés ou d'autres moyens contraceptifs (Laboratoire Lafon, 1994).

**LE MECANISME D'ACTION
DU MODAFINIL**

LE MECANISME D'ACTION DU MODAFINIL

La figure 10 (Laboratoire Lafon, 1994) de la page suivante montre que le modafinil se distingue d'un point de vue neuropsychopharmacologique des autres grandes classes de médicaments psychotropes, à savoir :

les neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs (imipraminiques ou IMAO), nooanaleptiques (amphétaminiques ou non amphétaminiques) ou psychostimulants.

Figure 15

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	NEUROLEPTIQUES	ANXIOLYTIQUES	ANTIDEPRESSEURS		NOOANALEPTIQUES		PSYCHOSTIMULANTS	ANTI-HYPOVIGILANTS
			Impraminiques	I.M.A.O.	Amphétaminiques	Non-amphétaminiques		
Substance type	Chlorpromazine	Diazépam	Imipramine	Nialamide	Dexamphétamine	Méthylphénidate	Caféine	Modafinil
Sédation	+	+ (Fortes doses)	0	0	0	0	0	0
Excitation	0	0	0	0	+	+	+ ou -	+
Activité locomotrice	Diminuée	Diminuée	0	0	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Augmentée
Catalepsie	+	0	0	0	0	0	0	0
Mouvements stéréotypés	0	0	0	0	+	+	0	0
Toxicité de groupe	0	0	0	0	+	+	0	0
Tests de conflit	0	+	0	0	+	+	+ ou -	+ ou -
Antagonisme des hypothermies	0	0	+	+	+	+	+ ou -	+ ou -
Tests de résignation	0	0	+	+	+	+	+ ou -	+
Antagonisme des stéréotypies	+	0	0	0	0	0	0	0
Effets des hypnotiques	Augmentés	Augmentés	0	0	Diminués	Diminués	Diminués	Diminués
Effet anticonvulsivant	0	+	0	0	0	0	0	+ ou -
Inhibition de la M.A.O.	0	0	0	+	0	0	0	0
Stimulation sympathique	0	0	0	0	+	+	+	0
Effets parasympholytiques	0 ou +	0	+	0	0	0	0	0
Mécanisme d'action privilégié	Antagonistes des récepteurs de la dopamine	Agonistes du site benzodiazépinique du complexe GABA	Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et/ou de noradrénaline	Inhibiteurs de la monoamine oxydase	Libérateurs de dopamine (et de noradrénaline)	Inhibiteurs de la recapture de dopamine (et de noradrénaline)	Antagonistes des récepteurs de l'adénosine	Nécessité d'un tonus alpha-1 adrénergique

A partir de ces observations, on peut supposer que le mécanisme d'action du modafinil est différent des stimulants habituels précités.

Il est donc intéressant de comprendre par quels mécanismes le modafinil agit.

1. Interaction du modafinil avec le système adrénergique

1-1 Arguments en défaveur de l'implication des neurotransmetteurs noradrénergiques

Chez le chat et la souris, l'effet du modafinil est toujours présent après la déplétion du pool de noradrénaline par l' α méthyl para tyrosine (50 mg/kg i.p.) (Akaoka et coll., 1991).

Le modafinil (10^{-4} M) n'a pas d'affinité avec les sites de recapture de la noradrénaline (Mignot et coll., 1994).

Chez le chat, le modafinil (128 mg/kg, i.p.) ne modifie pas l'activité des neurones noradrénergiques dans le locus cœruleus (Akaoka et coll., 1991).



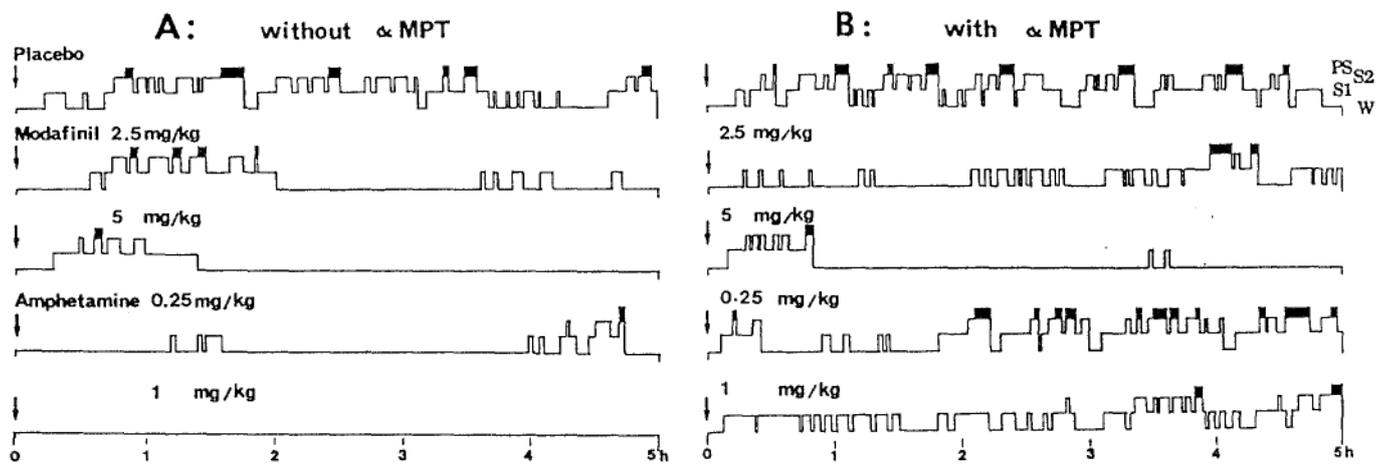
Computer-recorded, integrated activity-time histograms of a NA neuron in the locus coeruleus. Spike counts were performed over 5 s periods. Ordinates: spontaneous discharge rate in Hz. Abcissae: time in min. Modafinil (128 mg/kg, i.p., at left arrow) does not affect the basal discharge rate of this LC neuron. In contrast, subsequent injection of d-amphetamine (2 successive injections of 1 mg/kg, i.p., each at right arrows, 45 min after modafinil) totally suppressed basal activity which can be restored by piperoxan (2 mg/kg, i.v.).

Figure 16

L'utilisation corticale de noradrénaline n'est pas augmentée par le modafinil (Tanganelli et coll., 1992).

1-2 Arguments en faveur de l'implication de la noradrénaline

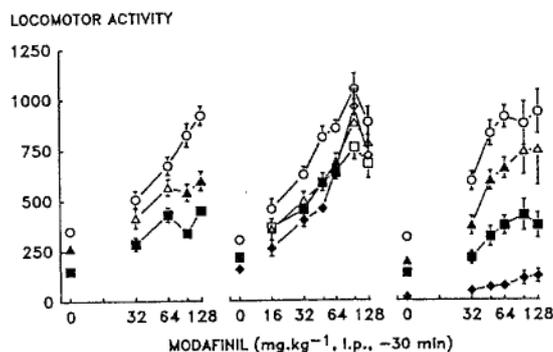
Chez le chat, l' α méthyl para tyrosine (50 mg/kg i.p.) réduit légèrement l'effet d'éveil du modafinil (2,5-5 mg/kg) ingéré 6 heures plus tard (Lin et coll., 1992).



Effects of α MPT on the sleep-wake changes induced by modafinil and amphetamine in the cat. Examples of 5-h hypnograms showing the effects on sleep and wakefulness following oral applications of modafinil or amphetamine alone (A) or with α -methyl-para-tyrosine methyl ester (α MPT, 50 mg/kg, i.p. 6 h before) pretreatment (B). Note that both modafinil and amphetamine elicit wakefulness and that the effect of amphetamine is abolished by α MPT, whereas that of modafinil persists. Ordinate: W, wakefulness; S1, light slow wave sleep; S2, deep slow wave sleep; PS, paradoxical sleep. Abscissa: time in hours.

Figure 17

Chez la souris, la réserpine (0,25-1 mg/kg), molécule qui provoque une déplétion centrale de noradrénaline, produit une diminution importante de l'activité locomotrice spontanée et empêche de façon significative l'hyperactivité motrice induite par le modafinil (Duteil et coll., 1990).



Effects of prazosin, AMPT and reserpine on modafinil-induced locomotor activity in mice. Prazosin (left panel, $n = 24-48$), AMPT (middle panel, $n = 12-48$) and reserpine (right panel, $n = 12-36$) were administered 30 min, 3 h and 3 h 30 before modafinil, respectively. Mean locomotor activity (number of crossed photocell beams recorded 30 min after modafinil administration for a 30 min period) \pm S.E.M. is shown. Left panel: vehicle = circles, prazosin $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = triangles, prazosin $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = squares. Middle panel: vehicle = circles, AMPT $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = triangles, AMPT $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = squares, AMPT $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = diamonds. Right panel: vehicle = circles, reserpine $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = triangles, reserpine $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = squares, reserpine $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ = diamonds. Significant differences ($P \leq 0.05$) from the group receiving vehicle at the appropriate time (1 h, 3 h 30 or 4 h before recording) and modafinil at the same dose level, 30 min before recording, are represented in filled symbols (Dunnett's test).

