



HAL
open science

Narcolepsie : définitions, traitements, aides et conseils à l'officine

Aurélien Bobillier

► **To cite this version:**

Aurélien Bobillier. Narcolepsie : définitions, traitements, aides et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04777361

HAL Id: dumas-04777361

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04777361v1>

Submitted on 12 Nov 2024

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

NARCOLEPSIE : DÉFINITIONS, TRAITEMENTS, AIDES ET CONSEILS À L'OFFICINE

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par M. Aurélien BOBILLIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 28/10/2024

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Dr Marie FAURE-JOYEUX

Membres :

Mme le Dr Catherine GILLY (directrice de thèse)

M. le Dr Bruno REVOL

M. le Dr Guillaume DULAC

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélié	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélié	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDJEWÉ	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Chers membres du jury, permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude pour l'attention et le soin que vous avez apporté à la lecture et l'évaluation de ma thèse.

À ma présidente de jury, Mme le Dr Marie FAURE-JOYEUX,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse, merci pour vos enseignements pendant mon cursus universitaire et de m'accorder ce temps précieux.

À ma directrice de thèse, le Dr Catherine GILLY,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir proposé ce sujet, merci pour vos conseils, votre réactivité, votre disponibilité et votre engagement auprès des étudiants.

Au membre du jury, M. le Dr Bruno REVOL,

Je vous remercie d'avoir accepté spontanément de composer ce jury, j'apprécie votre ouverture d'esprit sur le milieu officinal et votre contribution précieuse en qualité de pharmacien en pharmacovigilance.

Au membre du jury, M. le Dr Guillaume DULAC,

Je vous remercie d'avoir répondu favorablement à mon invitation pour apporter votre expérience professionnelle dans ce travail de thèse, merci pour votre sérieux et votre soutien.

À ma famille,

À mes parents, un grand merci pour votre soutien et votre amour malgré mon parcours universitaire qui a pu être chaotique à certains moments, vous allez pouvoir souffler c'était juste une excuse pour rester plus longtemps dans le cocon familial. Je vous aime.

À mes frères, Alexandre et Julien, on n'est peut-être pas les frères les plus fusionnels mais on partage les mêmes valeurs. Désolé si j'ai pour mauvaise habitude de ne pas donner de nouvelles, je serai toujours là pour vous, mais laissez-moi un peu tranquille quand même.

À Colette, merci pour ta présence à nos côtés depuis toutes ces années et les petites douceurs que tu nous ramènes tous les week-ends.

À mes grands-parents, tantes, oncles, cousins et cousines, filleule, merci pour ces moments partagés en famille et ceux à venir.

À mes amis,

À Mehdi, le meilleur du monde (WOUAAH), à nos souvenirs depuis la PACES, c'est dans les moments difficiles que naissent les plus belles amitiés. Merci pour ton soutien durant toutes ces années et pour tous les voyages qu'on a fait ensemble (sauf Dublin...).

À Julien, on s'est jamais vraiment quittés depuis la cinquième, à nos fous rires, à nos innombrables souvenirs et tours nocturnes que ce soit en vélo, à moto, en citelib ou en voiture avant de finir à la fougasse à 5h du mat'. La bise à tes parents et à Marine.

À Fifi (et Morgane) pour nos roadtrips de galère à moto avec Ju, à nos journées circuit à dormir dans un box sur un matelas gonflable ou dans une camionnette de location.

À Dudu (et Aude), tu as essayé de m'esquiver pour pas tomber avec moi pour les TP en p2, tu as bien fait, mais j'ai su me rattraper en venant squatter chez toi chaque mardi, ton seul jour de repos.

À Fédé (et Louisa), même si t'as préféré changer de team, c'est toujours un plaisir de sortir le vélo pour aller voir le tour de France avec toi et je sais pas ce que tu prends comme produit mais partage mec !

À tous mes amis de pharma, nul doute que vous vous reconnaitrez, merci pour ces années passées à vos côtés, j'espère qu'on arrivera à se voir encore longtemps malgré tous ceux qui partent à l'autre bout du monde, je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.

À ma team de Mayotte: Neemah, Mariam, Aïcha, Sarah, Soso, Bram's, Sohan, l'équipe de la pharmacie du lagon, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts et de me donner l'envie de revenir à chaque départ de l'île, Marahaba !

À toi mon amour,

Désolé pour les heures laissées passées, la tête pleine de doutes à confondre rien foutre avec patience.

Merci infiniment pour ton soutien indéfectible et ton amour pendant toutes ces années, la vie passe tellement vite à tes côtés.

Merci pour tes relectures qui m'ont permis de venir à bout de cette thèse.

Je t'aime.

Table des matières

Remerciements.....	5
Table des matières.....	8
Liste des abréviations	11
Liste des annexes.....	12
Liste des définitions	13
Liste des illustrations	14
Liste des tableaux	16
Introduction	17
1. Historique et compréhension de la narcolepsie.....	18
1.1 Définition de la Narcolepsie	19
1.2 Épidémiologie.....	20
1.3 Symptomatologie de la Narcolepsie	20
Sommeil nocturne.....	21
Somnolence diurne	21
Cataplexies	21
Hallucinations.....	22
Paralysie du sommeil	22
Prise de poids.....	23
1.4 Évolution de la maladie	24
1.5 Comorbidités et complications à long terme.....	25
2. Physiopathologie de la narcolepsie	25
2.1 Physiologie du cycle éveil - sommeil.....	25
Définition du sommeil.....	25
Structure du sommeil.....	25
Sommeil lent	26
Sommeil paradoxal	27
2.2 Horloge circadienne et homéostasie du sommeil	28
2.2.1 La régulation du rythme circadien	28
2.2.2 L'influence des facteurs génétiques.....	29
2.2.3 L'influence des facteurs environnementaux.....	29
2.2.4 La régulation homéostatique	31

2.3	Mécanismes biologiques impliqués dans la narcolepsie	32
2.3.1	Narcolepsie de type 1.....	32
2.3.2	Narcolepsie de type 2.....	36
3.	Diagnostic	37
3.1	Critères diagnostiques	37
	Narcolepsie de type 1	37
	Narcolepsie de type 2	38
3.2	L'investigation clinique	39
3.2.1	Interrogatoire clinique	39
3.3	Les investigations paracliniques	40
3.3.1	Tests en centre du sommeil (polysomnographie, TILE)	40
	Polysomnographie	40
	Test Itératif de Latence d'Endormissement (TILE).....	42
3.4	Analyses complémentaires	43
3.4.1	Analyses biologiques (LCR, recherche d'allèle).....	43
	Typage HLA.....	43
	Dosage de l'hypocrétine	43
	Imagerie cérébrale	43
3.5	Diagnostic différentiel	44
4.	Prise en charge	46
4.1	Annnonce du diagnostic et information du patient	46
4.2	Objectifs de la prise en charge	47
4.2.1	Accompagnement non pharmacologique.....	48
4.2.2	Traitements de la somnolence excessive diurne	48
	Modafinil.....	51
	Pitolisant	52
	Solriamfétol.....	54
	Oxybate de sodium	55
	Méthylphénidate	57
	Dexamphétamine.....	59
4.2.3	Traitements des cataplexies.....	61

4.3	Traitements adjuvants des autres symptômes du sommeil	63
4.4	Populations particulières.....	64
4.4.1	Cas de l'enfant et de l'adolescent	64
4.4.2	Cas de la femme enceinte ou en âge de procréer	65
4.4.3	Cas du sujet âgé.....	66
4.5	Suivi de prise en charge	66
5.	Partie pratique – Réalisation d'un questionnaire.....	67
5.1	Objectifs de l'enquête.....	67
5.2	Méthodologie.....	67
5.3	Résultats	68
5.3.1	Rencontres entre pharmaciens et patients narcoleptiques	69
5.3.2	Test de connaissances sur la pathologie	69
5.3.3	Délivrance, conseils et éducation thérapeutique	74
5.4	Discussion.....	77
5.4.1	Généralités et appréhension de la narcolepsie chez les pharmaciens.....	77
5.4.2	Le pharmacien dans la prise en charge de la narcolepsie.....	78
CONCLUSION		81
BIBLIOGRAPHIE.....		83
SITOGRAFIE.....		85
ANNEXES		93
Résumé		108

Liste des abréviations

AAC : Autorisation en Accès Compassionnel

AESH : Accompagnant d'Élève en Situation de Handicap

ADP : Adénosine Diphosphate

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

ATP : Adénosine Triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CCMR : Centre de Compétence en Maladies Rares

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRMR : Centre de Référence en Maladies Rares

EEG : Électroencéphalogramme

EEM : Électromyogramme

ESP : Endormissement en Sommeil Paradoxal

HLA : *Human Leucocyte Antigen*

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

LCR : Liquide céphalorachidien

MDPH : Maisons Départementales des Personnes Handicapées

NREM : *Non-rapid eye movement*

NT1 : Narcolepsie de type 1

NT2 : Narcolepsie de type 2

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PSG : Polysomnographie

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

REM : *Rapid eye movement*

RQTH : Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé

TILE : Test Itératif de Latence d'Endormissement

TME : Test de Maintien d'Éveil

Liste des annexes

Annexe 1 : Échelle de somnolence d'Epworth

Annexe 2 : Délai recommandé de sevrage avant TILE ou polysomnographie

Annexe 3 : Carte de soins et d'urgence sur la Narcolepsie

Annexe 4 : Tableau de doses utilisées dans le traitement des cataplexies

Annexe 5 : Test de Maintien d'éveil

Annexe 6 : Fiche pédagogique sur la narcolepsie

Annexe 7 : Questionnaire sur la place du pharmacien dans la narcolepsie à l'officine

Annexe 8 : QR code permettant un accès direct au questionnaire diffusé

Liste des définitions

Cataplexie : Perte de tonus musculaire sans altération de la conscience, souvent déclenchée par une émotion.

Génomique : La génomique est une science biologique moderne qui s'intéresse au fonctionnement d'un organisme, d'un organe ou d'une cellule à l'échelle du génome d'un individu ou d'une espèce.

Hybridation *in situ* : L'hybridation *in situ* est une technique de laboratoire permettant l'analyse de régions précises à l'aide de sondes spécifiques s'associant aux bases nucléotidiques de l'ADN ou de l'ARN.

Hypnagogique : Qui précède immédiatement le sommeil.

Hypnopompique : Qui correspond à l'état de réveil incomplet faisant suite au sommeil.

Nyctémère : Unité physiologique de temps d'une durée de 24 heures, comportant une nuit et un jour, une période de sommeil et une période de veille.

Pathognomonique : Se dit d'un symptôme ou d'un signe spécifique de la maladie.

Prodrome : Signe avant-coureur précédant une maladie.

Dosage radio-immunologique : Technique de dosage permettant de mesurer des concentrations faibles en protéines. Cette technique consiste à placer dans un échantillon une quantité connue d'une protéine marquée par un radio-isotope avec une quantité connue d'anticorps dirigés contre cette protéine.

La même protéine que l'on souhaite doser est ajoutée au mélange et par un phénomène de compétition, la quantité de complexes anticorps-protéine radiomarqués sera inversement proportionnelle à la quantité de protéines issues de l'échantillon. Le dosage des protéines radiomarquées libres permet de déterminer indirectement la concentration en protéines de l'échantillon grâce à une courbe d'étalonnage.

Liste des illustrations

Figure 1 - Représentation de Cram de l'orexine 1	20
Figure 2 - L'influence de la leptine et de la ghréline sur la satiété	24
Figure 3 - Hypnogramme d'un sujet sain	26
Figure 4 - EEG représentant les différentes étapes du sommeil	27
Figure 5 - Impact de la stimulation lumineuse sur les noyaux suprachiasmatiques	30
Figure 6 - Représentation de Cram de l'ADP (à gauche) et de l'ATP (à droite)	31
Figure 7 - Formule topologique du GABA	32
Figure 8 - Enchaînement des acides aminés composant la galanine.....	32
Figure 9 - Schéma d'une coupe cérébrale montrant les circuits impliquant l'orexine	33
Figure 10 - Étapes conduisant à l'élimination d'un neurone producteur d'orexine dans la narcolepsie de type 1	35
Figure 11 - Équipements médicaux pouvant être utilisés pendant une polysomnographie	41
Figure 12 - Critères diagnostiques de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique	45
Figure 13 - Formule topologique du Modafinil	51
Figure 14 - Formule topologique du Pitolisant	53
Figure 15 - Formule topologique du solriamfétol	54
Figure 16 - Conditionnement externe XYREM® (oxybate de sodium).....	55
Figure 17 - Formule topologique des molécules d'Oxybate de sodium, de gamma hydroxybutyrate (GHB), et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA).....	56
Figure 18 - Formule topologique du méthylphénidate	57
Figure 19 - Schéma montrant le blocage des transporteurs transmembranaires de recapture de la dopamine et de la noradrénaline par le méthylphénidate	58
Figure 20 - Représentation de Cram de la dextroamphétamine	59
Figure 21 - Processus de suivi de traitement sous ATTENTIN®	60
Figure 22 - Arbre décisionnel pour le traitement de la narcolepsie de l'enfant	65
Figure 23 - Répartition des pharmaciens ayant rencontrés des narcoleptiques à l'officine	69
Figure 24 - La prévalence de la Narcolepsie.....	70
Figure 25 – Existe-il seulement des traitements symptomatiques ?.....	71
Figure 26 - Quel est le délai moyen du diagnostic de la narcolepsie ?	72
Figure 27 - Quels symptômes peuvent orienter vers une Narcolepsie ?.....	73

Figure 28 - Quelles sont les complications ou les comorbidités fréquentes chez les patients narcoleptiques ?.....	74
Figure 29 - Les médicaments utilisés dans la narcolepsie que les pharmaciens ont délivré.....	75
Figure 30 - Aisance à dispenser et faire de l'éducation thérapeutique sur les traitements narcoleptiques.....	76
Figure 31 - Aisance à conseiller des traitements alternatifs aux patients narcoleptiques.....	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Traitements de la narcolepsie	50
Tableau 2 : Avantages et inconvénients des traitements anti-cataplectiques.....	63

Introduction

Le sommeil est indispensable à la vie et plus largement au maintien d'une bonne santé. Pourtant depuis plusieurs décennies, avec l'avènement des écrans comme la télévision et plus récemment les smartphones, nous n'avons eu de cesse de diminuer notre temps de sommeil. En France, nous avons perdu en moyenne 1H30 de sommeil en 50 ans (1).

Un tiers des jeunes actifs français (18 - 45 ans) dormirait moins de 6h par nuit en semaine, selon une étude du Baromètre Santé Publique France en 2017 (2).

Hormis des baisses de performances scolaires et professionnelles, dormir moins de 6h par nuit entraîne l'apparition de comorbidités telles que l'obésité, le diabète, la dépression, certains cancers, des maladies cardiovasculaires mais aussi des risques d'accidents liés à une diminution de la vigilance.

En France, le trouble du sommeil le plus fréquent est l'insomnie, il toucherait 15 à 20% de la population (3). Le sommeil est donc un enjeu essentiel de santé publique majeur à l'échelle de la population française.

D'autres personnes souffrent au contraire d'hypersomnie (environ 5% des Français). Pour ces personnes se maintenir éveillé en journée peut s'avérer être un défi, malgré un temps de sommeil important, ce qui entraîne à terme un épuisement chronique.

On distingue 2 types d'hypersomnie :

- Les hypersomnies secondaires, que l'on observe à la suite de pathologies comme des troubles psychiatriques ou neurologiques (dépression, neurodégénérescence), des troubles métaboliques (insuffisance rénale, hypothyroïdie, diabète), des troubles infectieux (virus Epstein Barr) ou encore suite à la prise de substances médicamenteuses (hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, opiacés) ou après un sevrage brutal de psychostimulants.
- Le deuxième type d'hypersomnies concerne celles d'origine centrale ou primaire, qui sont des affections neurologiques qui surviennent en dehors de toute pathologie préexistante.

Parmi ces hypersomnies primaires, on distingue principalement la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique, deux pathologies affectant le quotidien des malades par une somnolence diurne excessive malgré un temps de sommeil en apparence suffisant.

Ces maladies rares pâtissent souvent d'un retard diagnostique de plusieurs années pouvant être imputé à la méconnaissance de ces maladies, aussi bien par la population que par certains professionnels de santé.

L'hypersomnie la mieux caractérisée est la narcolepsie pour laquelle des traitements psychostimulants pour le maintien de l'éveil ont obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Ces médicaments psychostimulants sont également utilisés dans les autres formes d'hypersomnies mais leur utilisation est plus empirique.

1. Historique et compréhension de la narcolepsie

« Narcolepsie » vient du grec *narcos* signifiant « la somnolence » et *lepticos* signifiant « qui prend subitement », cette pathologie a été décrite pour la première fois dans la littérature à la fin du 19^{ème} siècle.

C'est en 1877 lors d'un congrès de médecine à Berlin qu'un neurologue Allemand Carl Westphal a décrit pour la première fois la maladie chez deux de ses patients ayant un sommeil nocturne dérégulé et présentant une perte de tonus musculaire soudaine tout en étant éveillés, sans que ces symptômes puissent être liés à une forme d'épilepsie.

Il faut attendre 1935 pour avoir le premier traitement efficace contre la narcolepsie. C'est grâce à deux médecins américains, le Dr Myron Prinzmetal et le Dr Wilfred Bloomberg, comparant l'efficacité de deux amphétamines lors d'essais cliniques : la benzédrine et l'éphédrine.

Cette étude a été réalisée en aveugle sur neuf patients présentant des symptômes de cataplexies.

L'utilisation de la benzédrine, médicament qui était initialement utilisé comme décongestionnant nasal, a permis à ces patients narcoleptiques une nette amélioration de leurs symptômes en comparaison à ceux ayant reçu l'éphédrine.

Depuis cette découverte, divers médicaments amphétaminiques ont permis de lutter contre l'hypersomnolence diurne via une stimulation du relargage de dopamine ou par l'inhibition de sa recapture.

Cependant, l'augmentation de dopamine n'explique pas à elle seule l'augmentation de la vigilance, d'autres propriétés pharmacodynamiques sont nécessaires.

Ce n'est que plus tard que la physiopathologie de la narcolepsie commence à être appréhendée dans les années 1950, avec la compréhension des cycles du sommeil dont la phase de sommeil paradoxal qui allie intense activité cérébrale et abolition du tonus musculaire (4).

Cette meilleure compréhension du sommeil a notamment permis la création une vingtaine d'années plus tard des premiers centres de recherche sur le sommeil et la naissance d'une nouvelle discipline : la médecine du sommeil.

Depuis ce temps, l'étude en centre du sommeil de patients narcoleptiques, en passant par l'étude de modèles canins présentant des symptômes narcoleptiques et les progrès de la génomique, ont permis de considérables avancées dans la compréhension de la genèse de la maladie et les cibles thérapeutiques permettant d'améliorer la qualité de vie des patients (5).

1.1 Définition de la Narcolepsie

La narcolepsie est une pathologie neurologique chronique rare caractérisée par un sommeil de durée normale mais de mauvaise qualité.

Deux types de narcolepsie sont distingués :

- La narcolepsie de type 1 (NT1), anciennement désignée comme « narcolepsie avec cataplexie » caractérisée par la déficience complète ou quasi-complète en un neurotransmetteur : l'hypocrétine (aussi appelée orexine) entraînant souvent la présence de cataplexies.

D'autres signes cliniques, non spécifiques, comprennent des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques, une paralysie du sommeil, un sommeil nocturne perturbé et une prise de poids en particulier chez les enfants (6).

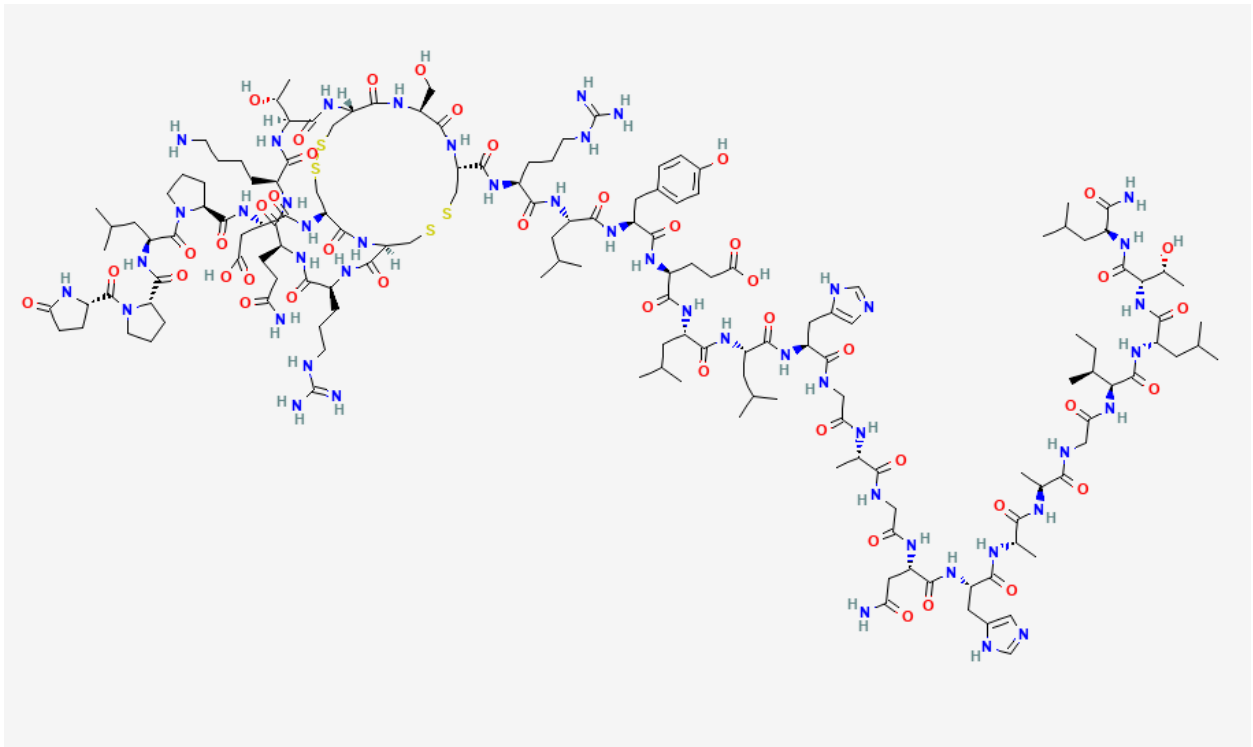


Figure 1 - Représentation de Cram de l'orexine 1 (7)

- La narcolepsie de type 2 (NT2) partage les mêmes symptômes que la NT1 mais les cataplexies sont absentes et on n'observe pas de carence en hypocrétine. Son évolution au cours du temps est inconstante et sa physiopathologie est inconnue contrairement à la NT1 (7).

1.2 Épidémiologie

On estime que la prévalence de la narcolepsie est d'environ 1 personne sur 4.000 en France, avec une légère prédominance masculine.

La maladie se déclenche à partir de l'enfance jusqu'à l'âge de 50 ans avec un pic d'incidence à 15 ans et 37 ans (8).

Néanmoins, certains spécialistes affirment aujourd'hui que seulement un tiers des patients seraient diagnostiqués avec un retard diagnostique estimé à 8 ans (9) (10).

1.3 Symptomatologie de la Narcolepsie

Les principaux symptômes caractéristiques de la narcolepsie sont une somnolence diurne excessive avec des endormissements irrésistibles tout au long de la journée.

Sommeil nocturne

Le sommeil de nuit est de durée normale mais de qualité médiocre, car fragmenté et émaillé de multiples éveils sans véritable insomnie persistante. Cela s'explique par un dérèglement des cycles du sommeil dans la narcolepsie.

Les patients n'ont pas de difficultés d'endormissement ou de réveil.

Environ 60% souffre de troubles du comportement en sommeil paradoxal, cela se traduit par des paroles et parfois des mouvements agressifs souvent en réponse à un rêve. On remarque aussi un syndrome des jambes sans repos le soir et pendant la nuit plus fréquent chez les patients narcoleptiques de type 1 par rapport à la population générale (11).

Somnolence diurne

La somnolence diurne excessive est le principal symptôme qui touche tous les patients narcoleptiques et qui va motiver le patient à consulter un médecin car il est vécu comme particulièrement invalidant au quotidien.

Cette somnolence diurne survient plus aisément lors de temps calmes comme la lecture d'un livre ou devant la télévision, mais elle peut parfois devenir difficilement contrôlable lors d'activités comme à l'école, au travail, en voiture, en mangeant ou lors d'une conversation.

Les accès de sommeil brefs et multiples sont décrits comme réparateurs par le patient, ils durent environ une vingtaine de minutes, rarement plus d'une heure.

Cataplexies

La cataplexie est un symptôme pathognomonique de la narcolepsie de type 1, c'est-à-dire qu'il est retrouvé spécifiquement dans cette pathologie, chez 70% des malades. Elle se caractérise par une chute du tonus musculaire à la suite d'une émotion la plus souvent agréable comme un rire ou la surprise.

Si la chute du tonus musculaire est localisée, elle peut provoquer soit un dérobage des membres inférieurs ou une chute de la tête en avant, des difficultés d'élocution, une fermeture des paupières.

La durée d'une cataplexie est brève, sans prodromes, de l'ordre de quelques secondes voire minutes sauf si l'élément déclenchant se répète ou que le patient est en sevrage d'un

traitement anti-cataplectique comme un antidépresseur induisant alors un « état de mal cataplectique ».

Il est important de noter que la cataplexie, qu'elle soit partielle ou généralisée, a lieu sans perte de conscience du patient et sans amnésie.

On ne retrouve également pas de mouvements anormaux de type épileptique comme des tremblements ou des mouvements tonico-cloniques, les muscles lisses et respiratoires ne sont pas touchés.

On observe une abolition transitoire du réflexe ostéo-tendineux pendant la durée de la crise.

Même si ce symptôme n'a pas d'impact direct sur la santé, il est important de sensibiliser le patient et son entourage aux conséquences potentiellement graves des cataplexies comme le risque de chute, d'étouffement en cas de prise alimentaire, de noyade en cas de baignade et d'accidents surtout en cas de conduite (12).

Hallucinations

Elles se produisent essentiellement pendant la phase d'endormissement, on parle d'hallucinations hypnagogiques. Les hallucinations hypnopompiques ont lieu quant à elles lors du réveil. Elles interviennent dans une phase de sommeil paradoxal.

Les hallucinations sont visuelles ou auditives et peuvent être particulièrement effrayantes, car à la différence d'un cauchemar, le patient a l'impression qu'il est conscient, ce qui rend ces expériences sensibles très réelles. Cela peut se manifester par une sensation de présence d'un intrus, d'un objet qui bouge, de bruits ou des paroles.

Elles sont brèves et peu construites, ce qui les différencie des hallucinations psychiatriques qui sont auditivo-verbales.

Les hallucinations surviennent chez environ un tiers des patients narcoleptiques avec une prépondérance pendant l'enfance (13).

Paralysie du sommeil

La paralysie du sommeil est une incapacité transitoire pour l'individu qui veut essayer de bouger sans y parvenir au moment de s'endormir ou immédiatement après le réveil.

Cet épisode peut être excessivement angoissant pour la personne qui essaie de se mouvoir et qui se sent paralysée bien qu'elle soit pleinement consciente.

Cette abolition du tonus musculaire correspond à l'entrée ou la sortie d'une phase de sommeil paradoxal, elle s'apparente en quelque sorte à une cataplexie généralisée. La reprise du contrôle de l'ensemble de ses mouvements revient après quelques secondes ou minutes.

Il est important de sensibiliser le patient sur l'absence de gravité de ce phénomène qui peut avoir un impact psychologique notable.

Les paralysies du sommeil se retrouvent également de façon épisodique chez 20% de la population générale mais de manière moins prononcée et moins fréquente (14).

Prise de poids

La prise de poids est fréquente notamment en début de pathologie. L'obésité concerne jusqu'à 50% des enfants et environ 30% des adultes souffrant de narcolepsie de type 1.

D'après les études scientifiques, l'origine de cette prise de poids est controversée. Il est, entre autres, évoqué l'hypothèse d'une baisse du métabolisme basal, mais cela n'est pas formellement établi.

Un autre postulat concernait la désorganisation hormonale entre la leptine qui contrôle la satiété ou la ghréline qui stimule la sensation de faim, phénomène qui a pu être mis en évidence chez des sujets subissant une privation de sommeil mais les taux sériques de ces hormones ne semblent pas perturbés de manière significative chez les patients atteints de narcolepsie.

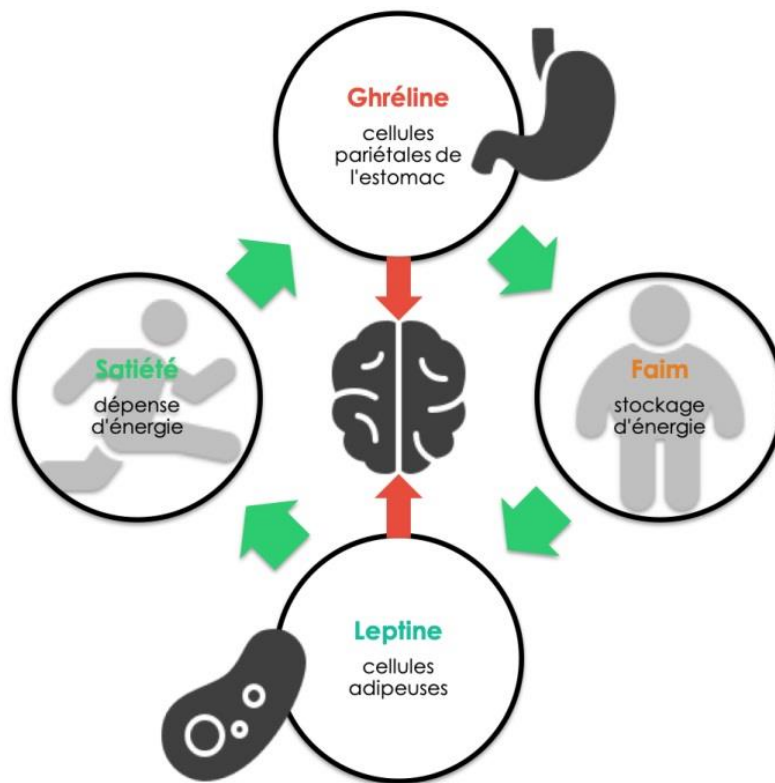


Figure 2 - L'influence de la leptine et de la ghréline sur la satiété (15)

Le rôle de l'orexine, dont les taux sériques sont effondrés dans la narcolepsie de type 1, est aussi une piste étayée. Cette hormone joue un rôle central dans le contrôle de l'alimentation, de la dépense énergétique et du sommeil.

D'autres mécanismes ont été suggérés comme une réduction du tonus sympathique, des changements de comportement alimentaire et d'activité physique ainsi qu'une prédisposition génétique (16).

1.4 Évolution de la maladie

La narcolepsie de type 1 est une maladie chronique due à la perte irréversible de neurones producteurs d'orexine.

Dans la narcolepsie de type 2, il n'y a pas de variation d'orexine et son étiologie reste inconnue. L'évolution de cette forme est inconstante et nécessite une réévaluation régulière. Les patients peuvent être stables, guérir ou voir leur pathologie évoluer vers une autre forme d'hypersomnie.

1.5 Comorbidités et complications à long terme

L'étude BOND menée à grande échelle aux Etats-Unis de manière rétrospective sur les années 2006 à 2010, pour des adultes de plus de 18 ans a permis de montrer une augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) (17).

Dans la NT1, il a souvent été observé que la pression artérielle ne diminue pas la nuit alors que dans la population générale cette baisse est généralement comprise entre 10 et 20% pendant le sommeil par rapport à la phase d'éveil.

Or, une diminution de la tension artérielle nocturne inférieure à 10% est associée à une mortalité cardiovasculaire accrue.

La contribution du déficit en hypocréline sur la fluctuation de la tension artérielle n'est pas clairement établie.

Par ailleurs les patients narcoleptiques sont également plus à risque de développer des comorbidités telles que l'obésité, l'apnée du sommeil, le diabète et de souffrir de dépression ou anxiété (18).

2. Physiopathologie de la narcolepsie

2.1 Physiologie du cycle éveil - sommeil

Définition du sommeil

Le sommeil correspond à une diminution de l'état de conscience entre deux phases d'éveil.

Il se caractérise par une perte de vigilance, une diminution du tonus musculaire et une sensibilité moindre aux stimuli extérieurs.

Il est vital car nécessaire au développement cérébral pour la mémorisation et l'apprentissage, pour le repos musculaire ainsi qu'au maintien de l'homéostasie hormonale et métabolique (19).

Structure du sommeil

Le sommeil se décompose en plusieurs cycles successifs au cours de la nuit (entre 4 et 6) dont chacun alterne sommeil lent et sommeil paradoxal sur une durée d'environ 90 minutes par cycle chez l'adulte.

Le rythme du sommeil diffère au cours d'une même nuit, au fur et à mesure que l'on avance dans les cycles, le sommeil paradoxal occupera une plus grande partie des cycles.

Le sommeil varie également au cours de la vie, pendant la croissance et jusqu'à l'âge de 20 ans où le sommeil lent est surtout profond.

Puis avec le vieillissement, le sommeil lent devient progressivement plus léger ce qui explique l'augmentation des troubles du sommeil, ainsi que le sommeil paradoxal qui diminue avec l'avancée en âge.

L'hypnogramme, obtenu à l'aide d'un encéphalogramme, représente au cours de la nuit l'évolution cyclique des différents stades entre sommeil lent et sommeil paradoxal.