Figure 18

Chez le cobaye pré-traité avec 5,7 DHT, le modafinil administré de façon aiguë ou chronique provoque une augmentation du taux de noradrénaline (Tanganelli, Perez de la Mora et coll., 1995).

La baisse du débit de GABA par le modafinil est bloquée par un pré-traitement avec la 6-hydroxydopamine, un inhibiteur du stockage de noradrénaline (Tanganelli, Ferraro et coll., 1994).

2. Interaction du modafinil avec les récepteurs α_1 adrénergiques

2-1 Arguments en faveur de l'implication des récepteurs α_1 adrénergiques centraux

L'activité du locus cœruleus est impliquée dans le contrôle de la locomotion par l'intermédiaire des récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques. Ces deux récepteurs ont une action opposée :

- l'activation des récepteurs α_1 provoque l'hyperactivité tandis que
- l'activation des récepteurs α_2 provoque la sédation.

(Rambert et coll., 1990).

Chez la souris, le modafinil augmente l'activité locomotrice de façon significative dès la dose de 32 mg/kg. L'effet croit avec la dose (32-128 mg/kg).

Cette action est bloquée par la prazosine (0,5-2 mg/kg), antagoniste α_1 adrénergique post-synaptique (Rambert et coll., 1990).

Toujours chez la souris, l'hyperactivité locomotrice induite par le modafinil est bloquée par :

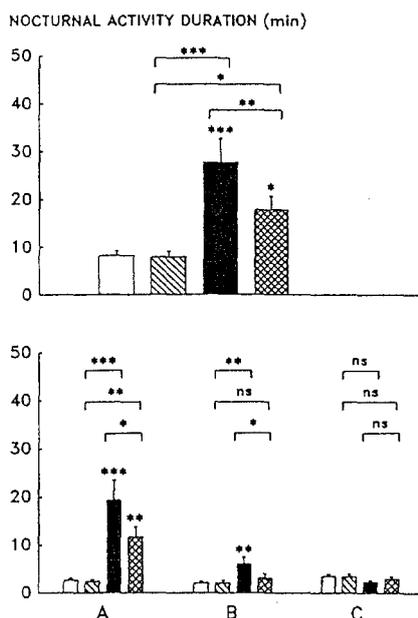
- la phénoxybenzamine, antagoniste α_1 adrénergique,
- la prazosine (1 mg/kg) mais uniquement lorsque le modafinil est administré à hautes doses (96-128 mg/kg) (Duteil et coll., 1990).

La phentolamine est un antagoniste α adrénergique qui ne passe pas la barrière cérébrale. Elle est sans effet sur l'activité locomotrice induite par le modafinil (Duteil et coll., 1990).

Chez le chat, le pré-traitement avec des antagonistes α_1 adrénergiques (prazosine : 1,5 mg/kg, per os et phentolamine : 10 mg/kg, i.p.) inhibe l'effet d'éveil du modafinil (1 mg/kg).

Seule, la prazosine est capable d'empêcher l'augmentation de la température induite par le modafinil. L'halopéridol (1 mg/kg, i.p.) reste sans effet (Lin et coll., 1991).

Chez le singe, le modafinil (32 mg/kg, per os) augmente la durée des périodes d'activité nocturne essentiellement pendant le premier tiers de la nuit. L'effet est significativement réduit par la prazosine (2 mg/kg, per os) donné 1 h avant le modafinil (Duteil et coll., 1990).



Effects of prazosin on the modafinil-induced increase in nocturnal activity in monkeys. Prazosin ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was given orally 1 h before modafinil ($32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was given p.o. at 5 p.m. (8 animals/dose). The mean total nocturnal activity duration \pm S.E.M. for the whole night, recorded from 6 p.m. to 6 a.m. (upper panel), and for each third of the night (lower panel, A: 6 p.m. to 10 p.m., B: 10 p.m. to 2 a.m., C: 2 a.m. to 6 a.m.) is shown. Vehicle-vehicle: open bar, prazosin-vehicle: hatched bar, vehicle-modafinil: filled bar, prazosin-modafinil: crossed bar. Significant differences between groups (Newman-Keuls test) are represented as ns: not significant ($P > 0.05$); * $0.01 < P \leq 0.05$; ** $0.001 < P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$.

Figure 19

Le modafinil se comporte de la même façon que deux agonistes α_1 adrénergiques, la méthamphetamine et la cirazoline, sur le plan alimentaire.

A des doses comprises entre 20 et 40 mg/kg, la prise alimentaire est diminuée alors qu'à des fortes doses (80 mg/kg) la prise est augmentée (Nicolaidis et saint Hilaire, 1993).

L'injection centrale d'agonistes α_1 adrénorécepteurs entraîne une augmentation de l'activité locomotrice (Duteil et coll., 1990).

2-2 Arguments en défaveur de l'implication des récepteurs α_1 adrénergiques centraux

Chez le rat, afin de mettre en évidence une activité antidépressive un test de résignation apprise est effectué.

Un échappement apparaît dès la dose de 4 mg/kg/j de modafinil. Cet effet n'est pas antagonisé par la prazosine (Rambert et coll., 1991).

Chez la souris, l'activité antidépressive du modafinil est mise en évidence par le test du "désespoir comportemental". On observe une diminution de la durée d'immobilité dès la dose de 8 mg/kg, i.p. Cette activité n'est pas antagonisée par la prazosine (Rambert et coll., 1991).

Chez le cobaye, le pré-traitement par la prazosine (0,14 mg/kg, i.p.) n'a aucun effet sur la baisse de la libération de GABA induite par le modafinil (30 mg/kg) (Tanganelli et coll., 1992).

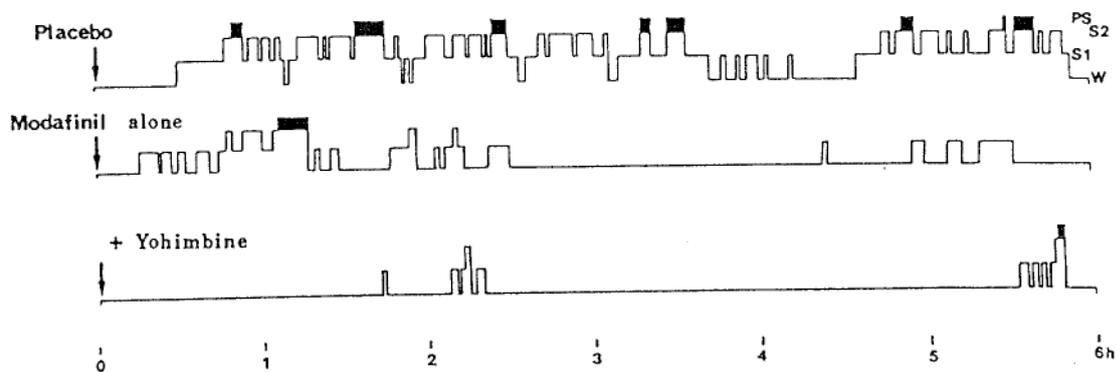
Chez la souris, la prazosine (1 mg/kg) ne modifie pas l'hyperlocomotion induite par le modafinil à des doses comprises entre 32 et 64 mg/kg (Duteil et coll., 1990).

3. Interaction du modafinil avec les récepteurs α_2 adrénergiques

3-1 Arguments en faveur de l'implication des récepteurs α_2 adrénergiques

Chez la souris, l'activité hyperlocomotrice provoquée par le modafinil (i.p.) est légèrement potentialisée par la yohimbine (1 mg/kg, i.p.) (Duteil et coll., 1990).

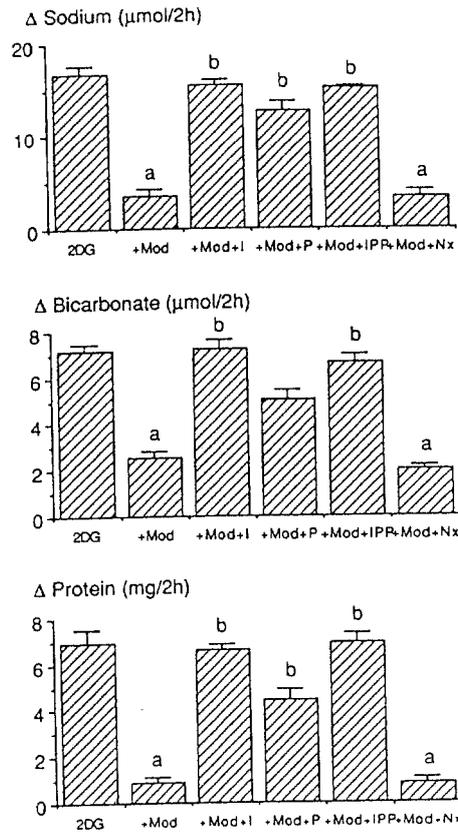
Chez le chat, la yohimbine (1 mg/kg, i.p.) potentialise l'activité hyperlocomotrice et l'hyperthermie induite par le modafinil (Lin et coll., 1992).



Effects of catecholaminergic receptor antagonists on modafinil-induced wakefulness. Examples of 6-h hypnograms showing the effects on sleep and wakefulness following oral applications of modafinil (1 mg/kg, per os) alone or combined with yohimbine (1 mg/kg, i.p.)

Figure 20

Chez le rat, la sécrétion pancréatique induite par le 2-déoxyglucose (2-DG) est bloquée par le modafinil. Cette inhibition est elle-même antagonisée par un antagoniste α_2 adréno-récepteur, l'idazoxan (Nagain et coll., 1991).



Comparison of the 2-h cumulated increases (Δ) in pancreatic secretion over the basal level in response to 2DG (75 mg/kg i.v.) and modafinil (Mod, 250 mg/kg i.p.) in combination with several agonists: I = idazoxan, 0.3 mg/kg, s.c.; P = prazosin, 2 mg/kg, s.c.; IPP = idazoxan + prazosin 0.5 mg/kg, s.c. + propranolol; Nx = naloxone, 1 mg/kg, s.c. The results are means \pm S.E. of groups of 5 to 11 rats. ^a P < 0.001 relative to 2DG, ^b P < 0.001 relative to 2DG + Mod.

Figure 21

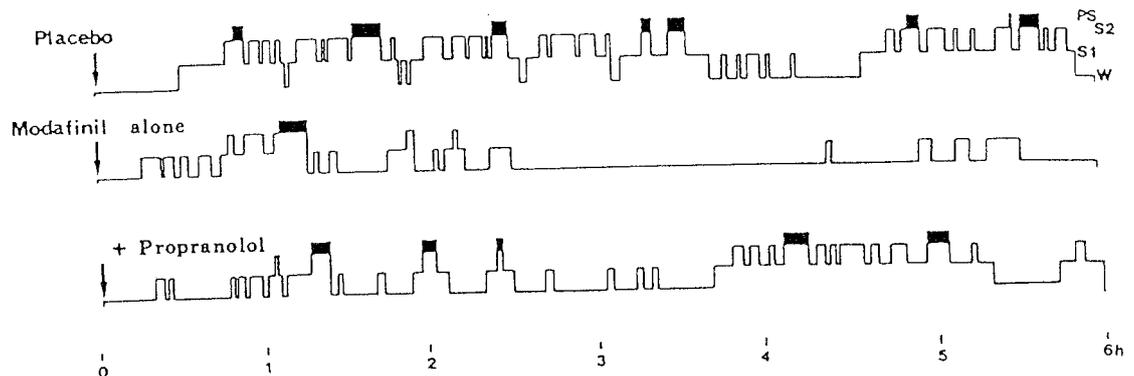
4. Interaction du modafinil avec les récepteurs β adrénergiques

4-1 Arguments en faveur de l'implication des récepteurs β adrénergiques

Lors du test de "résignation apprise" effectué chez le rat, un échappement est observé dès la dose de 4 mg/kg/j, i.p. de modafinil.

Cet effet est antagonisé par le penbutolol (Rambert et coll., 1991).

Chez le chat, le pré-traitement par le propranolol (5 mg/kg, i.p.) inhibe partiellement l'effet d'éveil du modafinil (1 mg/kg) (Lin et coll., 1991).



Effects of catecholaminergic receptor antagonists on modafinil-induced wakefulness. Examples of 6-h hypnograms showing the effects on sleep and wakefulness following oral applications of modafinil (1 mg/kg, per os) alone or combined with propranolol (5 mg/kg, i.p.)

Figure 17

4-2 Arguments en défaveur de l'implication des récepteurs β adrénergiques

Chez la souris, le propranolol (6-32 mg/kg) n'inhibe pas de façon significative l'activité hyperlocomotrice induite par le modafinil (Duteil et coll., 1990).

Lors du test du "désespoir comportemental" chez la souris, le modafinil diminue la durée d'immobilité dès la dose de 8 mg/kg, i.p.

Cette activité n'est pas antagonisée par le propranolol (Rambert et coll., 1991).

5. Interférence du modafinil avec le système dopaminergique

5-1 Arguments en faveur de l'implication du système dopaminergique

Chez la souris, lors du test du "désespoir comportemental" on observe une diminution de la durée d'immobilité dès la dose de 8 mg/kg, i.p. de modafinil.

Cette activité nécessite l'activation de systèmes dopaminergiques D-2 car elle est antagonisée par le sulpiride (Rambert et coll., 1991).

Mise en évidence d'une faible affinité du modafinil sur les sites de recapture de la dopamine.

En effet, la recapture de la dopamine est inhibée à 100% par le modafinil à la concentration de 10^{-4} M. Le KI étant de $1,93 \cdot 10^{-6}$ M (Mignot et coll., 1994).

Chez la souris, l'halopéridol (0,125-0,5 mg/kg) un antagoniste mixte des récepteurs D1 et D2 réduit notablement l'activité hyperlocomotrice induite par le modafinil (Duteil et coll., 1990).

Le modafinil à la concentration de 100 mg/kg entraîne chez le rat éveillé un certain degré d'inhibition de recapture de la dopamine (Fuxe et coll., 1992).

Le modafinil empêche de manière dose-dépendante la diminution de l'immuno-réactivité de la tyrosine hydroxylase induite par le MPTP au niveau de la substance noire et du striatum chez la souris mâle C57 B1/6.

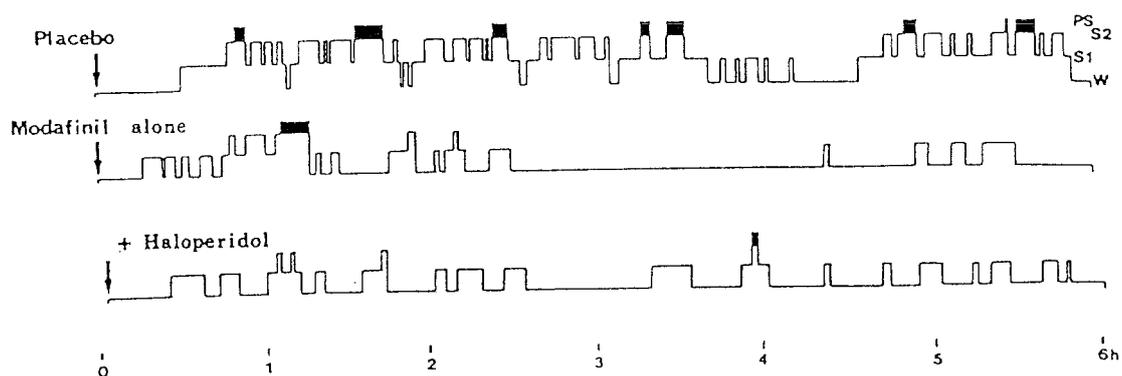
Cette neuro-protection partielle vis-à-vis du MPTP, aurait un mécanisme d'action méconnu qui serait différent d'une inhibition MAO B (observation d'après les études effectuées) et qui ne serait pas totalement lié à l'inhibition de recapture de dopamine (sauf éventuellement pour des concentration très élevées de 100 mg/kg). Cette "neuroprotection" pourrait, selon Janson, correspondre à une augmentation du métabolisme énergétique (Janson et coll.,).

5-2 Arguments en défaveur de l'implication du système dopaminergique

Chez la souris, le sulpiride (32-128 mg/kg) un antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques n'a aucun effet sur l'hyperactivité locomotrice induite par le modafinil (Rambert et coll., 1990).

Chez le rat, l'activité spontanée des neurones dopaminergiques mésencéphaliques n'est pas affectée par l'administration du modafinil (128 mg/kg, i.p.) (Akaoka et coll., 1991).

Chez le rat, l'halopéridol (1 mg/kg, i.p.) introduit 30 minutes avant le modafinil est resté sans effet (Lin et coll., 1991).



Effects of catecholaminergic receptor antagonists on modafinil-induced wakefulness. Examples of 6-h hypnograms showing the effects on sleep and wakefulness following oral applications of modafinil (1 mg/kg, per os) alone or combined with haloperidol (0.5 mg/kg, i.p.).

Figure23

Chez la souris et le rat, le modafinil (16 mg/kg, i.p.) ne modifie pas l'amplitude maximale du pic d'oxydation de catéchols dans le striatum.

Le modafinil n'a pas d'effet sur la fonction nigro-striatale au niveau pré-synaptique (De Sereville et coll., 1994).

Le pré-traitement par un IMAO, le pargyline, ne modifie pas l'action du modafinil (De Sereville et coll., 1994).

Chez la souris, l' α méthyl p tyrosine (50-100 mg/kg), un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase est sans action sur l'augmentation de l'activité locomotrice induite par le modafinil (Rambert et coll., 1990).

6. Interaction du modafinil avec les mécanismes sérotoninergiques

6-1 Observations en faveur de l'implication de la sérotonine

Chez la souris mâle lors d'une prise chronique de modafinil (30 mg/kg), on observe seulement une augmentation du niveau de 5-HIAA. Le niveau de 5-HT reste inchangé (Tanganelli et coll., 1992).