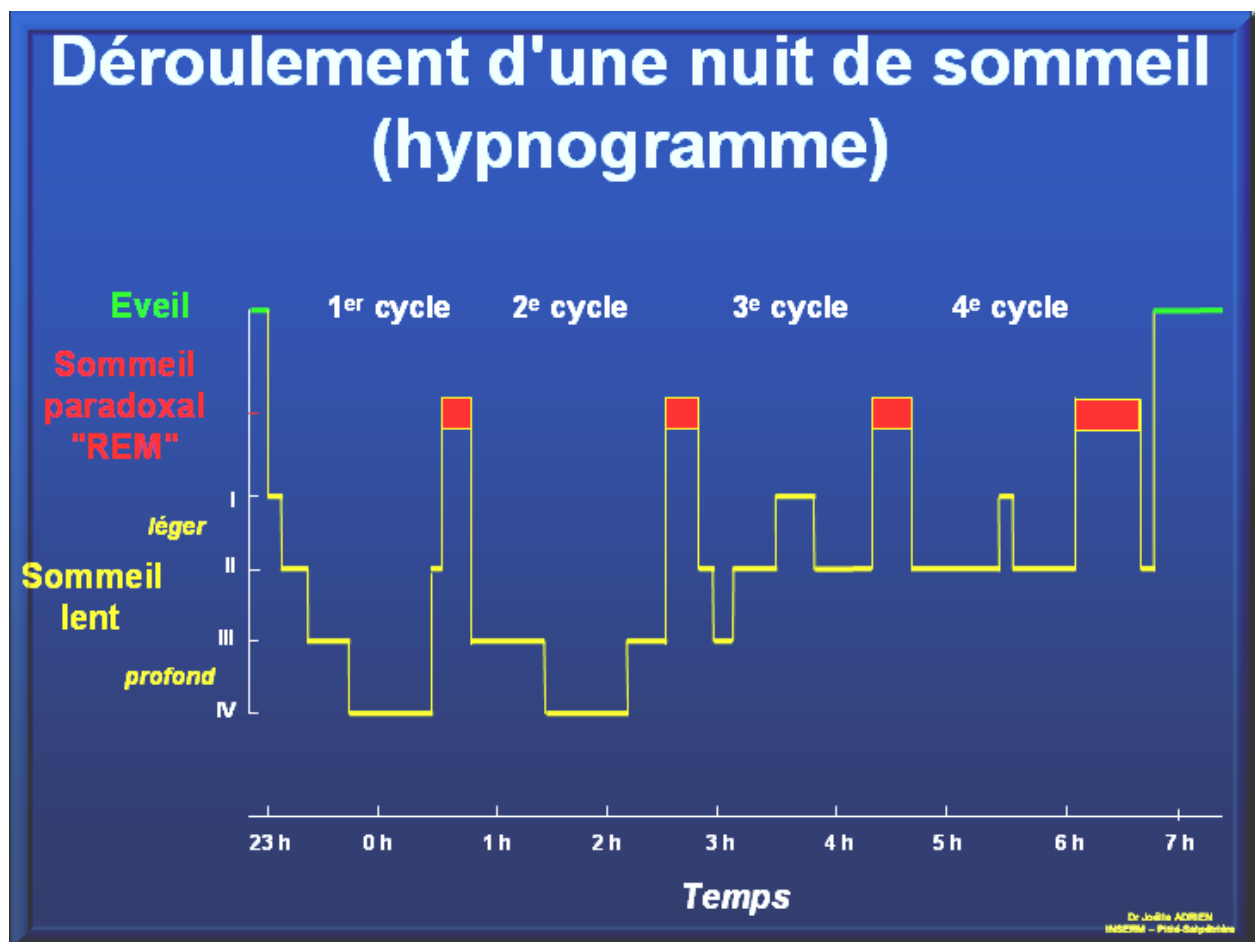


Figure 3 - Hypnogramme d'un sujet sain (20)

Sommeil lent

Le sommeil lent qui constitue la majorité du temps de sommeil se divise lui-même en 3 phases :

- La phase de transition (stade N1) séparant la veille du sommeil qui dure quelques minutes où le patient somnole.

- La phase de sommeil lent léger (stade N2) correspond à l'endormissement à proprement parlé.

- La phase de sommeil lent profond (stade N3) s'étend sur plusieurs dizaines de minutes. Lors du passage en sommeil lent, le métabolisme cérébral ralentit, le tonus musculaire baisse, la consommation en oxygène et l'activité corticale diminuent.

Pendant cette phase, on observe sur l'électroencéphalogramme (EEG) des ondes de grande amplitude et de fréquence faible.

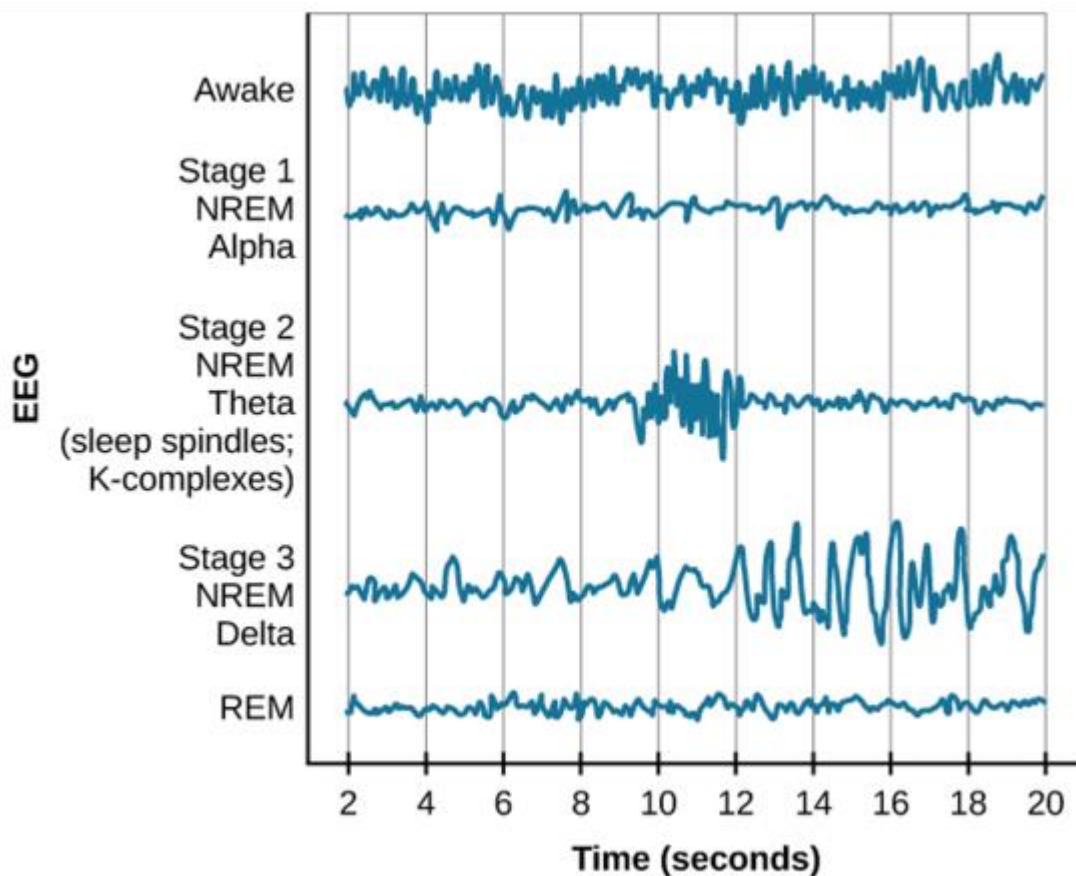


Figure 4 - EEG représentant les différentes étapes du sommeil (21)

Sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal (stade R ou REM pour « *Rapid Eye Movement* » en anglais) constitue la dernière étape d'un cycle de sommeil.

Pendant le sommeil paradoxal, l'activité cérébrale est proche de celle de la phase d'éveil avec des ondes de faible amplitude et de fréquence rapide à l'électroencéphalogramme.

C'est ce qui explique que lors de cette période, les rêves sont intenses et laissent parfois des souvenirs une fois réveillé.

À l'inverse, le tonus musculaire est aboli pendant cette phase à l'exception de quelques mouvements sur certaines extrémités du corps.

Seuls les mouvements oculaires sont rapides sous les paupières pendant cette phase que l'on peut objectiver à l'aide d'un électro-oculogramme.

Enfin, la fin du sommeil paradoxal se termine par une phase de pré-éveil très courte où l'éveil est facilement déclenchable chez le dormeur, mais si aucune stimulation ne perturbe le sommeil, un nouveau cycle redémarre.

2.2 Horloge circadienne et homéostasie du sommeil

La régulation du sommeil repose sur deux systèmes :

- Le rythme circadien, inhérent au génotype de l'individu et relativement constant tout au long de la vie de l'individu.

- La régulation homéostatique qui permet d'adapter le sommeil aux besoins de l'organisme.

2.2.1 La régulation du rythme circadien

Le rythme circadien aussi appelé "horloge biologique interne" est à l'origine d'un enchaînement de processus qui s'opèrent sur un cycle de 24 heures à travers la régulation du cycle éveil-sommeil ainsi que sur le métabolisme de l'organisme.

Ce système se situe au niveau de l'hypothalamus dans deux noyaux suprachiasmatiques contenant 10.000 neurones chacun et dont l'activité cyclique sur 24 heures est régie par une quinzaine de gènes « horloges ». La mélatonine est l'hormone principale qui reflète l'activité du rythme circadien.

Les récentes avancées de la chronobiologie, qui est la science des rythmes biologiques, ont valu le prix Nobel à trois chercheurs américains en 2017 et ont permis de mettre en évidence que les fonctions biologiques de l'organisme sont quasiment toutes soumises au rythme circadien (22).

Chaque individu a un rythme circadien intrinsèque qui diffère de quelques minutes sur une journée nécessitant une synchronisation par des stimulus extérieurs dont le principal est la lumière (23).

2.2.2 L'influence des facteurs génétiques

Certains troubles du rythme circadien peuvent s'expliquer par des mutations de gènes dits « horloges » et se transmettre de manière héréditaire chez certains membres d'une famille.

Ces troubles se traduisent généralement soit par une avance de phase c'est-à-dire que les personnes ont une envie de se coucher tôt et se lèvent également tôt, soit à l'inverse on a le retard de phases où les sujets s'endorment tard et se réveillent spontanément en fin de matinée.

2.2.3 L'influence des facteurs environnementaux

Le facteur environnemental le plus important pour l'horloge biologique interne est la lumière qui va synchroniser le nyctémère.

La lumière va stimuler les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine qui sont reliées aux noyaux suprachiasmatiques par des terminaisons nerveuses.

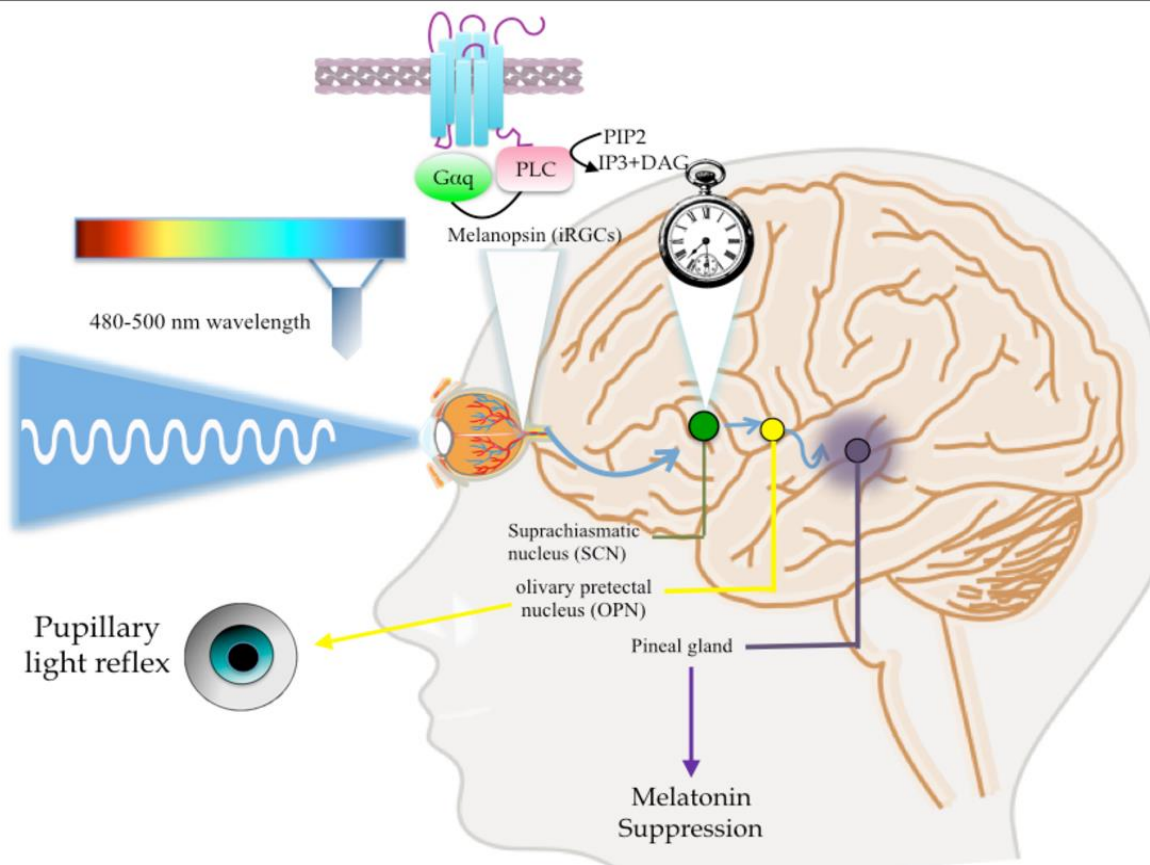


Figure 5 - Impact de la stimulation lumineuse sur les noyaux suprachiasmatiques (24)

Cette activation va permettre l'inhibition de la production de mélatonine au niveau de l'épiphyse, hormone impliquée dans l'endormissement et le sommeil.

Des études ont montré que le cycle de production de la mélatonine était inchangé pour des individus placés dans l'obscurité, dont la production augmente en fin de journée avec un pic en milieu de nuit, mais que c'est l'exposition à la lumière qui va permettre de réguler sa sécrétion afin de synchroniser le sommeil à d'éventuels changements d'heure ou de décalage horaire (25).

D'autres récepteurs photosensibles influencent l'arrêt de la sécrétion de mélatonine en fonction du spectre de longueur d'onde de la lumière et ce phénomène est d'autant plus important lorsqu'elle correspond à une lumière bleue (460 - 500 nm) comme celle que l'on retrouve avec une exposition aux écrans numériques.

On trouve également d'autres situations qui désorganisent l'horloge biologique comme le travail de nuit ou un mauvais rythme alimentaire, ce qui favoriserait l'apparition de cancers du sein et de la prostate ainsi que d'autres pathologies (26).

2.2.4 La régulation homéostatique

La régulation homéostatique va permettre de moduler le sommeil aux besoins de l'organisme en parallèle du rythme circadien.

Si l'organisme n'atteint pas son besoin de sommeil sur une journée, cela va s'exprimer par une somnolence ou une pression du sommeil accrue le lendemain. Et la nuit suivante, la dette de sommeil va induire une augmentation de la durée de temps de sommeil lent profond ainsi qu'une augmentation du nombre de cycles de sommeil en l'absence de réveil forcé.

À l'inverse, si on effectue une sieste dans la journée, la pression de sommeil diminue se traduisant par une facilité moindre à s'endormir et une quantité diminuée de sommeil profond la nuit suivante (27).

Les processus de régulation homéostatique sont sûrement multiples et font l'objet de plusieurs hypothèses dont celle d'une fatigue cellulaire et métabolique au sein du réseau neuronal via l'accumulation ou la déplétion de molécules qui joueraient un rôle sur la pression du sommeil.

L'hypothèse actuelle la plus forte pour les scientifiques est celle de la molécule d'ADP, produit de dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP), qui agirait comme un neuromodulateur au niveau du noyau ventrolatéral préoptique situé dans l'hypothalamus.

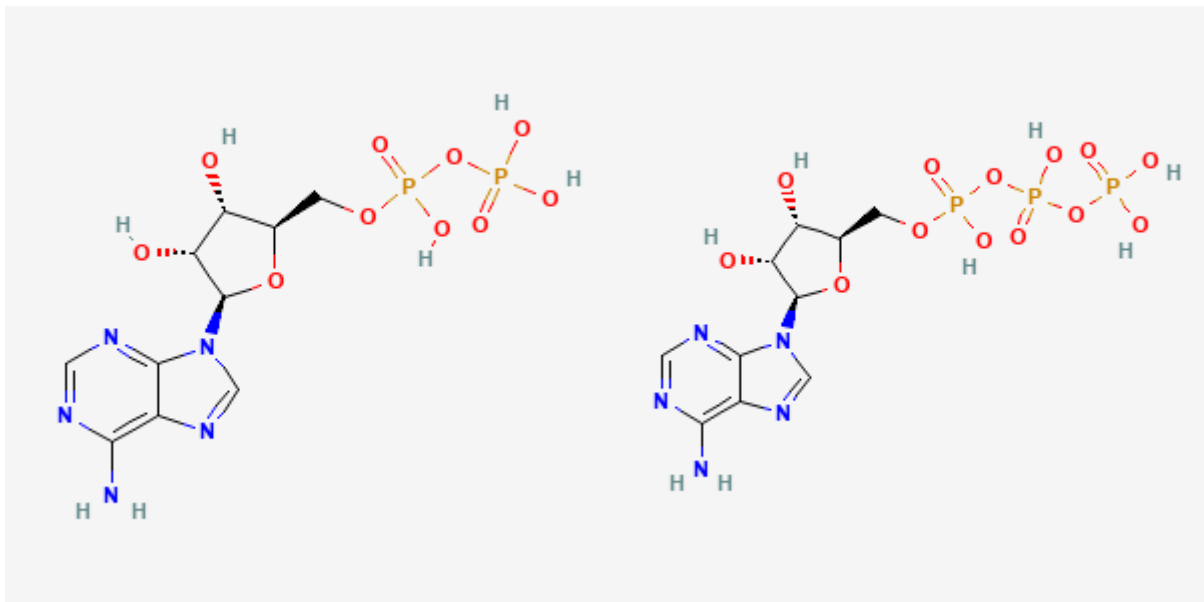


Figure 6 - Représentation de Cram de l'ADP (à gauche) et de l'ATP (à droite) (28)

Plus sa concentration serait élevée au sein du réseau neuronal et plus la pression de sommeil augmenterait en stimulant des neurones de l'hypothalamus qui vont alors inhiber les centres

de l'éveil via la libération d'acide gamma aminobutyrique (GABA) et de la galanine, peptide composé de 30 acides aminés.