Effects of chronic treatment with modafinil on striatal levels of 5-HT and 5-HIAA in the male mouse

Treatment	Dose (mg/kg)	(ng/g of tissue wet weight)		
		5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT
Solvent		435 ± 25	363 ± 14	0.85 ± 0.04
Modafinil	30 × 14	469 ± 16	534 ± 47***	1.14 ± 0.08**

Means ± SEM, $n = 7-8$. Modafinil (30 mg/kg i.p., suspension in 0.5% gummi arabicum) was given daily for 14 days with the last dose 24 h before sacrifice. Statistical analysis was performed with two-tailed Mann-Whitney U-test. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.02$

Figure 24

On observe les mêmes faits chez le rat lors d'une prise aiguë de modafinil (2x50 mg/kg) (Tanganelli et coll, 1992).

Effects of acute treatment with modafinil on striatal levels of 5-HT and 5-HIAA in the male rat

Treatment	Dose (mg/kg)	(ng/g of tissue wet weight)		
		5-HT	5-HIAA	5-HIAA/5-HT
Saline		1024 ± 57	479 ± 41	0.46 ± 0.02
Solvent		1048 ± 62	498 ± 30	0.48 ± 0.03
Modafinil	50 × 2	984 ± 74	592 ± 53*	0.60 ± 0.04

Means ± SEM, $n = 5-6$. Modafinil (50 mg/kg i.p., suspension in 0.5% gummi arabicum) was given twice at 4.5 and 2.5 h before sacrifice. Statistical analysis was performed by means of Dunn's test. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Figure 25

Chez le cobaye traité de façon aiguë avec le modafinil (30 mg/kg), la baisse du débit de GABA est antagonisée par un traitement (30 minutes avant le modafinil) avec le méthysergide (2 mg/kg, i.p.) (Tanganelli et coll., 1992).

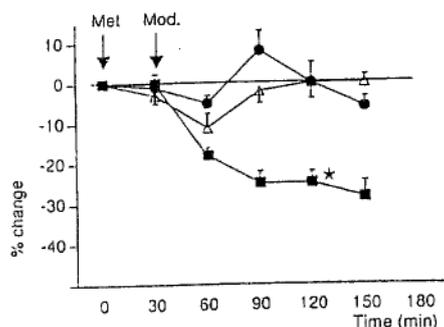


Figure 26
 Percent changes of cortical GABA outflow in freely moving guinea-pigs. ● Methysergide alone 2 mg/kg i.p. (Met), ■ Modafinil alone 30 mg/kg s.c. (Mod); Δ Methysergide 2 mg/kg i.p. (30 min earlier) plus Modafinil 30 mg/kg s.c. Each value is the mean \pm SEM of 5 animals. Multiple comparisons are made with regard to the peak and overall effects. The group given modafinil alone is significantly different from the other two groups with regard to both peak and overall effects. * $P < 0.05$. The values of the total area under the curve (arbitrary units) were: methysergide 2 mg/kg i.p. 357 ± 66 ; methysergide 2 mg/kg i.p. plus modafinil 30 mg/kg s.c. 558 ± 220 ; modafinil 30 mg/kg s.c. 2354 ± 151 *

Rappelons que le méthysergide est un antagoniste de la sérotonine.

On observe les mêmes effets lors d'un pré-traitement avec la kétansérine (0,5 mg/kg, i.p.), un antagoniste des récepteurs 5-HT₂.

A noter que administrés seuls, les antagonistes de la sérotonine n'ont aucun effet sur la libération du GABA.

Chez le cobaye, l'injection pendant 7 jours de 125 µg de 5,7-DHT, (molécule qui détruit les neurones à sérotonine) réduit le niveau cortical de sérotonine. Le traitement chronique (8 jours) par le modafinil empêche, de façon significative, cette réduction et on observe un retour à la normale du taux de sérotonine (Tanganelli et coll., 1994).

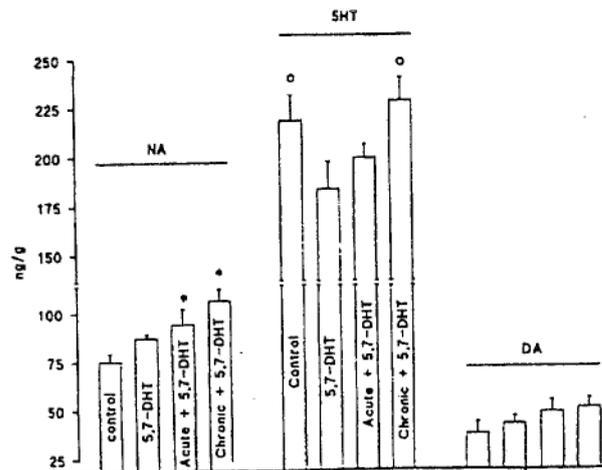


Fig. 4. Effects of acute and chronic administration of modafinil (30 mg/kg s.c.) on NA, 5-HT and DOPAMINE levels in the parietal cortex, under the epidural cup, of 5,7-DHT (125 µg/10 µl PBS i.c.v., 7 days before the experiment)-treated awake freely moving guinea pigs. The repeated modafinil doses were given daily for 8 days before the experiment (for details see Materials and methods). Each value represents the mean ± S.E.M. for six to eight animals. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ statistically different from control; * $P < 0.05$ statistically different from 5,7-DHT-treated animals (SNK test for multiple comparisons).

Figure 27

Toujours chez le cobaye, l'injection intraventriculaire de 5,7-DHT n'influence pas le débit basal de GABA.

Le pré-traitement aigu ou chronique par le modafinil (30 mg/kg) augmente le débit cortical de GABA (Tanganelli et coll., 1994).

La réserpine est une molécule qui assure la vidange des stocks d'indolamines (et donc de sérotonine) en empêchant la capture ou la recapture dans les vésicules de stockage. Chez la souris, aux doses de 1 à 2 mg/kg, elle provoque une diminution importante de l'activité locomotrice spontanée.

A la dose de 2 mg/kg, la prazosine réduit l'activité hyperlocomotrice du modafinil (32-128 mg/kg) (Duteil et coll., 1990).

A la dose de 1 mg/kg, la prazosine n'exerce une action que lorsque la dose de modafinil administrée est élevée (96-128 mg/kg).

Le modafinil réduit la prise alimentaire en augmentant l'intervalle de temps entre chaque repas. Or, les agonistes des récepteurs 5-HT₂ inhibent le comportement alimentaire (Nicolaidis et de Saint Hilaire, 1993).

6-2 Observations en défaveur de l'implication de la sérotonine

Chez la souris, le para chloro phénylalanine, un inhibiteur de la synthèse des indolamines ne modifie pas l'hyperactivité induite par le modafinil (Laboratoire Lafon, 1994).

Le modafinil n'a pas d'affinité avec les sites de recapture de la sérotonine (Mignot et coll., 1994).

7. Interaction du modafinil avec les mécanismes cholinergiques

7-1 Arguments en défaveur de l'implication des mécanismes cholinergiques

L'administration unique du modafinil (30-100 mg/kg sous cutané) ne modifie pas de façon significative le débit de l'acétylcholine (Tanganelli et coll., 1994).

Le modafinil (10^{-4} M) n'a pas d'affinité pour le site de recapture de la choline (Mignot et coll., 1994).

8. Interaction du modafinil avec les acides aminés excitateurs

8-1 Observations en faveur de l'implication du glutamate

L'enzyme glutamine synthétase, localisée dans les astrocytes, entraîne la formation de glutamine à partir du glutamate et de NH_4^+ . La glutamine est une forme de stockage non toxique du glutamate, acide aminé excitateur.

La privation de sommeil paradoxal produit une augmentation du niveau de glutamine synthétase (régulée par la noradrénaline) (Touret et coll., 1994).

Le modafinil entraîne une augmentation du niveau de glutamine synthétase dans le locus cœruleus et le cortex frontopariétal du rat (Touret et coll., 1994).

8-2 Observations en défaveur de l'implication des acides aminés excitateurs

Les essais de mise en évidence d'une liaison du modafinil (10^{-3} M) avec les récepteurs des acides aminés excitateurs (NN méthyl D aspartate, kainate, quisqualate, phencycline, MK- 801) ont été négatifs. Il n'y a eu aucun déplacement des ligands marqués (Mignot et coll., 1994).

Sur des tranches de cortex de rat, le modafinil (1-1000 μM) ne modifie pas l'activité de l'enzyme acide glutamique décarboxylase en présence ou non de pyridoxal phosphate (Tanganelli et coll., 1994).

9. Interférence du modafinil avec les acides aminés inhibiteurs

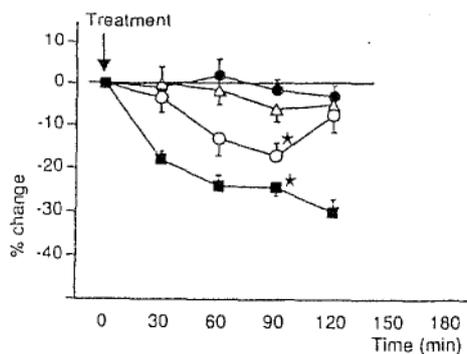
9-1 Observation en ^{clé} faveur de l'implication de la glycine

Il n'a pas été retrouvé de liaison entre le modafinil (10^{-3} M) et le récepteur de la glycine (Mignot et coll., 1994).

9-2 Observations en faveur de l'implication du GABA

Le muscinol est un agoniste des récepteurs GABA A qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Il antagonise à la concentration de $0,5\mu\text{g}/0,5\mu\text{l}$ l'hyperactivité motrice induite par le modafinil chez le chat (Lin et coll., 1991).

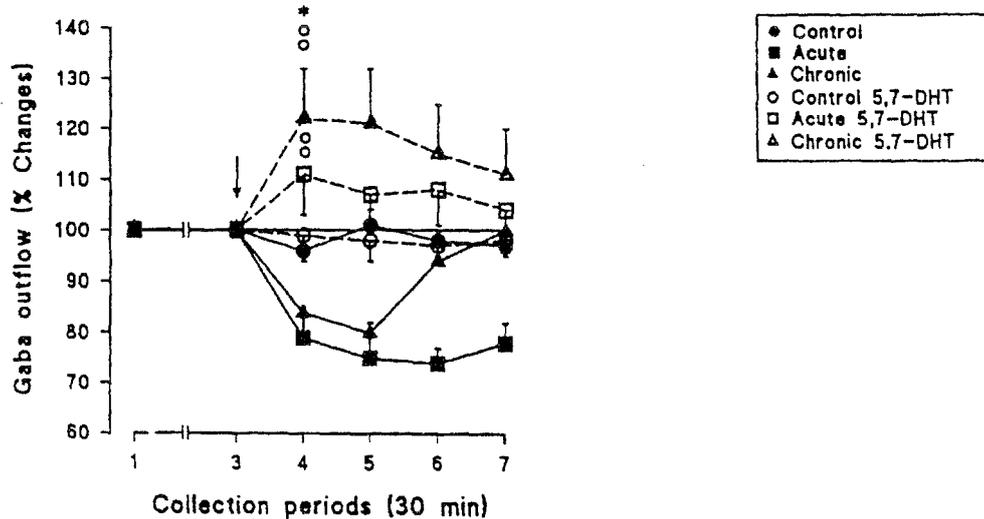
Chez le cobaye, le modafinil (3-30mg/kg, s.c) baisse le débit du GABA au niveau du cortex cérébral (Tanganelli et coll., 1992).



Effects of modafinil on cortical GABA outflow in freely moving guinea-pigs. The drug or the vehicle was injected as indicated by the arrow. The GABA outflow was expressed as percent of the mean of the three values before drug (846 ± 86 pmol/cm²/30 min). Each value is the mean \pm SEM of 5–6 animals. All comparisons are made with the control group both with regard to peak effects and overall effects (see below). * $P < 0.05$. The values of the total areas under the curve (arbitrary units) were: ● control 201 ± 71 ; △ Modafinil 3 mg/kg s.c. 620 ± 311 ; ○ Modafinil 10 mg/kg s.c. $1233 \pm 197^*$; ■ Modafinil 30 mg/kg s.c. $2370 \pm 125^*$

figure 28

Chez le cobaye, l'effet du modafinil sur le débit du GABA est bloqué par le 5-7 dihydroxytryptamine (Tanganelli et coll., 1995).



Effects of acute and chronic administration of modafinil (30 mg/kg s.c.) on the GABA outflow from the parietal cortex of 5,7-DHT-treated and untreated awake freely moving guinea pigs. In the chronic group modafinil was given daily for 8 days while 5,7-DHT was injected i.c.v. (125 μ g/10 μ l PBS) 7 days before the experiment (for details see Material and methods). Modafinil or the vehicle (control) was injected at the arrow. GABA outflow was expressed as percent of the mean of the three basal values before drug administration (for absolute values, see text). Each point represents the mean \pm S.E.M. for six to eight animals. The peak increases of GABA release were statistically evaluated. The histograms of the areas under the curves are shown on the right side of the figure. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ statistically different from control; $\circ\circ$ $P < 0.01$ statistically different from acute as well as chronic modafinil-treated sham-operated animals (SNK-test for multiple comparisons).

Figure 29

9-3 Observation en défaveur de l'implication du GABA

L'affinité du modafinil (10^{-4} M) pour les sites de recaptures du GABA est nulle (Mignot et coll., 1994).

10. Actions membranaires du modafinil et de ces deux métabolites

Objectifs de l'étude :

Apporter un élément de réponse quant au mécanisme d'action du modafinil par la mise en évidence d'éventuelles modifications structurales membranaires similaires ou non à celles induites par le modafinil.

Protocole :

L'étude est réalisée sur des structures membranaires simples (type liposome) par une méthode spectroscopique d'investigation des membranes biologiques : la Résonance Paramagnétique Electronique.

L'interprétation des résultats est faite à partir des spectres obtenus pour différentes concentrations, et pour diverses profondeurs membranaires explorées (du 5^{ème} au 12^{ème} atome de carbone de la chaîne aliphatique).

Résultats :

Le dérivé sulfone présente de grandes similitudes de comportement avec le modafinil, à savoir :

- incorporation préférentielle dans la zone médiane d'un feuillet de membrane au niveau du 10^e atome de carbone
- rigidification de cette zone lorsque la concentration du dérivé sulfone augmente
- à partir du 12^e atome, quelque soit la concentration du dérivé, il n'y a pas de modification de structure.

Le dérivé acide semble avoir un comportement proche de celui de l'amphétamine car dans la zone médiane il y a rigidification dès le 7^e atome de carbone.

L'explication peut être donnée à partir de la structure chimique de la molécule. En effet, celle-ci étant polaire (par la fonction acide), elle a tendance à se positionner à la surface de la membrane. Contrairement au dérivé sulfone, la forme acide induit une nette fluidification de la membrane au niveau du 12^e atome de carbone.

Conclusion :

Sur le plan de l'action structurale, le dérivé sulfone est un analogue du modafinil tandis que le dérivé acide, un analogue du sulfate d'amphétamine. Toutefois, on sait que les deux métabolites n'ont aucune action éveillante, et par conséquent, l'action structurale n'est pas à rapprocher de l'action pharmacologique.

Des études sur des membranes naturelles et non plus artificielles donneront peut-être davantage d'informations sur les relations structure/fonction du modafinil et de ces dérivés (Abel-Coindoz et coll., 1993).

**ETUDE DU POTENTIEL DE
PHARMACODEPEDANCE ET DE
TOLERANCE DU MODAFDINIL**

ETUDE DU POTENTIEL DE PHARMACODEPENDANCE ET DE TOLERANCE DU MODAFINIL

Compte-tenu de l'activité pharmacodynamique stimulante de l'éveil du modafinil, il semble important d'évaluer un éventuel potentiel de pharmacodépendance de ce produit.

1. Chez l'animal

1-1 Potentiel de dépendance psychique

1-1-1 Etude de discrimination chez le rat

L'étude est faite sur des rats conditionnés à appuyer (pour obtenir une réponse) sur l'un ou sur l'autre des deux leviers d'une cage de Skinner selon qu'il ont préalablement reçu une administration de cocaïne ou de placebo.

Les résultats en fonction de la dose sont les suivants :

modafinil (mg/kg, i.p)	nombre de rat reconnaissant	
	le modafinil	comme la cocaïne
3 - 100	6	0
150	5	1
250	2	4

(Figure 30 : D'après leLaboratoire Lafon, 1994)

1-1-2 Etude d'auto-administration chez le singe

L'étude est faite sur des singes habitués à appuyer sur un seul levier pour s'auto-injecter des bolus d'une perfusion contenant soit de la cocaïne (0,05 mg/kg, iv), soit du placebo; le nombre d'appuis sur le levier est important lorsque la cocaïne est disponible dans la perfusion alors qu'il est faible lorsque le placebo est disponible.

Afin de permettre l'auto-administration par voie intra-veineuse, le modafinil a subi au préalable une solubilisation dans un mélange émulsifor-éthanol.

Les résultats en fonction de la dose du modafinil sont les suivants :

- à la dose de 0,03 mg/kg, iv, les singes ne s'auto-administrent pas le modafinil,
- à des doses comprises entre 0,1 et 0,3 mg/kg, iv, le nombre d'auto-injections croît, mais sans relation dose-effet (Laboratoire Lafon, 1994).

1-1-3 Conclusion

Compte-tenu des résultats obtenus lors de ces deux études, on ne peut pas exclure en pharmacologie animale, un potentiel de pharmacodépendance du modafinil puisqu'il se substitue à la cocaïne chez le singe.

1-2 Potentiel de dépendance physique

Un certain nombre d'études ont été réalisées chez l'animal afin de mettre en évidence un éventuel potentiel de dépendance physique du modafinil. Les observations sont les suivantes :

- l'administration du modafinil (22,5 mg/kg) durant 4 jours et 4 nuits consécutifs à des singes Rhésus n'est pas suivie d'effets comportementaux secondaires lors du sevrage. Il existe un très léger effet rebond (Lagarde et Milhaud, 1990).

- Chez le singe *Macaca Maculata*, après 4 jours d'administration de modafinil (32 mg/kg), l'administration au jour 5 de placebo ne modifie pas de façon significative l'activité nocturne (comparaison faite avec un groupe recevant un placebo durant 5 jours). Aucun syndrome de retrait n'est observé suite à la dernière administration. Il n'y a ni augmentation ni diminution de la durée de la motilité, conformément à l'absence d'effet rebond (Hermant et coll., 1990).