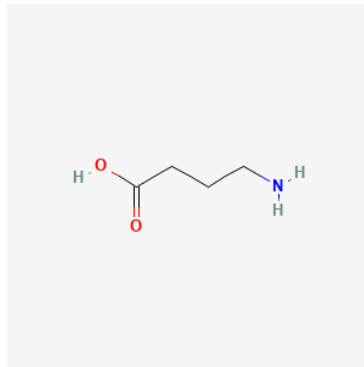


Figure 7 - Formule topologique du GABA (29)

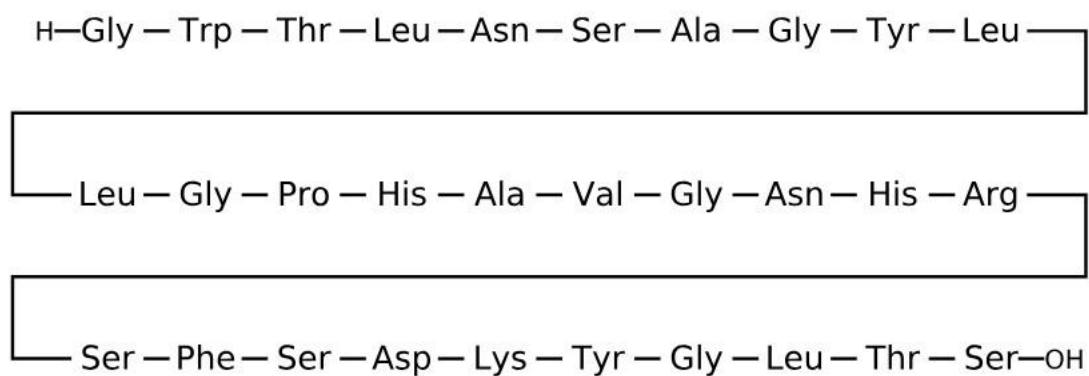


Figure 8 - Enchaînement des acides aminés composant la galanine (30)

La caféine au contraire étant un antagoniste des récepteurs à l'adénosine, induirait une baisse de la pression du sommeil (31).

2.3 Mécanismes biologiques impliqués dans la narcolepsie

2.3.1 Narcolepsie de type 1

La narcolepsie de type 1 est due à la perte totale ou quasi-totale des neurones situés dans l'hypothalamus latéral produisant un neurotransmetteur, l'hypocrétine que l'on retrouve dans le liquide céphalorachidien.

C'est un polypeptide initial, la prépro-orexine, qui est protéolysée en deux neuropeptides que sont l'hypocrétine 1 et 2 (aussi appelées respectivement orexine A et B).

La technique d'identification moléculaire d'hybridation *in situ* a permis de mettre en évidence les neurones contenant l'orexine grâce à l'ARNm de la prépro-orexine retrouvée dans l'hypothalamus latéral (32).

Malgré une localisation exclusive dans cette partie de l'hypothalamus, ces neurones à orexine ont des projections qui se font dans différentes aires du cerveau.

Ces neuropeptides se lient à deux types de récepteurs couplés aux protéines G.

Le premier type de récepteur, OX1R, reconnaît uniquement l'hypocrétine-1 alors que le second type de récepteur, OX2R, a une affinité pour les deux types d'orexines.

La répartition de ces récepteurs est hétérogène dans le cerveau mais ils sont retrouvés dans des régions connues pour être impliquées dans le maintien de l'état d'éveil que sont le noyau du raphé dorsal, le locus coeruleus et le noyau tubéro-mamillaire.

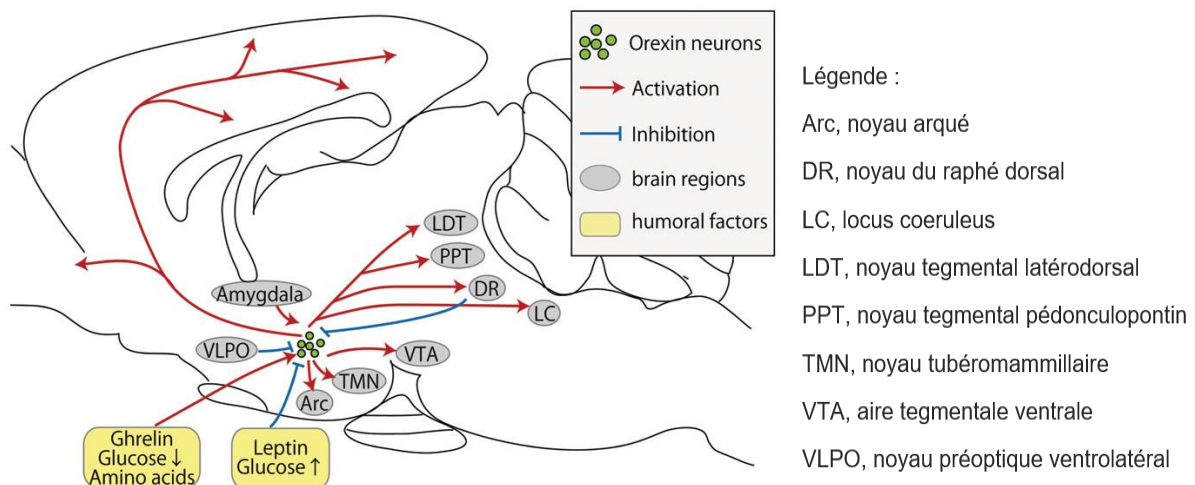


Figure 9 - Schéma d'une coupe cérébrale montrant les circuits impliquant l'orexine (32)

L'analyse *post mortem* de cerveaux de personnes atteintes de narcolepsie avec cataplexie a permis de constater une diminution systématique de 90 à 95% du nombre de neurones producteurs d'orexine (33).

L'hypocrétine est connue pour stimuler l'activité pendant l'éveil de neurones essentiels libérant à leur tour des neurotransmetteurs clés tels que la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine.

Cette cascade de signalisation est nécessaire au maintien de la vigilance, de l'éveil et pour empêcher le sommeil paradoxal.

Dans la narcolepsie de type 1, les circuits cérébraux qui induisent en temps normal l'inhibition du sommeil paradoxal deviennent exceptionnellement actifs pendant l'éveil.

Ces circuits cérébraux sont normalement bloqués par la noradrénaline et la sérotonine lors de l'éveil, or une baisse de niveau de ces neurotransmetteurs serait liée directement à la baisse d'hypocrétine.

Le sommeil paradoxal peut devenir si mal régulé que la paralysie et les rêves qui se produisent en temps normal uniquement pendant le sommeil paradoxal peuvent se mélanger à l'éveil, provoquant des cataplexies et des hallucinations oniriques.

La compréhension de ce phénomène de paralysie permet de justifier l'utilisation des antidépresseurs comme traitement de la cataplexie en augmentant les niveaux cérébraux en noradrénaline et sérotonine (34).

Le processus de destruction des neurones à orexine serait lié à une origine auto-immune impliquant une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux.

La plupart des personnes atteintes de narcolepsie a hérité d'un gène codant pour l'antigène HLA DQB1*06:02 qui a une fonction importante sur le plan immunitaire.

Cette version du gène est retrouvée chez 12 à 25% de la population générale mais elle est présente chez plus de 95% des malades (35).

Le système HLA (*Human Leukocyte Antigen*) ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'homme correspond à une partie importante du système immunitaire et est contrôlé par des gènes situés sur le bras court du chromosome 6.

Il code pour des molécules de surface cellulaire qui sont spécialisées dans la présentation de peptides antigéniques aux récepteurs TCR des lymphocytes T.

C'est notamment grâce à ces antigènes cellulaires que le système immunitaire reconnaît les cellules du soi et peut éliminer des cellules infectées par des agents pathogènes ou des cellules exogènes issues de greffes ou des bactéries (36).

Les lymphocytes T CD4+ naïves reconnaissent les antigènes de pathogènes liés par les molécules du CMH de classe II sur les cellules présentatrices d'antigène (*Antigen Presenting Cell*) dans le sang induisant la libération de cytokines.

Ces cytokines vont permettre la prolifération et la maturation de lymphocytes T CD4+ pour contrer l'infection.

Dans la narcolepsie, ces lymphocytes activés seraient alors capables de franchir la barrière hématoencéphalique et de reconnaître par réaction croisée des fragments d'orexine liés sur le CMH de classe II des neurones producteurs d'orexine.

De cette reconnaissance découlerait la production de cytokines entraînant l'élimination des neurones par recrutement de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ou macrophages (37).

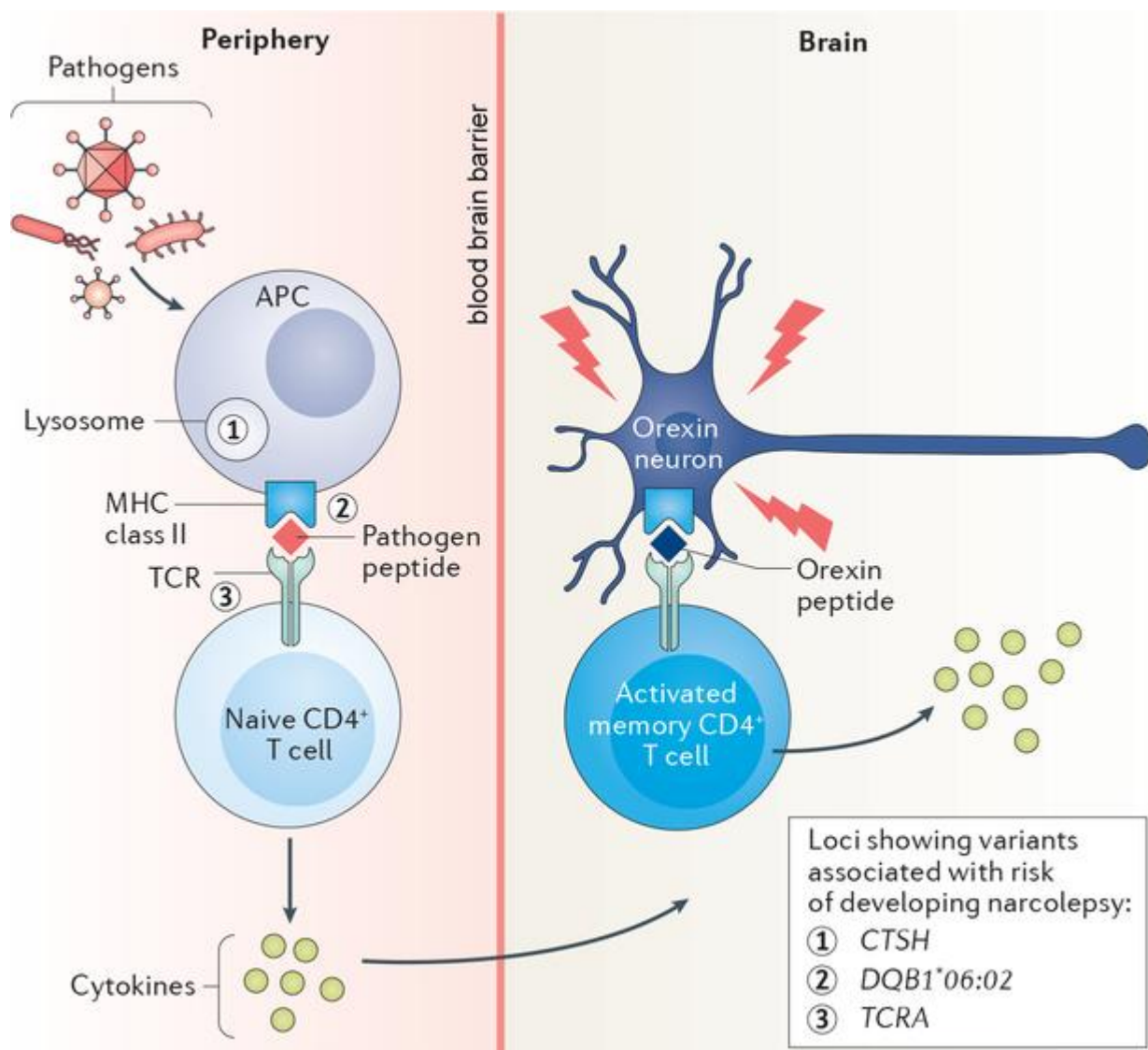


Figure 10 - Étapes conduisant à l'élimination d'un neurone producteur d'orexine dans la narcolepsie de type 1 (37)

Dans la narcolepsie, les découvertes suggèrent que les neurones producteurs d'orexine seraient reconnus comme étrangers à la suite d'une infection ce qui déclencherait une attaque auto-immune.

À plusieurs reprises au déclenchement de la NT1, des taux sériques d'anticorps importants dirigés contre des streptocoques comme la bactérie responsable de l'angine streptococcique ont été retrouvés.

Un événement marquant au cours de l'hiver 2010-2011 lors de la propagation de la grippe H1N1, un vaccin nommé *PANDEMRIX*® fortement immunogène avec adjuvant ASO3 (*Adjuvant System O3*) a été élaboré à partir de virus fragmenté inactivé.

Ce vaccin a été administré à une grande partie de la population dans certains pays d'Europe du Nord dont la Finlande.

Un à deux mois après avoir reçu une dose, plusieurs enfants ont développé une narcolepsie, leur taux d'incidence de narcolepsie avait augmenté d'environ dix fois. Il est important de noter que tous ces enfants étaient porteurs du gène HLA-DQB1*06:02 (38) (39).

D'autres facteurs génétiques pourraient amplifier ce phénomène auto-immun comme des polymorphismes spécifiques codant pour la chaîne alpha des récepteurs TCR des lymphocytes T CD4+.

Le risque de narcolepsie de type 1 est également associé à des variantes du gène codant pour la cathepsine H, une enzyme impliquée dans la digestion des protéines en peptides plus courts pouvant être présentés par le CMH de classe II.

2.3.2 Narcolepsie de type 2

Dans la narcolepsie de type 2, la physiopathologie est inconnue et les causes font débat.

En effet, les patients partagent les mêmes symptômes que la NT1 avec les mêmes paramètres électrophysiologiques enregistrés pendant le sommeil, hormis la présence de cataplexies.

Les taux d'hypocrétine-1 sont normaux et supérieurs à 110pg/mL dans le liquide céphalorachidien.

Le typage HLA-DQB1*06:02 est moins souvent retrouvé chez ces patients contrairement à la narcolepsie de type 1.

L'évolution de ce type de narcolepsie est variable dans le temps, elle doit donc faire l'objet d'une réévaluation au cours du suivi et de sa prise en charge.

Les critères diagnostiques peuvent évoluer et orienter vers un autre type d'hypersomnolence comme l'hypersomnie idiopathique ou plus rarement vers une narcolepsie de type 1.

3. Diagnostic

3.1 Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques sont basés sur la 3^{ème} édition de la classification internationale des troubles du sommeil datant de 2014 et sont à ce jour inchangés (40).

Narcolepsie de type 1

Narcolepsie de type 1 : Les critères A et B doivent être remplis

- A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins 3 mois. ⁽¹⁾
- B. La présence de 1 ou 2 des éléments suivants :
 - 1. Une cataplexie bien définie et une latence moyenne d'endormissement inférieure ou égale à 8 minutes et au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (ESP) avec un Test Itératif de latence d'endormissement (TILE) réalisé selon la technique standardisée*. Un ESP (dans les 15 minutes suivant l'apparition du sommeil) au cours de la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des ESP du TILE. ⁽²⁾
 - 2. Un taux d'hypocrétine-1 dans le LCR inférieur ou égal à 110pg/mL ou inférieur à 1/3 des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé, par immunoréactivité. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Une précision est apportée pour les jeunes enfants, chez qui la narcolepsie peut parfois se caractériser par un sommeil de nuit excessivement long, la reprise d'une sieste diurne précédemment arrêtée, ou encore une somnolence masquée par une hyperactivité pour lutter contre celle-ci.

- (2) Si la suspicion de NT1 est forte et que les critères du TILE ne sont pas remplis, il est possible de répéter les TILE.
- (3) Le taux effondré (<110 pg/mL) d'hypocrétine-1 dans le LCR est extrêmement spécifique (99%) et très sensible (87 à 89%) pour le diagnostic de NT1.

Narcolepsie de type 2

Narcolepsie de type 2 : Les critères A à E doivent être remplis

- A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins 3 mois.
- B. Sur le TILE réalisé selon la technique standardisée, la latence moyenne d'endormissement est inférieure ou égale à 8 minutes, et il y a au moins 2 ESP. Un ESP (dans les 15 minutes suivant l'apparition du sommeil) au cours de la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des ESP sur le TILE.
- C. Il n'y a pas de cataplexie.
- D. Soit le taux d'hypocrétine-1 dans le LCR n'a pas été mesuré, soit le taux d'hypocrétine-1 mesuré par immunoréactivité est > 110 pg/mL ou supérieur à 1/3 des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé.
- E. L'hypersomnolence ou les résultats du TILE ne sont pas mieux expliqués par d'autres causes telles qu'une insuffisance de sommeil (privation de sommeil chronique), un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, un trouble du rythme circadien (comme le retard de phase) ou l'effet de médicaments ou de substances, ou leur sevrage.

Remarque : Si, dans l'évolution, des cataplexies apparaissent plus tard, ou que le dosage d'hypocrétine-1 testé ultérieurement est inférieur ou égal à 110 pg/mL, le trouble devra être reclassé narcolepsie de type 1.

Le diagnostic de narcolepsie de type 1 est un diagnostic de certitude alors que celui de la narcolepsie de type 2 est un diagnostic d'élimination (41).

3.2 L'investigation clinique

3.2.1 Interrogatoire clinique

L'interrogatoire clinique doit permettre de caractériser la somnolence diurne avec l'éventuelle apparition de cataplexies et de rechercher des signes associés.

Cet entretien permet de s'assurer que l'hypersomnie n'est pas secondaire à la prise de certains psychotropes (médicaments ou drogues) qui influencent le sommeil, mais également d'exclure une privation de sommeil ou un travail posté qui seraient à l'origine d'une fatigue chronique.

La somnolence doit évoluer depuis au moins 3 mois en l'absence de cataplexies typiques.

On peut proposer au patient de remplir un agenda du sommeil sur plusieurs semaines référençant ses heures de coucher, de lever, son temps de sommeil et la qualité perçue de celui-ci.

Il est également possible d'analyser les périodes d'activité et de repos du patient grâce à l'actimétrie, à l'aide d'un bracelet équipé d'un accéléromètre et donc de déceler des troubles du sommeil comme des éveils nocturnes répétés (42).

La somnolence diurne excessive doit être difficilement contrôlable et survenir aussi bien lors de périodes d'inactivité que lors d'activités comme à l'école, au travail, en voiture, en mangeant ou lors d'une conversation.