- Chez le macaque artoïde, 15 administrations per os de modafinil (60 mg/kg) réparties sur 19 ou 24 jours n'entraînent pas de syndrome de sevrage ni de séquelles comportementales en général (Milhaud et Lagarde).

- Chez la souris, un traitement de 18 jours par le modafinil n'a fait apparaître aucun élément comportemental faisant suspecter un syndrome de sevrage (Laboratoire Lafon, 1994).

1-3 Potentiel de tolérance

Il n'y a pas d'étude évaluant la tolérance pharmacologique, c'est-à-dire la diminution de l'effet pharmacologique pour une concentration sanguine constante.

La relation entre la concentration sanguine et l'activité locomotrice est évaluée chez des souris (n=12) mâles et femelles après une administration répétée. Les résultats obtenus sont ceux du jour 5 (Moachon et coll, 1990).

1) Single MODA administration. Results are tabulated below :

MODA (ng.kg ⁻¹)	0		8		16		32		64		128	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
LA	485	503	501	592	569	590	678	893	910	1056	1078	1233
s.e.m.	43.0	36.2	35.9	46.4	35.8	42.2	52.6	71.9	77.9	76.8	96.7	65.1
MODA levels	0	0	1.4	1.0	2.1	1.7	4.3	6.4	11.5	13.6	21.5	24.6
s.e.m.	0	0	0.23	0.13	0.42	0.37	0.76	1.11	1.64	2.42	4.17	4.47

2) Repeated MODA administration. Dose schedule :

Groups	G1	G2	G3	G4
MODA 64 ng.kg ⁻¹ b.i.d. x 4 days	0	0	+	+
MODA 64 ng.kg ⁻¹ on the 5th day	0	+	0	+

Results (LA and MODA levels) on the 5th day :

	M	F	M	F	M	F	M	F
LA	483	511	890	1078	333	398	687	804
s.e.m.	42.4	30.2	66.2	73.5	35.2	36.2	62.8	51.0
MODA levels	0	0	15.1	14.9	0.1	0.1	6.1	6.9
s.e.m.			2.46	2.84	0.02	0.04	0.97	0.86

Figure 31

Après une prise unique les niveaux plasmatiques du modafinil augmentent de façon linéaire avec les doses et sont fortement corrélés à l'activité locomotrice.

Après une prise répétée, on observe :

- une baisse de l'activité (G4 vs G1, ou G4 vs G3)
- une baisse de la concentration sanguine en modafinil (G4 vs G2) de l'ordre de 50%.
- une augmentation du poids du foie de l'ordre de 20 % (G3 vs G1; G4 vs G2).

On peut donc admettre que de hautes doses de modafinil entraînent une induction enzymatique hépatique.

Nous AVONS vu précédemment que le modafinil provoque une baisse du débit de GABA. Après 7 jours de traitement, on observe que la durée de cette action est diminuée. Cependant, le pic de réduction est le même par rapport à une administration aiguë.

On peut donc admettre que l'administration chronique provoque une dégradation plus rapide du GABA (Tanganelli et coll., 1994).

Chez le singe *Macaca Maculatta* auquel on a administré du modafinil (32 mg/kg) durant 5 jours de suite, on observe que l'éveil est continu pendant les deux premières nuits puis que l'activité éveillante baisse progressivement pendant les nuits 4 et 5 (Hermant et coll., 1991).

La diminution de l'effet avec le temps semble plus être due d'après Moachon à une diminution de concentration sanguine. S'agirait-il d'une auto-induction enzymatique?

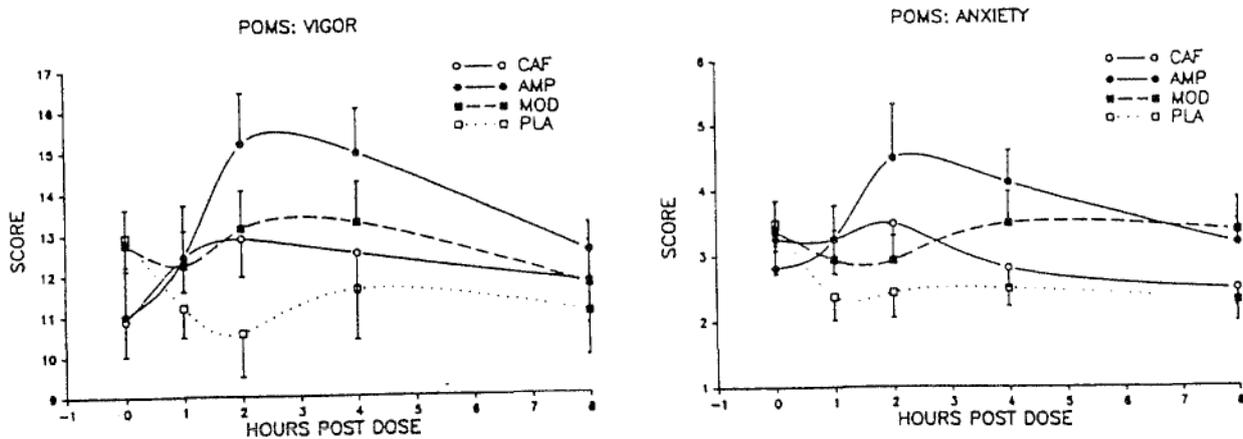
2. Chez l'homme

2-1 Potentiel de dépendance psychique

Si l'on admet que le risque de toxicomanie est lié aux sensations subjectives, il semble intéressant d'évaluer les effets subjectifs du modafinil et de les comparer à ceux de la dexamphétamine et de la caféine versus un placebo.

Les effets comportementaux, subjectifs et physiologiques du modafinil (300 mg per os) ont été comparés à ceux de la dexamphétamine (15 mg per os), de la caféine et du placebo, administrés en prise unique chez 16 volontaires sains. Les 16 volontaires sains (8 femmes et 8 hommes) n'ont aucun antécédent de toxicomanie et leur consommation de café est modérée.

Les effets subjectifs de vitalité et d'anxiété sont représentés sur les graphes suivants (Warot et coll., 1993) :



Mean scores (\pm sem) for the POMS subscales: tension-anxiety, vigor before 1, 2, 4 and 8 h following treatments.

Figure 32

Aux doses étudiées, les effets subjectifs du modafinil sont différents de ceux de la dexamphétamine alors qu'ils se rapprochent de ceux de la caféine.

Toutefois, même si le modafinil ne semble pas avoir d'effets subjectifs "amphétamine-like" sur une population saine, ces résultats ne permettent pas de prédire les effets en cas d'abus du modafinil. Pour cela il faudrait établir une courbe dose-effet qui permettrait de voir si les effets "amphétamine-like" n'apparaissent pas à des doses élevées de modafinil.

Lors d'une étude en phase I en milieu hospitalier, on a observé la tolérance clinique du modafinil pris en doses croissantes et en administration répétée (7 jours).

L'essai est monocentrique en double aveugle par palier de doses, contrôlé par placebo. La dose maximale de modafinil a été arbitrairement fixée à 1000 mg/24 h. Les prises sont orales et biquotidiennes (le matin et le midi).

A la dose de 200 mg, le modafinil provoque une activité positive, à savoir que les sujets se sentent actifs, énergiques, dynamiques, en forme.

A la dose de 1000 mg, le modafinil provoque à l'inverse une activité négative. Les sujets sont crispés, mal à l'aise, inquiets, énervés, tendus.

Face à ces résultats, on peut supposer que si le modafinil peut entraîner une dépendance psychique, ce ne sera qu'à des doses faibles, doses auxquelles une activité positive est ressentie.

(Laboratoire Lafon, 1994).

Une étude du potentiel de dépendance psychique chez d'anciens toxicomanes est en cours sous l'égide du National Institute of Drug Abuse.

2-2 Potentiel de dépendance physique

Une étude conduite chez 19 toxicomanes en cours de désintoxication et se plaignant d'asthénie physique a montré l'absence de comportement appétitif et de syndrome de sevrage au modafinil administré pendant 28 jours (200 mg/24h).

Lorsqu'un effet pharmacodynamique a été constaté (13 cas), la levée d'inhibition a été vécue 8 fois comme désagréable avec arrêt du traitement dans 2 cas (Laboratoire Lafon, 1994).

Cette étude est discutable dans la mesure où il s'agissait d'héroïnomanes en cours de sevrage. Il est difficile d'évaluer un tel produit dans de telles circonstances et l'absence d'appétence n'est pas un argument suffisant.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION
ET DE
DELIVRANCE DU MODAFINIL**

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU MODAFINIL

Avis du Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale
(Art. R. 163-2, 2e alinéa, du Code de la Sécurité Sociale)

"Le Modiodal est un médicament soumis à prescription restreinte dont les conditions de prise en charge relèvent des médicaments d'exception.

En effet, l'A.M.M., compte tenu notamment des examens indispensables à l'établissement du diagnostic, à savoir enregistrement polygraphique du sommeil et test itératif de latence d'endormissement, classe le Modiodal dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie et/ou aux centres du sommeil.