Les accès de sommeil brefs et multiples sont décrits comme réparateurs par le patient, avec une activité onirique souvent présente dès l'endormissement et au réveil.

Le sommeil nocturne quant à lui, est décrit comme mauvais mais de durée normale sans difficultés de réveil le matin.

La somnolence peut être évaluée de manière subjective chez l'adulte à l'aide de l'échelle de somnolence d'Epworth (annexe 1), une somnolence est considérée comme anormale ou pathologique dès un score de 9 sur 24 et peut aisément être supérieur à 15 sur 24 dans le cas de la narcolepsie.

D'autre part il est recherché la présence de cataplexie qui est un symptôme pathognomonique de la narcolepsie de type 1.

On la caractérise comme une perte de tonus musculaire partielle ou généralisée lors d'émotions souvent positives comme le rire entraînant un risque de chute.

3.3 Les investigations paracliniques

3.3.1 Tests en centre du sommeil (polysomnographie, TILE)

Les tests en centre du sommeil sont essentiels pour permettre de confirmer le diagnostic de narcolepsie.

Polysomnographie

La polysomnographie est le premier examen spécifique qui se réalise dans un centre du sommeil, on va s'intéresser à l'étude du sommeil nocturne du patient.

Cela permet d'étudier la structure du sommeil avec quantification des différents stades du sommeil et la réalisation d'un hypnogramme (43).

Le patient doit au préalable avoir des horaires de sommeil les plus réguliers possibles sur les 7 jours précédant l'examen et avoir arrêté tout traitement ou drogue pouvant influencer le sommeil.

Il est par ailleurs conseillé d'éviter de consommer de l'alcool, du café, du tabac depuis la veille de l'examen au minimum.

Le patient arrive en fin de journée au centre et se met en conditions comme s'il était chez lui et qu'il allait dormir, il lui est déconseillé d'utiliser son smartphone ou tout autre écran pouvant différer l'endormissement.

Un technicien du sommeil lui installe différents capteurs sur le corps puis l'équipe médicale le laisse s'endormir et observe les données enregistrées dans une salle annexe (44).

Différentes électrodes vont être placées sur le corps pour réaliser simultanément :

- Un électroencéphalogramme pour mesurer l'activité cérébrale qui permettra de distinguer les ondes caractéristiques du sommeil lent et paradoxal.
- Un électro-oculogramme pour mesurer l'activité des mouvements oculaires, très caractéristique lors du sommeil paradoxal avec des mouvements rapides.

- Un électromyogramme mentonnier pour mesurer l'activité musculaire des muscles de la mâchoire, puisque le tonus musculaire diminue pendant la phase de sommeil lent pour s'effondrer en sommeil paradoxal.

Il peut être également important d'évaluer en parallèle la fonction respiratoire et la saturation en oxygène en cas de suspicion d'un syndrome d'apnée du sommeil.

L'examen de la fonction cardiaque peut aussi être ajouté (45).

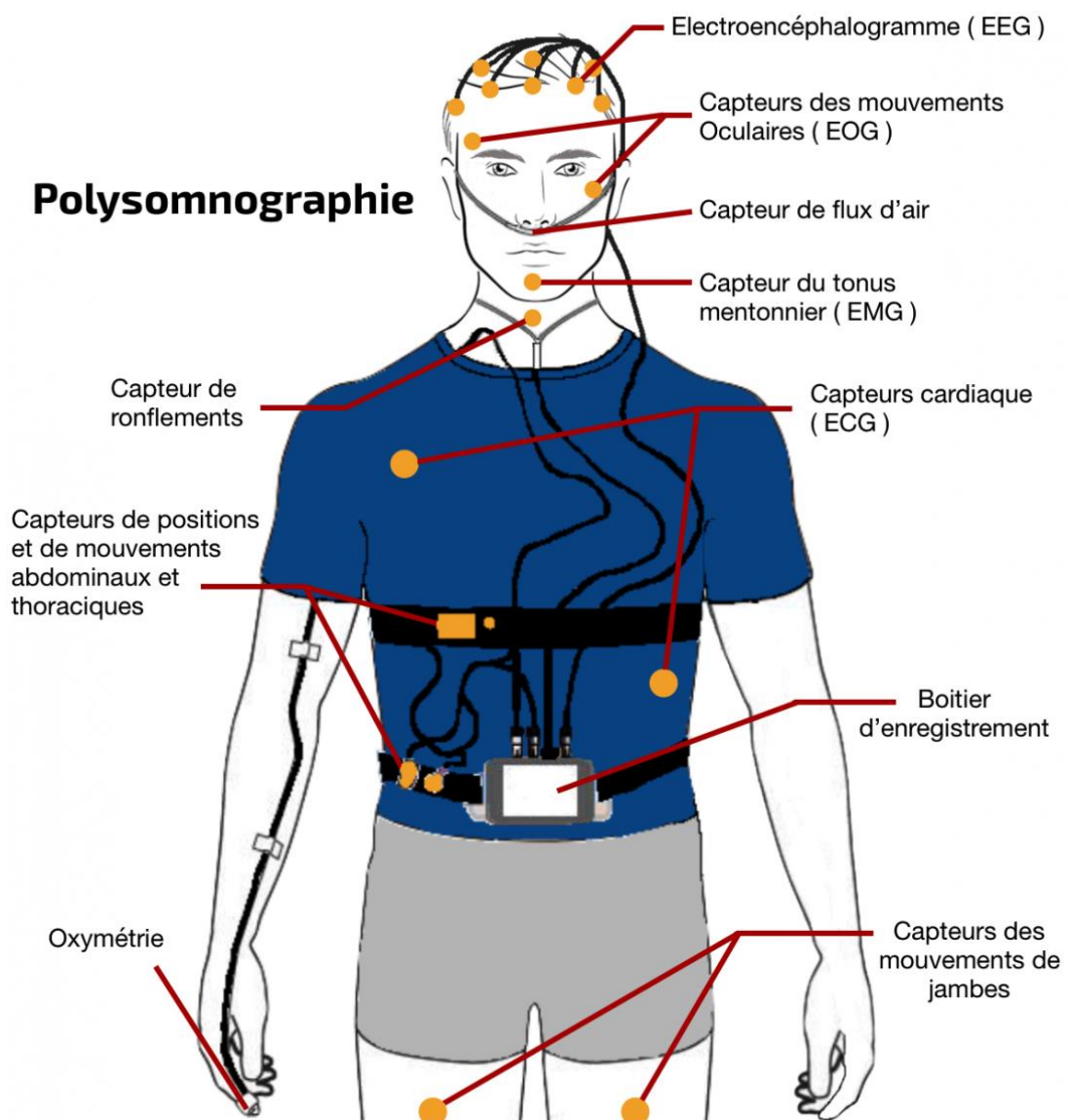


Figure 11 - Équipements médicaux pouvant être utilisés pendant une polysomnographie (44)

Chez les patients atteints de narcolepsie, la polysomnographie nocturne est le plus souvent normale.

Cependant, environ un tiers des patients présentant des cataplexies tombe dans un sommeil paradoxal dans les 15 minutes suivant l'endormissement ce qui est très favorable à un diagnostic de narcolepsie.

Dans la narcolepsie sans cataplexie, on observe tout de même une latence de sommeil paradoxal dans les 60 minutes suivant l'endormissement.

Test Itératif de Latence d'Endormissement (TILE)

Le Test Itératif de Latence d'Endormissement (TILE) se pratique également en centre spécialisé et doit s'envisager après une nuit d'enregistrement d'une polysomnographie pour s'assurer d'un temps de sommeil suffisamment long, d'une durée de 6 heures minimum, permettant ainsi d'objectiver la somnolence diurne.

Le patient est placé dans une pièce avec des conditions propices à l'endormissement, dans l'obscurité et le silence, comme lors du précédent examen à la différence que celui-ci se déroule en journée.

L'examen n'est valide qu'en absence de prise de médicaments psychotropes qui peuvent interférer la latence d'endormissement et la phase de sommeil paradoxal.

C'est notamment le cas du sevrage de certains antidépresseurs qui peut favoriser l'endormissement en sommeil paradoxal, un temps de sevrage doit être respecté en fonction de chaque molécule pour ne pas biaiser les résultats (annexe 2).

Le test démarre environ 2 heures après le réveil matinal et nécessitera 4 répétitions à 2 heures d'intervalle.

Le patient ne doit pas dormir entre les tests, il peut lire, discuter ou se promener.

Chaque test dure entre 20 et 35 minutes.

Dès que le patient est allongé dans le lit, le test démarre et il doit essayer de s'endormir sans lutter.

Grâce à un électroencéphalogramme, on va pouvoir déterminer si le patient est dans un état de sommeil ou d'éveil.

Si aucun endormissement n'intervient dans les 20 minutes, le test s'arrête.

Si au contraire le patient s'endort avant, le test est prolongé afin d'enregistrer les différents stades de sommeil et il est réveillé au bout de 15 minutes de sommeil.

Concernant l'interprétation des résultats, lorsque la latence d'endormissement moyenne est inférieure à 8 minutes avec au moins deux endormissements en sommeil paradoxal, alors il y a de fortes chances que le diagnostic oriente vers la narcolepsie.

La sensibilité de ce test pour la narcolepsie est de 94,5% chez l'adulte avec une forte valeur prédictive négative (46).

3.4 Analyses complémentaires

3.4.1 Analyses biologiques (LCR, recherche d'allèle)

Typage HLA

On peut envisager un génotypage à la recherche de l'allèle HLA DQB1*06:02 que l'on retrouve chez plus de 95% des patients narcoleptiques de type 1.

Ce gène représente un intérêt car très sensible pour la NT1 cependant il n'est pas spécifique car retrouvé chez 25% de la population générale.

Le typage peut s'effectuer à partir d'un simple prélèvement sanguin.

Dosage de l'hypocrétine

Le taux d'hypocrétine-1 est un paramètre biologique faisant partie des critères diagnostiques.

Le dosage est réalisé sur un échantillon de liquide céphalorachidien par une technique radio-immunologique dans un laboratoire spécialisé.

Un taux effondré d'hypocrétine-1, inférieur à 110pg/mL, est extrêmement spécifique de la NT1 (supérieur à 99%).

Il peut être utile de faire un dosage de l'hypocrétine dans le cas d'un échec répété au TILE avec une forte suspicion de NT1 en présence de cataplexies.

Cependant, la réalisation d'une polysomnographie et d'un ou plusieurs TILE sont à privilégier en raison du caractère invasif de la ponction lombaire nécessaire au prélèvement.

Imagerie cérébrale

Dans de rares cas, il est parfois nécessaire d'éliminer une narcolepsie secondaire à une lésion hypothalamique, pour cela il est possible de réaliser une imagerie cérébrale avec une préférence pour l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

3.5 Diagnostic différentiel

La pathologie du sommeil ayant le plus de similitudes avec la narcolepsie est l'hypersomnie idiopathique, qui est une hypersomnie d'origine centrale.

Comme dans la narcolepsie, on observe dans les examens en centre du sommeil un temps de latence d'endormissement inférieur à 8 minutes au TILE.

Cependant la polysomnographie est différente, le patient atteint d'hypersomnie idiopathique a un sommeil souvent prolongé, supérieur à 10 heures, mais de structure normale et ne présente pas d'endormissement en sommeil paradoxal.

Le patient a du mal à se réveiller avec une « ivresse de sommeil » qui peut durer plusieurs heures après le lever.

L'hypersomnie idiopathique, comme son nom l'indique, n'a pas d'origine connue et n'est pas secondaire à une pathologie préexistante, son évolution est inconstante dans le temps et peut parfois évoluer vers un type de narcolepsie.

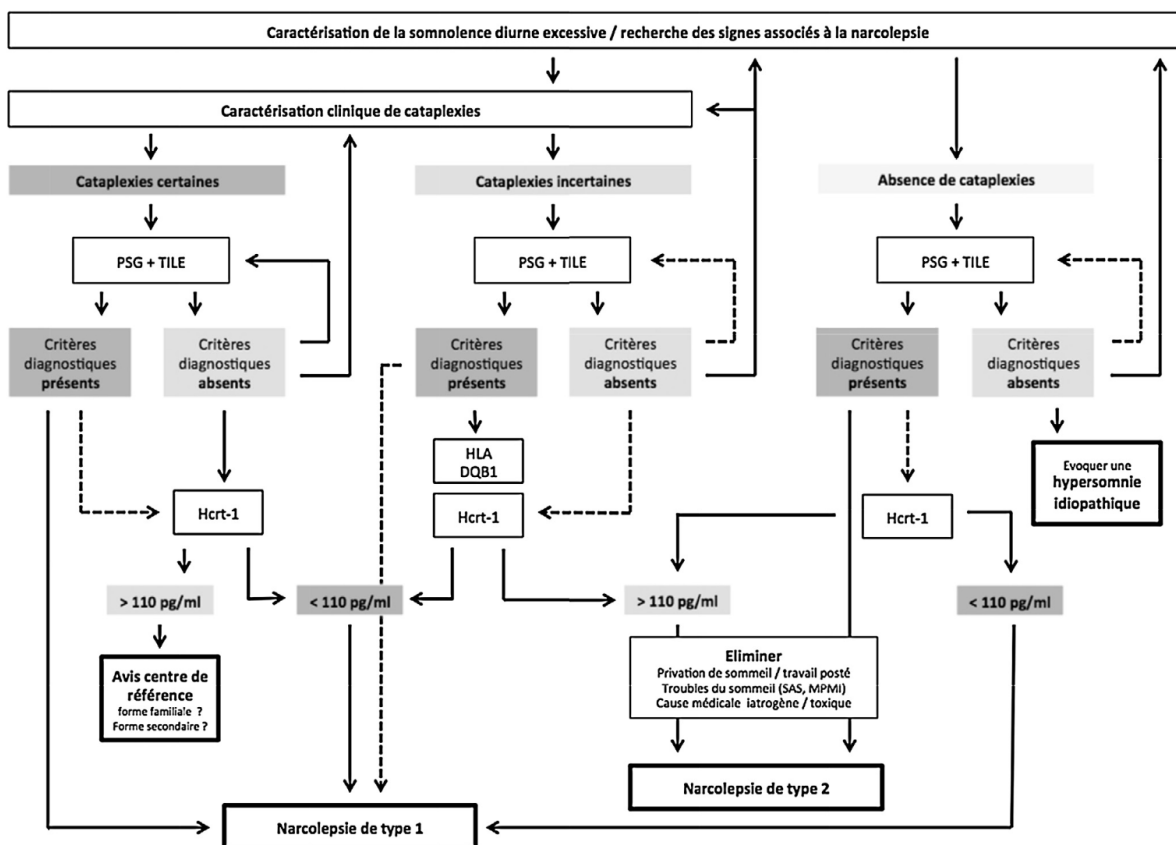


Figure 12 - Critères diagnostiques de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique (47)

D'autres pathologies ne répondant pas aux critères diagnostiques de la narcolepsie peuvent être responsables d'une somnolence excessive que l'on qualifie de chronique si elle est présente depuis au moins trois mois.

Ces affections peuvent être d'ordre psychiatrique ou neurologique (dépression, neurodégénérescence, sclérose en plaques), secondaires à une maladie chronique ou endocrinienne (insuffisance rénale, hypothyroïdie, diabète, syndrome d'apnée du sommeil), ainsi qu'à la suite de certaines infections (mononucléose infectieuse).

La somnolence peut aussi être iatrogène avec la prise de médicaments (hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, opiacés..) ou le sevrage brutal de psychostimulants.

4. Prise en charge

4.1 Annonce du diagnostic et information du patient

Le processus d'annonce du diagnostic de narcolepsie et les informations fournies au patient doivent se faire de manière claire et détaillée en raison de l'évolution chronique de la maladie.

Cette chronicité de la pathologie est particulièrement vraie dans le cadre de la narcolepsie de type 1, mais concernant la narcolepsie de type 2, une information doit être donnée sur la nécessité de réévaluer la maladie au cours du temps car l'évolution est inconstante et la physiopathologie inconnue.

- Dans les deux cas, une éducation thérapeutique doit être donnée au patient pour expliquer sa maladie, son pronostic, les traitements disponibles ainsi que la nécessité d'évaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance des médicaments.
- Il doit être proposé au patient un soutien psychologique ainsi que l'orientation vers des associations de patients dont la principale est l'ANC « Association Narcolepsie Cataplexie ».
- Il est remis au patient la carte « Patient Narcolepsie » qu'il doit conserver sur lui pour informer sur son état de santé avec des conseils écrits, ce qui est utile pour aider une personne qui serait témoin d'un endormissement brutal ou d'une cataplexie. Enfin, cela permet d'aviser les professionnels de santé en cas d'une prise en charge en urgence (annexe 3).
- En ce qui concerne la scolarité des enfants, il faut évoquer l'aménagement scolaire et la possibilité de bénéficier d'un accompagnant d'élèves en situation de handicap (AESH).
- Une demande par le médecin généraliste pour la reconnaissance d'Affection Longue Durée « hors liste » peut être faite par le médecin, à l'aide de comptes rendus fournis par le médecin spécialiste.

Cette demande se justifie par le caractère chronique et invalidant de la maladie, avec le recours à des traitements coûteux nécessaires au maintien d'une bonne qualité de vie, ainsi que le besoin dans certains cas d'aide d'auxiliaires de santé (41).

- Pour les adultes, dans le cadre de leur vie professionnelle, il faut leur suggérer d'aménager leur temps de travail avec la possibilité de faire des siestes, si cela est possible. En cas de situation trop invalidante pour le patient, il est également possible d'engager des démarches auprès des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) pour la reconnaissance du statut de travailleur handicapé (RQTH) (48). (Article L. 144 du code de l'action sociale et des familles, introduit par la Loi n°2005- 102 du 11 février 2005) (49).
- Le malade doit être informé des risques de somnolence lors de l'utilisation de machines, d'engins et de la conduite automobile en lien avec sa pathologie y compris en prenant un traitement adapté. La narcolepsie fait partie de la liste des affections médicales dont l'obtention ou le maintien du permis de conduire doit être déterminé par la commission départementale d'aptitude médicale au permis de conduire avec une validité variant de 1 à 5 ans renouvelable.

4.2 Objectifs de la prise en charge

La prise en charge de la narcolepsie passe à l'heure actuelle uniquement par des traitements symptomatiques qui ont largement contribué à améliorer la qualité de vie du patient. Ces traitements permettent d'augmenter la vigilance et de diminuer la fréquence des accès irrésistibles de sommeil et des cataplexies.

La plupart des traitements de la narcolepsie sont dispensés en pharmacie de ville, il est donc important pour le pharmacien officinal d'avoir quelques notions sur la pathologie et plus particulièrement sur les traitements disponibles qui sont peu prescrits en routine.

La somnolence diurne impactant la qualité de vie de manière importante, tout patient narcoleptique doit être traité pour augmenter sa vigilance et lui permettre de vivre convenablement. Des traitements sont également disponibles pour réduire l'apparition de cataplexies et les troubles affectant le sommeil nocturne (paralysie du sommeil, hallucinations).

Le patient doit également être accompagné sur le plan psychologique et la prévention de comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle) et les troubles métaboliques (obésité, diabète) ainsi que des conseils sur l'hygiène du sommeil sont indispensables.

4.2.1 Accompagnement non pharmacologique

Plusieurs mesures participant à une meilleure hygiène du sommeil doivent être conseillées au patient.

- Respecter des horaires de coucher et de lever réguliers y compris le week-end.
- Préférer un repas léger le soir, peu gras et au minimum deux heures avant le coucher.
- Éviter l'exposition aux écrans numériques les heures précédant le coucher.
- Éviction de situations de privation du sommeil.
- Programmer de manière anticipée des siestes brèves (inférieures à 15 minutes) ou lors de pics de somnolence.
- Fragmenter les activités à risque comme la conduite pour garder un niveau d'éveil suffisant.
- Limiter la consommation d'alcool, de café et de tabac en fin de journée.
- Pratiquer une activité physique régulière améliore la qualité du sommeil.
- Dormir dans une chambre fraîche, sans nuisance sonore ou lumineuse.

4.2.2 Traitements de la somnolence excessive diurne

Les traitements de première intention comprennent plusieurs molécules permettant un meilleur éveil comme : le modafinil, le pitolisant, l'oxybate de sodium, le solriamfétol.

Le choix de la molécule dépend de la présence ou non de cataplexies et de troubles du sommeil associés, sans oublier de tenir compte des nombreuses contre-indications.

En deuxième intention on retrouve le méthylphénidate, puissant stimulant qui peut être utilisé seul ou en association.

D'autres traitements peuvent faire l'objet d'une demande exceptionnelle en accès compassionnel comme la dextroamphétamine, médicament uniquement dispensé par la pharmacie hospitalière.

Médicament	Indication(s)	Ordonnance	Prescripteur	Renouvellement	Délivrance
Modafinil <i>(Modiodal®)</i>	Narcolepsie de l'adulte avec ou sans cataplexie	D'exception	Prescription initiale et annuelle par un neurologue ou un médecin de centre du sommeil	Possible par le médecin traitant dans l'année de la prescription initiale	En pharmacie d'officine
Oxybate de sodium <i>(Xyrem®)</i>	Narcolepsie de l'adulte et de l'enfant (> 6ans) avec cataplexie	Sécurisée (stupéfiant) 28 jours maximum + Carnet de suivi	Prescription initiale et annuelle par un neurologue ou un médecin de centre du sommeil	Possible par le médecin traitant dans l'année de la prescription initiale avec inscription sur le carnet	En pharmacie hospitalière avec carnet de suivi
Pitolisant <i>(Wakix®)</i>	Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte	Classique	Prescription initiale et annuelle par un neurologue ou un médecin de centre du sommeil	Possible par le médecin traitant	En pharmacie d'officine avec présentation de la prescription initiale
Solriamfétol <i>(Sunosi®)</i>	Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte	Classique	Prescription initiale hospitalière et annuelle par un	Possible par le médecin traitant	En pharmacie d'officine avec

			neurologue, pneumologue ou un médecin de centre du sommeil		présentation de la prescription initiale
Méthylphénidate <i>(Ritaline[®])</i>	Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte et de l'enfant (> 6ans) en cas d'inefficacité du modafinil	Sécurisée (stupéfiant)	Prescription initiale et annuelle par un neurologue, pédiatre, psychiatre ou un médecin de centre du sommeil	Possible par le médecin traitant si renouvellement autorisé sur la prescription initiale	Mensuelle en pharmacie d'officine avec présentation de la prescription initiale
Dextroamphétamine <i>(Attentin[®])</i>	Hors AMM : Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte, en cas d'échec des autres traitements	Sécurisée (stupéfiant) 28 jours maximum	Accès compassionnel Demande initiale par un neurologue ou un médecin de centre du sommeil. Réévaluation tous les 6 mois du rapport bénéfice / risque	Non, le prescripteur a la responsabilité du traitement	Mensuelle en pharmacie hospitalière

Tableau 1 : Traitements de la narcolepsie

Modafinil

Le modafinil (MODIODAL[®]) est un psychoanaleptique indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

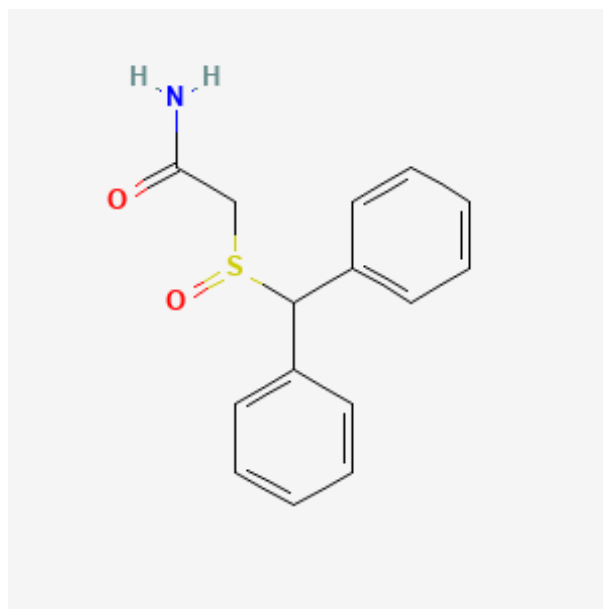


Figure 13 - Formule topologique du Modafinil (50)

Ce médicament mis sur le marché depuis 1994, possède un effet de maintien d'éveil dont les mécanismes sont mal connus.

Le modafinil se lie au transporteur de la dopamine et dans une moindre mesure, à celui de l'adrénaline empêchant la recapture de ces neurotransmetteurs ce qui suggère l'existence d'une activité agoniste indirecte.

Contrairement aux amphétamines et au méthylphénidate qui augmentent l'activité neuronale de l'ensemble du cerveau, le modafinil a un effet restreint aux zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil, de la veille et de la vigilance.

La dose usuelle recommandée est comprise entre 200mg et 400mg mais il est possible de monter jusqu'à 600mg (hors AMM), elle doit être administrée en une prise le matin ou en deux prises le matin et le midi selon l'avis du médecin et la réponse du patient.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison d'un risque d'effets indésirables psychiatriques et de réactions cutanées potentiellement graves.

Le modafinil est bien toléré, les principaux effets indésirables sont des céphalées, une irritabilité, des nausées, des insomnies et la tachycardie.

Avant d'initier le traitement, il faut rechercher des antécédents personnels ou familiaux de cardiopathies ou de mort subite.

Un examen clinique et un électrocardiogramme sont nécessaires afin de rechercher une hypertension artérielle, un trouble du rythme ou une cardiopathie.

Une surveillance trimestrielle de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est nécessaire.

Le modafinil est un inducteur enzymatique de l'activité du cytochrome CYP3A4/5, il augmente son propre métabolisme ainsi que celui des contraceptifs oraux.

L'utilisation d'un contraceptif de type stérilet ou préservatif est préférable pendant la durée du traitement et jusqu'à deux mois après l'arrêt du modafinil.

Par ailleurs le modafinil est un inhibiteur des cytochromes CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

La prise de médicaments métabolisés par ces cytochromes doit donc faire envisager une baisse de la posologie notamment concernant ceux à marge thérapeutique étroite comme la phénytoïne et la warfarine avec une surveillance biologique accrue.

Du fait d'un risque tératogène, il est important de questionner la patiente sur un éventuel désir de grossesse car le traitement doit être arrêté avant la conception et pendant la grossesse (51).

Pitolisant

Le pitolisant (WAKIX[®]) est indiqué dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie pour les adultes, adolescents ou enfants de plus de 6 ans.

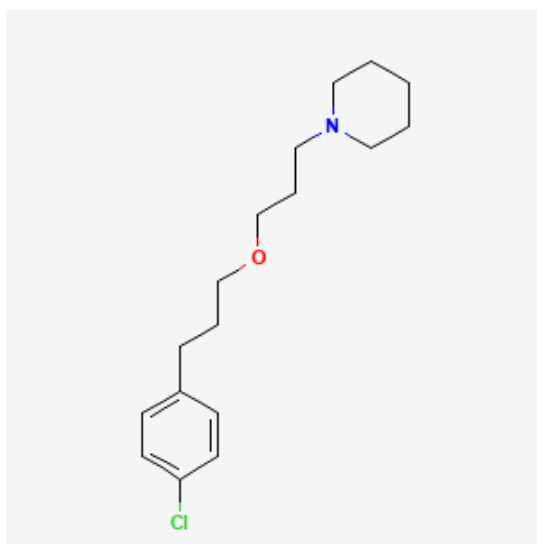


Figure 14 - Formule topologique du Pitolisant (52)

Le pitolisant a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dès 2014 avant d'être commercialisé à l'hôpital en juin 2016 puis à l'officine en mai 2019.

L'autorisation de mise sur le marché ne concerne pour le moment que la population adulte.

C'est un agoniste inverse des récepteurs présynaptiques histaminergiques H3 présents uniquement dans le système nerveux central.

Son effet passe par l'augmentation d'activité des neurones histaminergiques et la libération d'histamine induisant une stimulation de l'éveil et de la vigilance.

Le pitolisant module également divers systèmes de neurotransmetteurs en augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau.

Des études ont permis de démontrer l'efficacité du pitolisant versus placebo avec des résultats proches de ceux obtenus avec le modafinil ainsi que son effet sur la somnolence diurne et les cataplexies (53).

Le médicament doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, l'augmentation doit être progressive jusqu'à obtenir une bonne tolérance au traitement et une réponse satisfaisante.

Chez l'adulte, on débute par une posologie de 9mg en une prise le matin au cours du petit-déjeuner (versus 4,5mg chez l'enfant) avec augmentation ou diminution hebdomadaire par palier.

La posologie maximale chez les adultes ne doit pas dépasser 36mg par jour (versus 18mg chez les enfants).

Les principaux effets indésirables du pitolisant sont une insomnie, des céphalées, une irritabilité, des nausées, des troubles de l'humeur et une prise de poids.

Le pitolisant est métabolisé par les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6, il est important d'identifier les traitements inducteurs et inhibiteurs de ces cytochromes pour ajuster la posologie.

Le pitolisant pouvant réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace sous traitement et jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement.

Le pitolisant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse du fait d'une tératogénicité retrouvée chez l'animal (54).

Solriamfétol

Le solriamfétol (SUNOSI[®]) est indiqué chez l'adulte dans l'amélioration de l'éveil et de la réduction de la somnolence diurne en cas de narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Il peut aussi être utilisé dans le Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) lorsque la somnolence n'a pas été traitée de façon suffisante par un traitement primaire comme la pression positive continue.

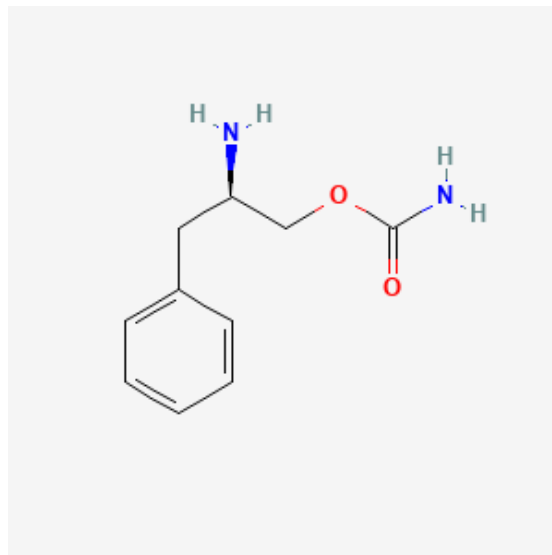


Figure 15 - Formule topologique du solriamfétol (55)

Le solriamfétol est un dérivé de la phénylalanine qui agit en inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées avant l'instauration du traitement et contrôlées régulièrement pendant le suivi.

La présence de comorbidités cardiovasculaires (angor instable, arythmies, hypertension artérielle non contrôlée) contre-indique la prescription de solriamfétol.

La dose initiale doit être débutée à 75mg en une prise au réveil avec une dose quotidienne maximale de 150mg.

Les principaux effets indésirables sont les céphalées, des nausées, une perte d'appétit.

Le solriamfétol ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace ni pendant la grossesse (56) (57).

Oxybate de sodium

L'oxybate de sodium (XYREM[®]) est indiqué chez le patient adulte et l'enfant de plus de 6 ans présentant des cataplexies.



Figure 16 - Conditionnement externe XYREM[®] (oxybate de sodium) (60)

L'oxybate de sodium est le sel de sodium du gamma hydroxybutyrate, plus connu sous le nom de GHB.

Ces deux molécules sont structurellement proches de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur endogène du corps humain également dépresseur du système nerveux central. Il existe des voies enzymatiques qui produisent de manière endogène le GHB à partir du GABA (58).

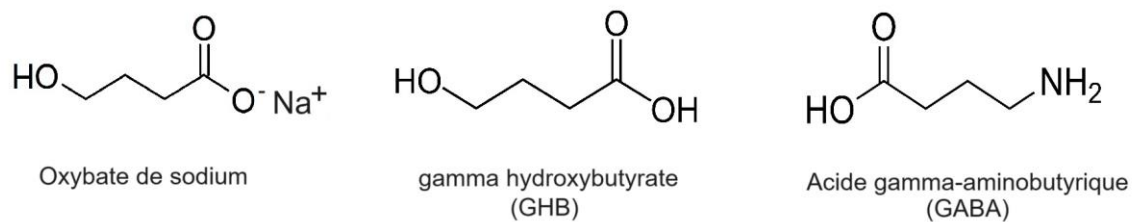


Figure 17 - Formule topologique des molécules d'Oxybate de sodium, de gamma hydroxybutyrate (GHB), et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA)

L'oxybate de sodium agit comme un dépresseur du système nerveux central qui réduit la somnolence diurne chez les patients narcoleptiques, il modifie l'architecture du sommeil nocturne en réduisant sa fragmentation.

Son mécanisme d'action est mal connu, mais il agirait par des actions inhibitrices des récepteurs GABA-B au niveau des neurones dopaminergiques et noradrénergiques.

Il favoriserait ainsi le sommeil à ondes lentes (delta) que l'on retrouve lors du sommeil profond et en réduisant la fréquence des épisodes d'endormissement en sommeil paradoxal.

Globalement la durée du sommeil nocturne serait consolidée permettant un sommeil plus réparateur.

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 4,5g/jour mais peut être portée progressivement à 9g/jour maximum en fonction de l'efficacité.

Dans tous les cas, la dose journalière doit être divisée en deux prises dont la première se fait au moment du coucher et la seconde 2,5 à 4h après.

Une évaluation avant traitement doit être faite sur une prédisposition à l'abus médicamenteux chez le patient.

Des cas de dépendance après utilisation illicite du GHB à des doses supérieures et répétées aux doses thérapeutiques, entre 18 et 250g/jour ont été rapportés, cependant les patients traités par l'oxybate de sodium aux doses usuelles n'ont pas montré clairement de cas de dépendance mais cette possibilité ne doit pas être exclue (59).

Les effets indésirables les plus fréquents, survenant chez 10 à 20% des patients, sont des vertiges, des nausées et des céphalées.

Les effets les plus graves sont psychose, tentative de suicide, dépression respiratoire et convulsions.

En raison du risque de dépression respiratoire, l'utilisation de l'oxybate de sodium est contre indiquée en cas de traitement par barbituriques ou opiacés.

De même le prescripteur doit être vigilant sur l'apparition potentielle d'une apnée du sommeil sous traitement.

L'utilisation de l'oxybate de sodium n'est pas recommandée pendant la grossesse et ne doit pas être utilisé lors de l'allaitement en raison de son passage dans le lait.

Aucune interaction cependant n'est à noter avec les contraceptifs oraux (60) (61).

Méthylphénidate

Le méthylphénidate (RITALINE[®]) est indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, chez l'adulte ou l'enfant de plus de 6 ans.

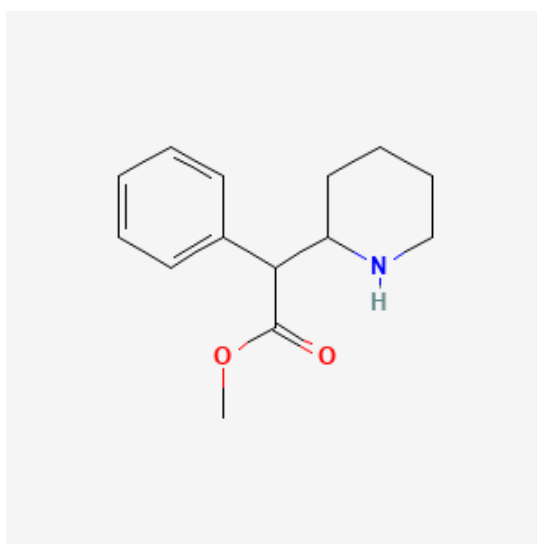


Figure 18 - Formule topologique du méthylphénidate (62)

Seule la spécialité RITALINE[®] en libération immédiate a l'autorisation de mise sur le marché en cas d'inefficacité du modafinil, le profil de balance bénéfice-risque du méthylphénidate étant moins favorable que le modafinil.