En outre, pour des raisons médico-économiques, le remboursement aux assurés sociaux est subordonné à la procédure relative aux médicaments d'exception (art. R. 163-2 du Code de la Sécurité Sociale). Cette procédure concerne la prescription dans les seules pathologies retenues par l'A.M.M. : narcolepsie avec ou sans cataplexie et hypersomnie idiopathique.

Ces deux affections sont des maladies de longue durée au sens de l'article L. 324-1 du Code de la Sécurité Sociale, c'est-à-dire nécessitant des soins continus de plus de six mois et relevant à ce titre de la procédure d'examen conjoint entre médecin traitant et médecin-conseil.

En conséquence, les conditions de remboursement du Modiodal relèvent des procédures suivantes :

- prescription médicale initiale hospitalière, telle que définie par l'A.M.M. ;*
- rédaction dans tous les cas de la prescription sur une ordonnance de médicament d'exception attestant de la conformité aux indications de la fiche d'information thérapeutique ;*
- les pathologies ouvrant droit à la prise en charge du Modiodal entrent dans le cadre de la réglementation des affections de longue durée.*

Nota. - L'exonération du ticket modérateur ne peut être accordée que si les conditions prévues à l'article L. 322-3 pour les soins en rapport avec une affection grave ne figurant pas sur la liste mentionnée au 3e paragraphe de l'article L. 322-3 sont réunies (application de l'arrêté du 30 décembre 1986)."

Le modafinil, inscrit sur la liste I des substances vénéneuses est soumis à une prescription restreinte. La prescription doit être rédigée sur une "ordonnance de médicament d'exception".

Les indications de l'AMM, établies le 31 mai 1995 sont :

- la narcolepsie avec ou sans cataplexie
- l'hypersomnie idiopathique.

Le diagnostic clinique doit être confirmé par les tests d'exploration du sommeil (enregistrement polygraphique du sommeil de nuit (EPS) et test itératif de latence d'endormissement de jour (TILE)).

La prescription initiale est hospitalière et annuelle. Elle est réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et/ou aux centres du sommeil.

Une fois par an, une nouvelle prescription est possible après un bilan clinique du patient .

Tous les 5 ans, un contrôle est effectué par des explorations fonctionnelles du sommeil (EPS et TILE).

Le renouvellement de la prescription initiale peut être réalisé par tout prescripteur dans les périodes intermédiaires.

**LE PHARMACIEN FACE A
L'ADULTE INSOMNIAQUE**

LE PHARMACIEN FACE A L'ADULTE INSOMNIAQUE

"Je dors mal"

Proposition de questions d'orientation clinique

Selon vous, quelle est la cause de perturbation du sommeil? (bruit, grossesse, problème urinaire, deuil, décalage horaire, stress professionnel,...)

Avez-vous des soucis personnels ou professionnels?

Depuis quand dormez-vous mal? Moins de 3 nuits, moins de 3 semaines, plus de 3 semaines?

Quelle est la durée moyenne actuelle de votre sommeil?

Habituellement, vous considérez-vous comme étant un "petit" ou un "gros" dormeur?

Combien de temps mettez-vous pour vous endormir avec et sans médicament?

Quel est le nombre de réveils nocturnes?

Quelle est la durée totale des réveils nocturnes?

Faites-vous des cauchemars?

Quelle est l'heure de votre réveil (sans réendormissement)?

Faites-vous des siestes? Combien de siestes faites-vous? Quelle est la durée des siestes?

Votre entourage a-t-il noté une modification de votre sommeil ou de votre comportement dans la journée?

Prenez-vous des médicaments? Lesquels? Depuis quand?

Avez-vous arrêté la prise d'un médicament récemment?

Quel type de boisson prenez-vous? (café, thé, Coca-Cola, alcool,...)

Pratiquez-vous un sport?

Exemples de médicaments qui perturbent le sommeil :

Les amphétaminiques

Les antidépresseurs (antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine-oxydase)

Les benzodiazépines

Les neuroleptiques

Les antiparkinsoniens (Lévodopa, bromocriptine, amantadine)

Les antiépileptiques (diphényhydantoïne, carbamazépine)

Les médicaments de l'appareil cardio-vasculaire (méthyldopa, clonidine, dihydralazine, β bloquant, inhibiteurs calciques)

La théophylline et les β_2 mimétiques

Les anti-inflammatoires (corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Les antirhumatismaux (chloroquine et ses dérivés, sels d'or)

Les anti-infectieux (isoniazide, acide nalidixique, ciprofloxacine, dérivés imidazolés, griséofulvine, zidovuline, aciclovir)

Les rétinoïdes

(Billard, 1994)

Afin d'établir un traitement adapté, les médecins proposent aux patients de compléter "l'agenda du sommeil".

L'agenda de votre sommeil

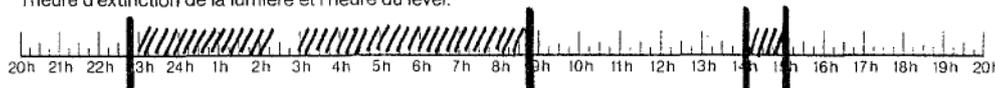
Date de ce jour 14.1.1994 Jour de travail Jour de repos

NOTES :

EXEMPLE

Hachurez les moments où vous avez dormi
(en laissant en blanc les moments où vous étiez éveillé).
Marquez d'un trait vertical
l'heure d'extinction de la lumière et l'heure du lever.

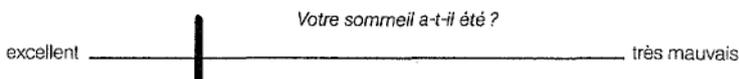
*à compléter le soir
en cas de sieste*



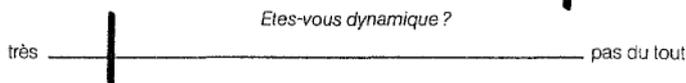
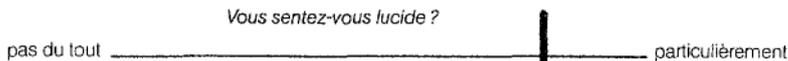
Quel(s) hypnotique(s) avez-vous pris hier soir **au coucher**?
Combien de comprimés?

1.
2.

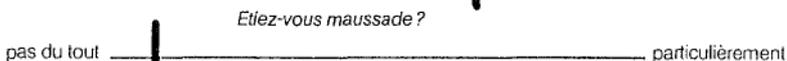
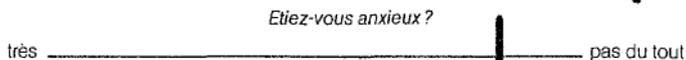
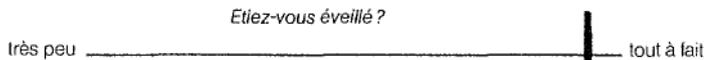
Mettez un trait vertical
à l'endroit qui vous paraît le mieux correspondre à votre état :



Ce matin



Dans la journée (à compléter le soir)



CONCLUSION

CONCLUSION

Le modafinil, par son mode d'action original, ne peut pas être classé dans la classe des nooanaleptiques, qu'ils soient amphétaminiques (type dexamphétamine), ou non amphétaminiques (type méthylphénidate).

Il appartient à une nouvelle famille de molécule que Bastuji et Jouvet ont appelé eugrégorique (du grec: eu=bon, gregor=éveil).

Bien que les effets indésirables du modafinil ne soient pas semblables à ceux des dérivés amphétaminiques, les conditions de prescription et de délivrance de ce produit sont rigoureuses. La prescription initiale doit être hospitalière et réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et/ou aux centres de sommeil.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette précaution d'utilisation. En effet, les études sont encore insuffisantes pour écarter un risque important de tolérance et de dépendance. Chez l'animal, la tolérance pharmacologique et la pharmacodépendance doivent être précisés. Chez l'homme sain, "volontaire sain", le potentiel de dépendance doit être mieux évalué (une évaluation du modafinil par le National Institute of Drug Abuse serait en cours) . A l'heure actuelle, il est difficile de savoir si des personnes toxicomanes aux amphétamines ou pharmacodépendantes à d'autres substances , ne détourneront pas le modafinil ou son précurseur, l'adrafinitil, de son usage. Seul un suivi de pharmacovigilance permettra d'apprécier le profil de tolérance et de pharmacodépendance du modafinil. Cette expérience permettra de préciser les effets pharmacologiques du modafinil (action thérapeutique, effets indésirables, pharmacodépendance) et de les comparer à ceux de la caféine et de l'amphétamine.



Un certain recul est donc nécessaire, d'autant que le potentiel réel de dépendance des psychotropes peut être précisé tardivement après leur commercialisation.

Le modafinil ne démontre pas pour l'instant d'effets indésirables notoires. Pour les sujets atteints de narcolepsie-cataplexie ou d'hypersomnie, cette molécule est d'un intérêt majeur. Cependant, la réputation publique de l'innocuité du modafinil ne peut-elle pas constituer un danger? En effet, dans certaines professions où une vigilance accrue et soutenue est parfois demandée, ne sera-t-il pas tentant d'utiliser ce type de produit? Sera-t-il alors toujours utilisé dans des conditions normales d'utilisation? Il n'est pas nécessaire je crois de rappeler que la réduction du temps de sommeil de façon continue peut entraîner des effets graves sur le plan comportemental.