En pratique clinique, les experts s'accordent sur le fait que le profil des formes à libération prolongée (RITALINE[®] LP, CONCERTA[®], MEDIKINET[®], QUASYM[®]) s'avère meilleur sur le plan cardiovasculaire avec moins d'effet rebond de fin de dose et un nombre de prises réduit

favorisant l'observance. C'est également l'avis de la commission de la transparence rendu par la Haute Autorité de Santé sur l'utilisation du méthylphénidate en date de mars 2021 (63).

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central qui agit comme un sympathomimétique indirect.

Son mode d'action chez l'homme n'est pas complètement élucidé mais ses effets pourraient s'expliquer par une inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau des neurones présynaptiques, augmentant ainsi la quantité de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

L'effet clinique résultant de ce mode d'action est également mal expliqué mais serait dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral et du cortex.

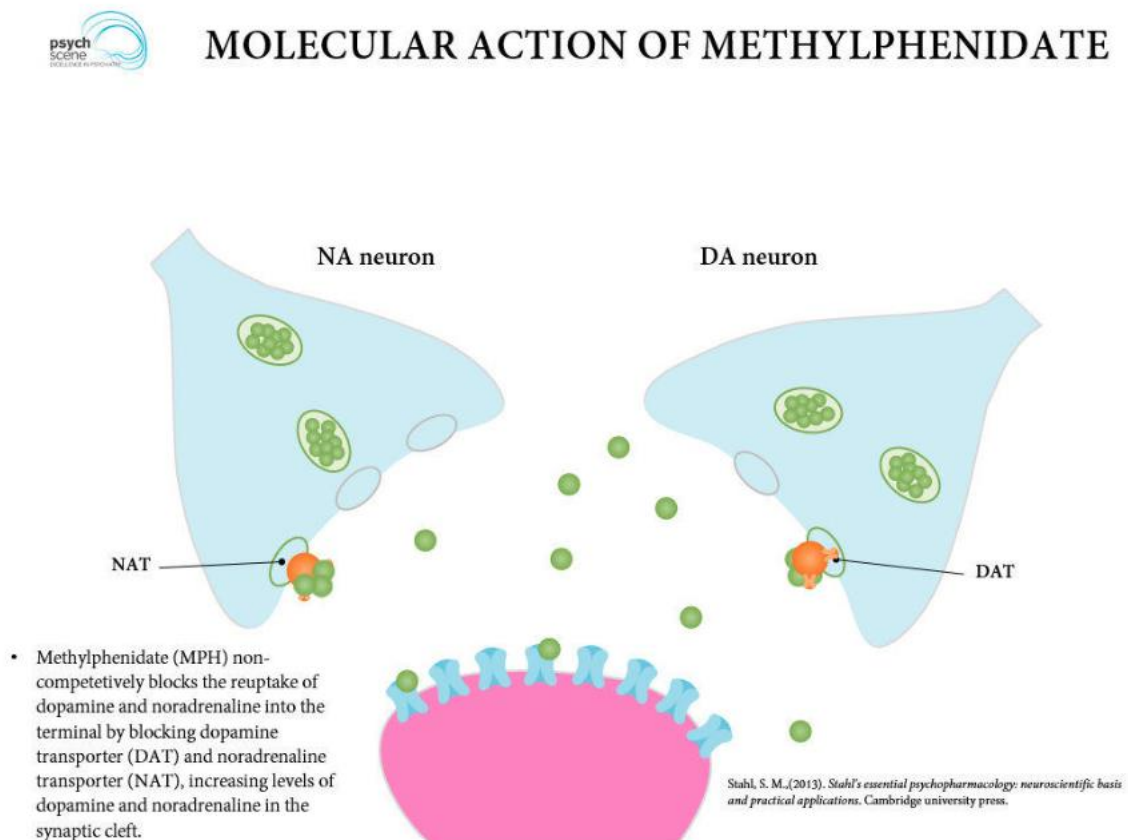


Figure 19 - Schéma montrant le blocage des transporteurs transmembranaires de recapture de la dopamine et de la noradrénaline par le méthylphénidate (64)

Un bilan pré-thérapeutique systématique est nécessaire en instauration de traitement avec la recherche d'antécédents familiaux ou personnels, de cardiopathies ou de mort subite, ainsi que la réalisation d'un électrocardiogramme.

Une surveillance mensuelle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est nécessaire lors de chaque renouvellement d'ordonnance.

L'efficacité du méthylphénidate a été démontrée pour la somnolence diurne à des posologies comprises entre 10 et 60 mg par jour. La posologie doit débuter à une dose faible d'environ 10mg par jour avec une augmentation progressive par palier hebdomadaire jusqu'à attendre la dose optimale.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une augmentation des paramètres cardiovasculaires (hypertension artérielle et tachycardie), une baisse d'appétit, des nausées, des céphalées, une irritabilité, des insomnies.

Le méthylphénidate doit faire l'objet d'une surveillance accrue en raison d'un risque élevé de mésusage et de dépendance psychique.

La survenue de cas de malformations cardiaques lors de l'exposition pendant la grossesse et de toxicité cardiorespiratoire néonatale contre-indiquent son utilisation chez la femme enceinte et allaitante (65) (66).

Dexamphétamine

La dexamphétamine (ATTENTIN®) est indiquée dans le cadre d'une autorisation en accès compassionnel (AAC) pour la narcolepsie de l'adulte avec ou sans cataplexie, en cas de réponse insuffisante ou d'inefficacité des traitements bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché.

Une demande peut être faite pour des patients atteints d'hypersomnie idiopathique et plus rarement chez des patients souffrants de troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

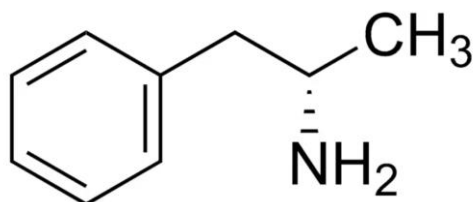


Figure 20 - Représentation de Cram de la dextroamphétamine

La dexamphétamine est un sympathomimétique agissant indirectement sur les récepteurs alpha et beta-adrénergiques. Il a un effet stimulant sur le système nerveux central, particulièrement sur le cortex cérébral, les centres respiratoires et vasomoteurs.

La dose initiale habituelle est de 10 mg par jour répartie en deux prises, le matin et le midi.

La dose peut être augmentée par palier de 5 à 10 mg par semaine jusqu'à une réponse satisfaisante sans dépasser 60 mg par jour.

L'ATTENTIN[®] est un stupéfiant soumis à une prescription et une délivrance uniquement hospitalière, la prescription doit se faire sur une ordonnance sécurisée avec une durée limitée à 28 jours.

La demande d'initiation de traitement doit être transmise à l'Agence nationale de sécurité et du médicament (ANSM) par le médecin avec un point de situation sur la narcolepsie du malade, un bilan cardiaque et psychiatrique, ainsi que les traitements pris par le patient.

Le bilan cardiaque doit être réalisé tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois au-delà.

Le prescripteur et le pharmacien doivent relever les effets indésirables et les situations particulières pendant le traitement à l'aide d'une fiche qui sera transmise au laboratoire responsable de sa commercialisation en France.

Les effets indésirables relevés jusqu'à présent sont pour la plupart communs au méthylphénidate et aux autres amphétamines.

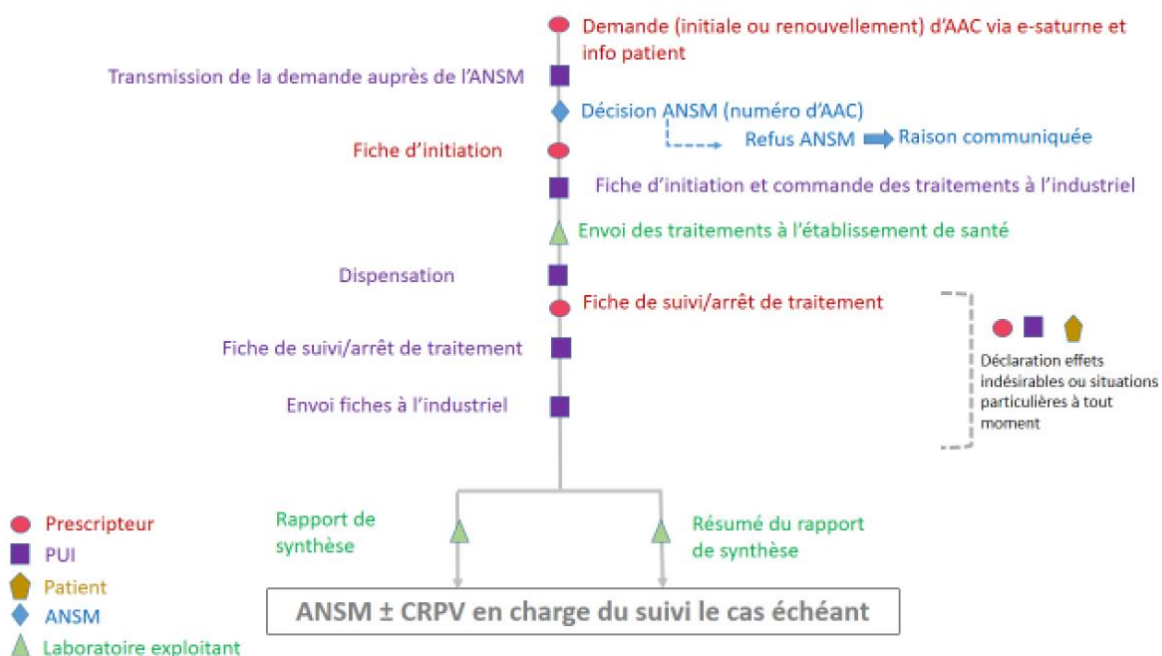


Figure 21 - Processus de suivi de traitement sous ATTENTIN[®] (67)

Après un recueil exhaustif des fiches de suivi pour chaque patient, le laboratoire édite un rapport semestriel de synthèse sur l'ensemble des patients traités qui est validé puis publié par

l'ANSM. Ce rapport permet de définir les modalités d'utilisation du produit et les données de pharmacovigilance qui ont été remontées (67) (68).

4.2.3 Traitements des cataplexies

L'utilisation d'un traitement anti-cataplectique en première intention ne doit pas être systématique et repose sur l'évaluation de l'intensité des cataplexies, de leur fréquence et de leur retentissement fonctionnel.

Par ailleurs, il est possible que les cataplexies diminuent à l'instauration du traitement contre la somnolence diurne, probablement en réduisant la fatigue et en améliorant l'éveil.

Hormis l'oxybate de sodium, des traitements stimulants l'éveil ont montré une amélioration de la survenue des cataplexies comme le pitolisant et la dextroamphétamine.

Plusieurs antidépresseurs sont utilisés comme traitement anti-cataplectique, malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Ils s'avèrent également efficaces sur d'autres symptômes de la narcolepsie comme les hallucinations liées au sommeil et les paralysies du sommeil d'après un consensus d'experts (41).

Parmi ces antidépresseurs, la molécule la plus prescrite est la venlafaxine qui est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).

On peut également retrouver l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec la fluoxétine ou encore des antidépresseurs tricycliques (ATC) avec la clomipramine. Les doses nécessaires pour être efficaces sont généralement plus faibles que celles utilisées dans la prise en charge d'un épisode dépressif majeur (annexe 4).

Divers facteurs propres à chaque patient doivent être pris en compte afin de choisir le traitement apportant le plus de bénéfices au regard des symptômes et du contexte physiopathologique du malade.

Les traitements antidépresseurs ne doivent pas être stoppés brutalement, les patients risquent d'avoir un effet rebond avec une reprise des cataplexies, nommé « état de mal cataplectique ». En pratique clinique dans la narcolepsie, les traitements antidépresseurs sont également utilisés chez l'enfant si le spécialiste le juge nécessaire.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, si les cataplexies ont un retentissement trop important sur la qualité de vie de la patiente, un traitement antidépresseur à faible dose peut être discuté avec les centres de référence.

Spécialité	Avantages	Inconvénients
Pitolisant (Wakix[®])	<ul style="list-style-type: none"> - Compatible avec des comorbidités cardiovasculaires (hypertension, angor) - Compatible avec des comorbidités neuropsychiatriques (dépression, anxiété, syndromes psychotiques) 	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement efficace sur les cataplexies légères à modérées
Oxybate de sodium (Xyrem[®])	<ul style="list-style-type: none"> - Améliore le sommeil nocturne et indirectement l'éveil 	<ul style="list-style-type: none"> - Incompatible avec un syndrome d'apnée du sommeil non traité - Effet anti-cataplectique maximal après 4 semaines à la dose optimale
Venlafaxine (Effexor[®])	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace dès la 1^{ère} dose administrée - Composante noradrénergique stimulant l'éveil 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmente la tension artérielle
Fluoxétine (Prozac[®])	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace dès la 1^{ère} dose administrée 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif (augmente la somnolence)
Clomipramine (Anafranil[®])	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace dès la 1^{ère} dose administrée 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de poids - Effet sédatif (augmente la somnolence) - Nombreuses interactions médicamenteuses

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des traitements anti-cataplectiques

4.3 Traitements adjuvants des autres symptômes du sommeil

Seul l'oxybate de sodium améliore la qualité du sommeil de nuit, tout autre médicament hypnotique de type benzodiazépine, zopiclone ou zolpidem en particulier, est à proscrire.

Ces médicaments aux propriétés sédatives ne feraient qu'ajouter de la somnolence en journée au patient.

Cependant, l'utilisation de clonazépam ou de mélatonine peut être envisagée dans le cas de troubles du comportement en sommeil paradoxal, spécifiquement dans la narcolepsie de type 1.

En ce qui concerne les hallucinations et les paralysies liées au sommeil, l'oxybate de sodium, le pitolisant et les antidépresseurs peuvent être des options thérapeutiques par consensus d'experts malgré un faible nombre de données (41).

4.4 Populations particulières

4.4.1 Cas de l'enfant et de l'adolescent

En pratique clinique, les mêmes traitements stimulants et anti-cataplectiques de l'adulte sont utilisés chez l'enfant, avec un profil bénéfice - risque qui semble comparable.

Les posologies sont toutefois à adapter en fonction du poids et de l'âge du patient.

Un avis est recommandé auprès des centres de référence et de compétence pour toute prescription hors AMM ou nécessitant une adaptation posologique.

L'enfant ou l'adolescent narcoleptique doit être accompagné dans son milieu scolaire avec l'aménagement de son emploi du temps et des examens, notamment via l'élaboration par un médecin d'un projet d'accueil individualisé (PAI).

Le PAI permet d'indiquer les adaptations à apporter aux enfants et adolescents souffrant de pathologies chroniques qui évoluent en collectivité (crèche, école, centre de loisirs) (69).

La constitution d'un dossier pour la reconnaissance d'un élève en situation de handicap est envisageable auprès de la MDPH afin que l'élève bénéficie d'un AESH.

Enfin il est fortement recommandé un suivi psychologique et endocrinien face au surpoids et à l'obésité fréquente chez les jeunes (41).

D'après Bassetti et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children (20)

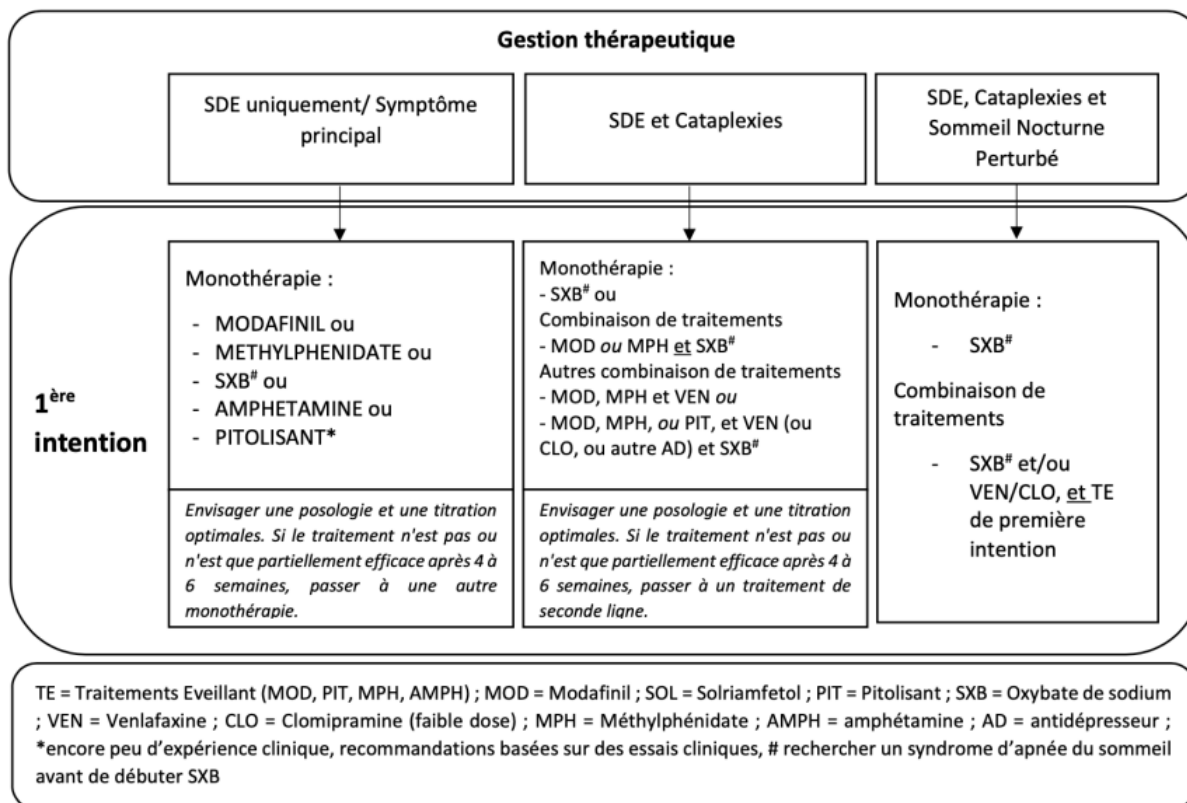


Figure 22 - Arbre décisionnel pour le traitement de la narcolepsie de l'enfant (70)

4.4.2 Cas de la femme enceinte ou en âge de procréer

Tous les traitements de la narcolepsie contre la somnolence diurne présentent une tératogénicité potentielle ou un risque de complication pendant la grossesse, en particulier pour le modafinil.