Ainsi que nous l'avons vu dans l'étude, le potentiel de tolérance et de dépendance n'est pas à exclure totalement. Sur ces points, seul un suivi de pharmacovigilance permettra d'apprécier le profil de tolérance et de pharmacodépendance du modafinil.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abel-Coindoz C., Vezin H., Daveloose D., Roussel B., Viret J. : Etude par RPE des modifications structurales induites sur les liposomes par deux métabolites de modafinil.

Ann. pharmaceutiques française , 1993, **51** : 197-204

Akaoka H., Roussel B., Lin J.S., Chouvet G., Jouvet M., : Effect of modafinil and amphetamine on the rat catecholaminergic neuron activity.

Neuroscience Letters , 1991, **123** : 20-22

Arbus L., Tiberge M. : Sommeil, Somnolence et insomnie.

Le concours médical , 1990, **14-07**, 112-125

Becue T., Broquaire M. : Confirmation of the structure of by-products in the synthesis of Modafinil by liquid chromatography-mass spectrometry.

J. Chromatogr , 1991, **557** : 489-94

Benoit O., Clodore M., Touron N., Pailhous E. : Effects of CRL 40476 on sleepiness in normal sleep deprived and in symptomatic subjects.

Abstracts -8TH european congress of sleep research, Hungary, Sept., 1-5, 1986.

Besset A. : Les stades du sommeil humain.

Impact. Le praticien perfectionnement permanent. ,Dossier **86**, 19 oct.1985.

Besset A., Tafti M., Villemin E., Billard M. : Effets du modafinil (300 mg) sur le sommeil, la somnolence et la vigilance du narcoleptiques.

Neurophysiol Clin , 1993, **23** : 47-60

Billard M. : Le sommeil normal et ses variations.

Impact medecin. Les dossiers du praticiens n°75. Les troubles du sommeil.

19 oct. 1990.

Billard M. : Le sommeil normal et pathologique.

Ed. MASSON, 1994.

Billard M : La narcolepsie-cataplexie, une maladie paradoxale.

1994.

Billard M., Besset A., Montplaisir J., Laffont F., Goldenberg F., Weill J.S, Lubin S. :

Modafinil : A double-blind multicentric study.

Sleep , 1994, **17** : 107- 112.

Billard M. et Cadilhac J. : Les hypersomnies récurrentes.

Rev. Neurol. (Paris), 1988, **144**, 4 : 249-258.

Billard M., Dissoubray C., Lubin S., Cadilhac J. : Short and long-term effects of modafinil in narcoleptic and in idiopathic CNS hypersomnic patients.

Sleep , 1989 , **88** : 301-303

De Sereville J.E., Boer C., Rambert F.A., Duteil J. : Lack of pre-synaptic dopaminergic involvement in modafinil activity in anaesthetized mice : in vivo voltammetry studies.

Neuropharmacology , 1994, vol.**33**, No.6 : 755-761

Duteil J., Rambert A., Pessonnier J., Hermant J.F., Gombert R., Assous E. : Central α_1 -adrenergic stimulation in relation to the behaviour stimulating effect of modafinil; studies with experimental animals.

European journal of Pharmacology , 1990, **180** : 49-58

Duteil J., de Sereville J.-E., Boer C., Rambert F.A. : Lack of dopaminergic involvement in modafinil, but not amphetamine and methylphenidate, activity in anaesthetized mice and rats : in vivo voltammetry studies.

European Journal of Pharmacology , 1990, **193-4** : 1406-1407

Fuxe L., Janson A.M., Rosen L., Finman U.-B., Tanganelli S., Morari M., Goldstein M., Anati L.F. : Evidence for a protective action of the vigilance promoting drug Modafinil on the MPTP-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine neurons in the black mouse : an immunocytochemical and biochemical analysis.

Experimental Brain Research , 1992, **88** : 117-130

Gaillard J.M : Le sommeil normal.

Dans "Le sommeil et ses troubles", éd. DOIN, 1990

Goldenberg F. : Mise au point d'un indice EEG de vigilance diurne. Application aux essais pharmacologiques.

Rev. E.E.G Neurophysiol. clin., , 1986, **16** : 39-48

Hermant J.F., Rambert F.A., Duteil J. : Awakening properties of modafinil : effect on nocturnal activity in monkey (*Macaca mulatta*) after acute and repeated administration.

Psychopharmacology ,1991, **103** : 28-32.

Hermant J.F., Rambert F.A., Duteil J. : Lack of cardiovascular effects after administration of modafinil in conscious monkeys.

Fundam. clin. pharmacol. , 1991; **5(9)** : 825.

Janson A.M., Fuxe K., Goldstein M., Agnati L.F. : The MPTP model of Parkinson's disease in the mouse. Modafinil- a new potential neuroprotective agent.

Lagarde D., Milhaud C. : Electroencephalographic effects of modafinil, an alpha-1-adrenergic psychostimulant, on the sleep of Rhesus Monkeys.

Sleep. , 1990, **13(5)** : 441-448

Lin J.S., Roussel B., Akaoka H., Fort P., Debilly G., Jouvét M. : Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat.

Brain Research , 1992, **591** : 319-326

Lin J.S., Roussel B., Jouvét M. : Etude comparative de l'effet d'éveil du modafinil et des amphétamines chez le chat. Rôle des catécholamines centrales.

Neurophysiol Clin , 1991, **21** : 213-36.

Marchand F., Cuartas J., Bonora I., Garma L., Galland Y., Lubin S. : Résultats thérapeutiques du modafinil chez 32 patients sur 112 hypersomniaques examinés à l'unité de sommeil.

Neurophysiol. clin. , 1991, **21**: 213-36.

Mignot E., Nishino S., Guilleminault C., Dement W.C. : Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity.

Sleep, 1994, **17** (5) : 436-437

Milhaud C.L., Lagarde D.P. : Présentation d'un nouveau stimulant : le CRL 40476 .

Moachon G., rambert F.A., Matinier D., Pessonnier J., Clenet M., Duteil J. : Modafinil plasma levels are correlated to locomotor effect in mice.

Thérapie , 1990, **45** abstract 108.

Nagain C., Chariot J., Vaille C., Rozé C. : Effect of modafinil on pancreatic exocrine secretion in the rat. A comparison with methadone.

European Journal of Pharmacology , 1991, **201** : 203-208

Nicolaidis S. et de Saint Hilaire Z. : Nonamphetamine awaking agent modafinil induces feeding changes in the rat.

Brain Research Bulletin , 1993, **32** : 87-90

Rambert F.A., Pessonnier J., Duteil J. : Modafinil, amphetamine and methylphenidate-induced hyperactivities in mice involve different mechanisms.

European Journal of Pharmacology , 1990, **183(2)** : 455-6.

Rambert F.A., Pessonnier J., Hermant J.F., de Sereville J.E., Duteil J. : Pharmacologie animale du modafinil.

Neurophysiol Clin , 1991, **21** : 213-36.

Saletu B., Frey R., Krupka M., Anderer P., Grünberger J., Barbanoj M.J. : Differential effects of a new central adrenergic agonist- modafinil- and D- amphetamine on sleep and early morning behaviour in young healthy volunteers.

Int. J. Clini. Parm. Res , 1989, **IX(3)** : 183-195

Tanganelli S., Ferraro L., Bianchi C, Fuxe K. : 6-hydroxy-dopamine treatment counteracts the reduction of cortical GABA release produced by the vigilance promoting drug modafinil in the awake freely moving guinea-pig.

Neuroscience Letters , 1994, **171** : 201-204

Tanganelli S., Fuxe K., Ferraro L., Janson A.M., Bianchi C. : Inhibitory effects of the psychoactive drug modafinil on γ -aminobutyric acid outflow from the cerebral cortex of the awake freely moving guinea-pig.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol , 1992, **345** : 461-465.

Tanganelli S., Perez de la Mora M., Ferraro L., Mendez-Franco J., Beani L., Rambert F.A., Fuxe K. : Modafinil and cortical γ -aminobutyric acid outflow. Modulation by 5-hydroxytryptamine neurotoxins.

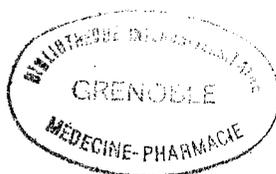
European Journal of Pharmacology , 1995, **273** : 63-71

Touret M., Sallanon-Moulin M., Fages C., Roudier V., Didier-Bazes M., Roussel B., Tardy M., Jouvet M. : Effects of modafinil-induced wakefulness on glutamine synthetase regulation in the rat brain.

Molecular Brain Research , 1994, **26** : 123-128

Warot D., Corruble E., Payan C., Weil J.S., Puech A.J. : Subjective effects of modafinil, a new central adrenergic stimulant in healthy volunteers: a comparison with amphetamine, caffeine and placebo.

Eur. Psychiatry , 1993, **8** : 201-208.



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

Pharmacologie du modafinil et
revue bibliographique

CANDIDAT : M^{elle} TORREGROSSA Patricia

Vu

GRENOBLE, le 20 Mai 1996

Le Président du Jury

P. J. BENOÎTE

Vu

GRENOBLE, le

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie



J. ROCHAT