De ce fait, il est primordial de sensibiliser les femmes sous traitement, en âge de procréer, à envisager une contraception plus sûre que la contraception orale, comme la pose d'un stérilet.

En principe, il a été observé que les symptômes de la narcolepsie de type 1 dont les cataplexies s'atténuent pendant la période de grossesse pouvant faire envisager un arrêt temporaire des traitements.

Seule l'utilisation d'antidépresseurs à faibles doses semble relativement sûre chez la femme enceinte si un traitement anti-cataplectique est nécessaire.

Sinon tout traitement doit être arrêté devant un désir de grossesse ou doit faire l'objet d'une demande à un centre de référence et de compétence des maladies rares si les symptômes sont trop importants.

4.4.3 Cas du sujet âgé

Les principaux symptômes de la maladie, la cataplexie et la somnolence diurne, ont un retentissement moins important sur le plan clinique au fil des années chez les patients.

Cependant, le sommeil nocturne ne s'améliore pas avec le temps, notamment avec un déclin physiologique de l'organisation des cycles du sommeil lié à l'âge.

La prise en charge des patients âgés ne diffère pas des recommandations de traitement du jeune adulte mais doit prendre en compte les éventuelles comorbidités et les risques cardiovasculaires de certains traitements stimulants.

4.5 Suivi de prise en charge

Il est recommandé au patient d'avoir un suivi avec un médecin spécialiste du sommeil ou un neurologue avec un intervalle de consultation tous les 6 mois. Le médecin généraliste du malade peut effectuer les renouvellements de prescriptions qui ne sont pas uniquement hospitalières en étroite collaboration avec le médecin du centre de référence du patient.

Un suivi neuropsychologique peut être nécessaire en cas de troubles de l'humeur ou du comportement.

Il est également fortement conseillé au patient d'avoir une consultation annuelle en Centre de Compétences en Maladies Rares (CCMR) ou Centre de Référence en Maladies Rares (CRMR).

Le suivi doit permettre d'évaluer l'acceptation de la maladie par le patient, sa bonne observance et l'amélioration des symptômes.

À partir de ces informations, le spécialiste évalue le handicap résiduel de la pathologie et les activités à risque persistantes.

L'invalidité résultant de la somnolence diurne peut être mesurée par des tests subjectifs comme l'échelle de somnolence d'Epworth ou des tests objectifs comme la réalisation d'un Test de Maintien d'éveil (TME) ou un TILE.

Le TME est un test réalisé dans un environnement propice à l'endormissement dans lequel le patient doit lutter contre le sommeil (Annexe 5).

Le TME est particulièrement utilisé pour évaluer l'aptitude des malades à rester éveillés pendant la conduite au volant, ce test doit être réalisé au moins tous les 5 ans.

La bonne tolérance des traitements, notamment pour les traitements ayant un impact sur les composantes cardiovasculaires, doit faire envisager des examens réguliers comme la réalisation

d'un électrocardiogramme ou la mesure tensionnelle que le patient peut réaliser à son domicile.

Une polysomnographie peut être effectuée si un syndrome d'apnées du sommeil est suspecté, surtout face à une prise de poids importante.

5. Partie pratique – Réalisation d'un questionnaire

5.1 Objectifs de l'enquête

Le but de cette enquête est d'en apprendre davantage sur les connaissances des pharmaciens officinaux sur la maladie rare qu'est la narcolepsie, de savoir s'ils ont déjà été confrontés à des patients narcoleptiques dans leur exercice professionnel et comment ils appréhendent cette éventuelle confrontation au comptoir.

Une fiche résumant la pathologie et les traitements utilisés dans la narcolepsie est mise à disposition à la fin de la réalisation du questionnaire afin d'apporter un bénéfice sur le plan pédagogique aux pharmaciens qui ont pris le temps de participer à cette enquête (Annexe 6).

5.2 Méthodologie

Le questionnaire a été créé avec l'outil *Google Forms*® pour permettre de centraliser les résultats et d'en interpréter plus facilement les données (annexe 7).

Il est composé d'un total de 9 questions à réponses multiples ou à réponse unique.

Seulement 5 questions sont notées car elles font partie d'un rapide test de connaissances.

La soumission du questionnaire est valable uniquement si toutes les questions ont été traitées.

Le questionnaire a été élaboré de manière à conserver l'anonymat des personnes sondées.

Les participants à cette étude sont des pharmaciens officinaux, indifféremment salariés ou titulaires, pour la majorité exerçant dans une officine au moment de la réalisation du questionnaire.

Le questionnaire a été diffusé de différentes manières :

- Soit à l'aide des réseaux sociaux dans des groupes privés regroupant des pharmaciens officinaux, ou par l'envoi directement à des connaissances et d'anciens étudiants en pharmacie de l'université de Grenoble.

- Soit directement au comptoir de nombreuses officines par le dépôt de questionnaires *via* la création d'un QR code permettant l'enregistrement immédiat des réponses (annexe 8). Ces pharmacies sont situées dans la Drôme et l'Isère, dans la métropole grenobloise et l'agglomération de Valence et Romans.

La période de recueil des participations s'est déroulée du 18 juin 2024 au 17 juillet 2024 avant l'analyse des données.

5.3 Résultats

L'enquête a permis de recueillir un total de 56 participations qui sont arrivées au bout du questionnaire.

5.3.1 Rencontres entre pharmaciens et patients narcoleptiques

La première question interrogeait les pharmaciens officinaux pour savoir s'ils avaient déjà eu l'opportunité de servir au comptoir au moins un patient atteint de narcolepsie. La répartition des pharmaciens ayant rencontrés ou non des patients narcoleptiques au cours de leur exercice professionnel est répertoriée dans la Figure 23 ci-dessous.

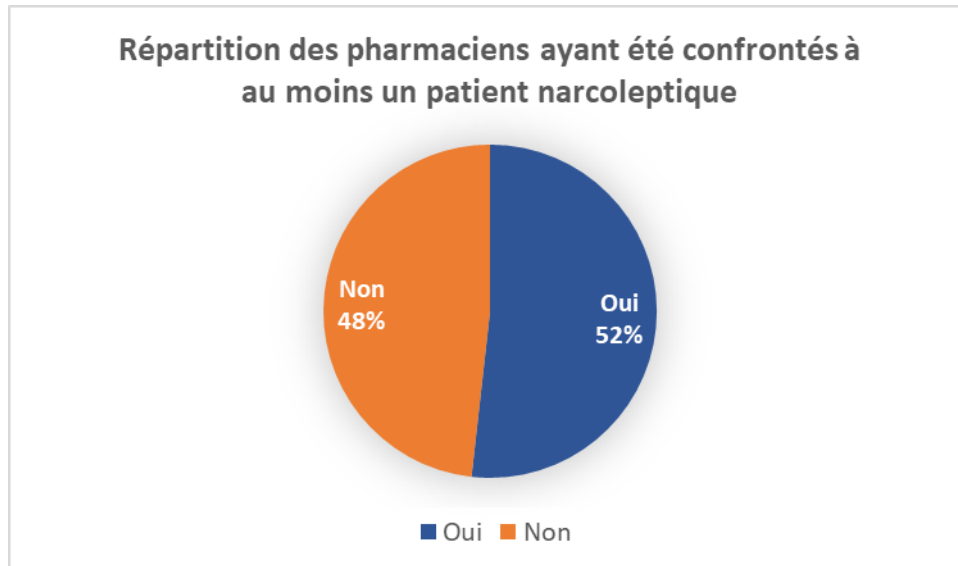


Figure 23 - Répartition des pharmaciens ayant rencontrés des narcoleptiques à l'officine

Parmi les personnes sondées, 52% affirment avoir été confrontés à des patients narcoleptiques au cours de leur exercice professionnel et 48% affirment ne pas avoir été confrontés à cette pathologie.

5.3.2 Test de connaissances sur la pathologie

Le questionnaire contient 5 questions permettant d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur quelques généralités de la maladie comme la prévalence, les symptômes, les comorbidités et les traitements existants.

La première question notée du questionnaire portait sur la proportion de patients atteints de narcolepsie en France. Pour cette question à choix unique, les participants devaient estimer la prévalence de la narcolepsie en France parmi 3 prévalences suggérées, une quatrième option était de répondre « je ne sais pas ». La Figure 24 **Figure 24 - La prévalence de la Narcolepsie** illustre la distribution des réponses.

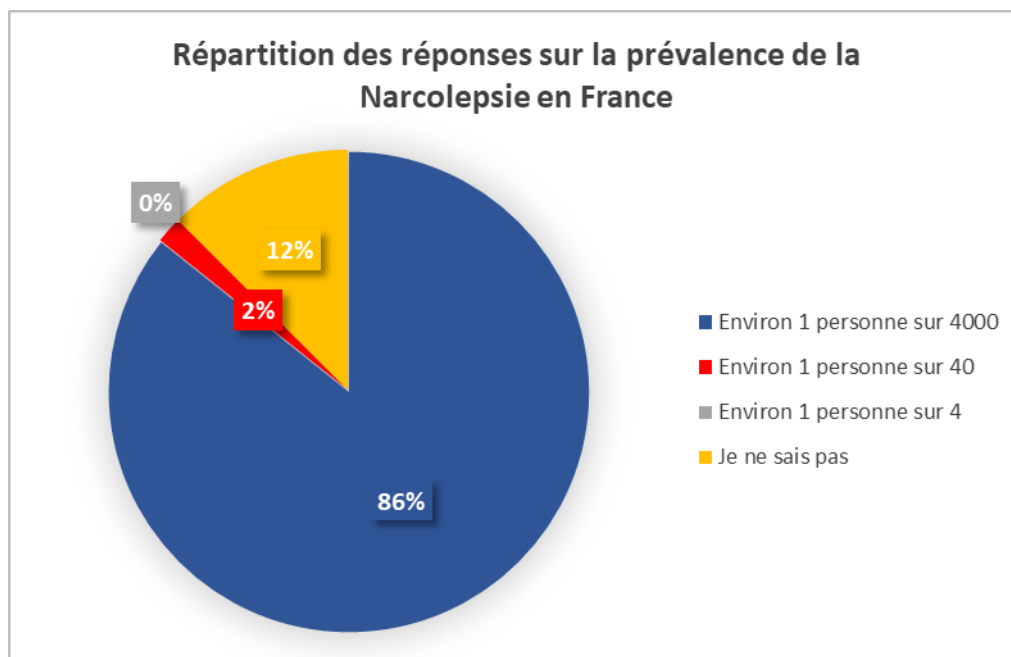


Figure 24 - La prévalence de la Narcolepsie

Parmi les réponses reçues, 86% des pharmaciens ont trouvé la bonne réponse qui est « environ 1 personne sur 4.000 », 11% ont validé « je ne sais pas », seulement une personne pensait que la réponse était « environ 1 personne sur 40 » représentant 2% de l'effectif.

La deuxième question notée abordait les types de traitements existants, symptomatiques ou curatifs pour la pathologie. Il s'agit dans ce cas d'une question fermée, avec une réponse à choix unique, interrogeant les pharmaciens sur l'existence de traitements autre que symptomatiques pour la narcolepsie. Les résultats de cette question sont présentés en Figure 25 ci-après.

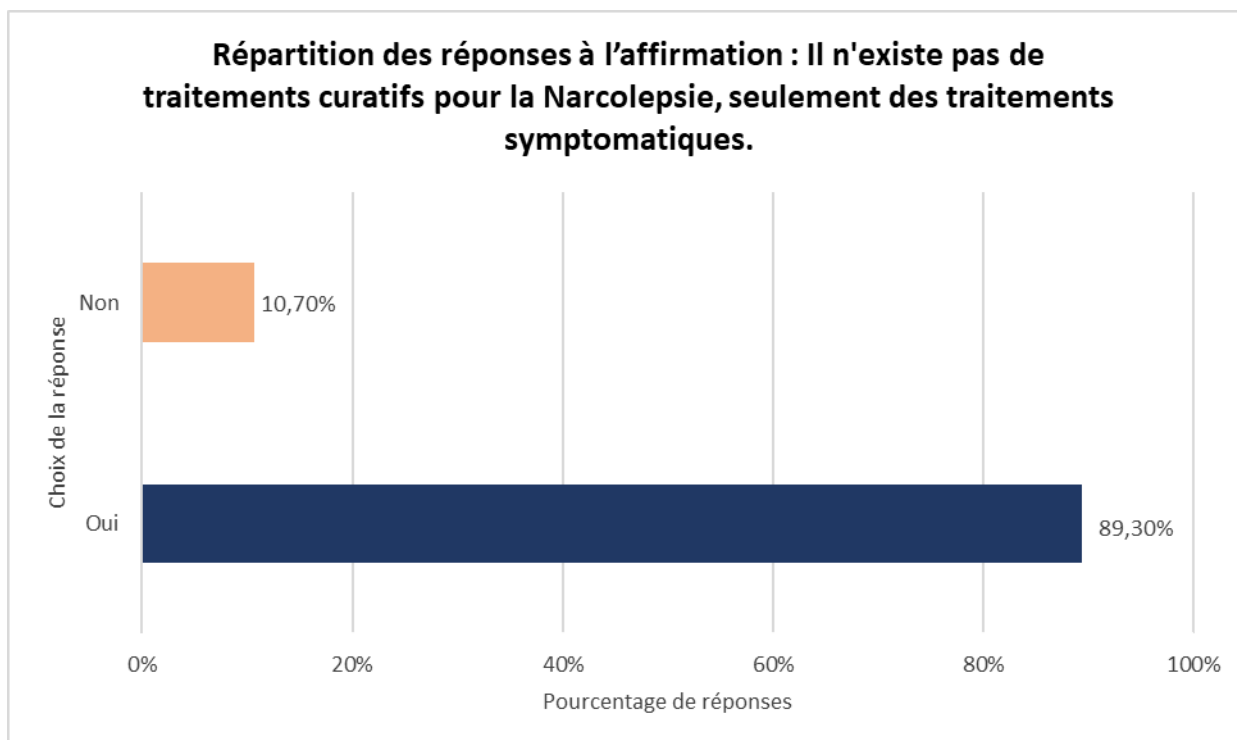


Figure 25 – Existe-il seulement des traitements symptomatiques ?

La grande majorité des pharmaciens, avec 88,90%, a répondu juste aux traitements disponibles qui sont uniquement symptomatiques pour la prise en charge de la narcolepsie, et 11,10% pensent qu'il n'existe pas uniquement des traitements symptomatiques.

La troisième question notée portait sur le délai moyen du diagnostic de la narcolepsie en France.

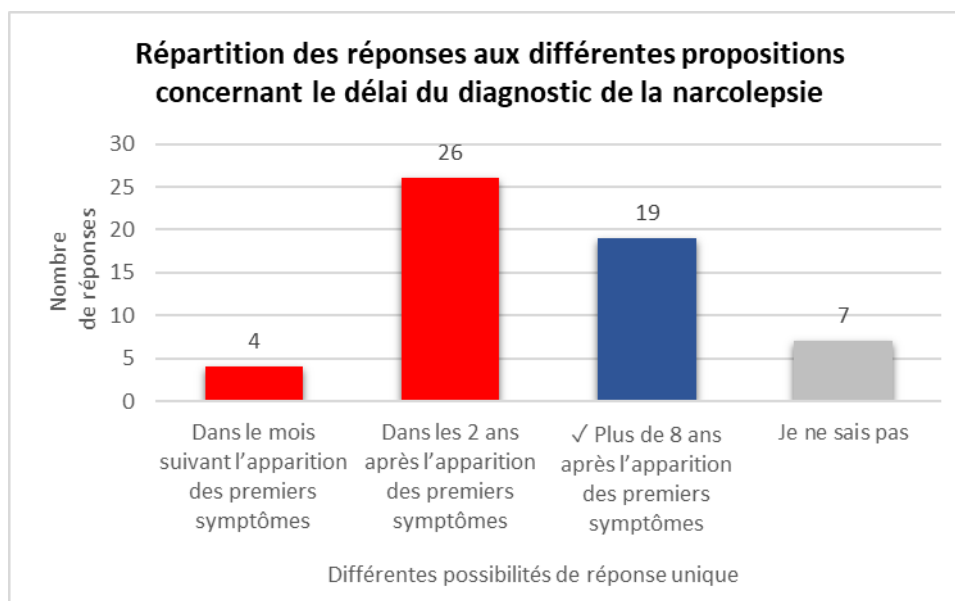


Figure 26 - Quel est le délai moyen du diagnostic de la narcolepsie ?

Pour cette question à choix unique portant sur le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'établissement d'un diagnostic de narcolepsie, sur les 56 participants, 19 ont trouvé la bonne réponse qui est « Plus de 8 ans après l'apparition des premiers symptômes ». 4 personnes pensent que le diagnostic est posé dans le mois suivant les premiers symptômes et 26 dans un délai de deux ans.

Enfin 7 personnes pensent ne pas savoir.

La quatrième question notée du questionnaire portait sur les symptômes de la narcolepsie qui permettent d'orienter vers un diagnostic de Narcolepsie.

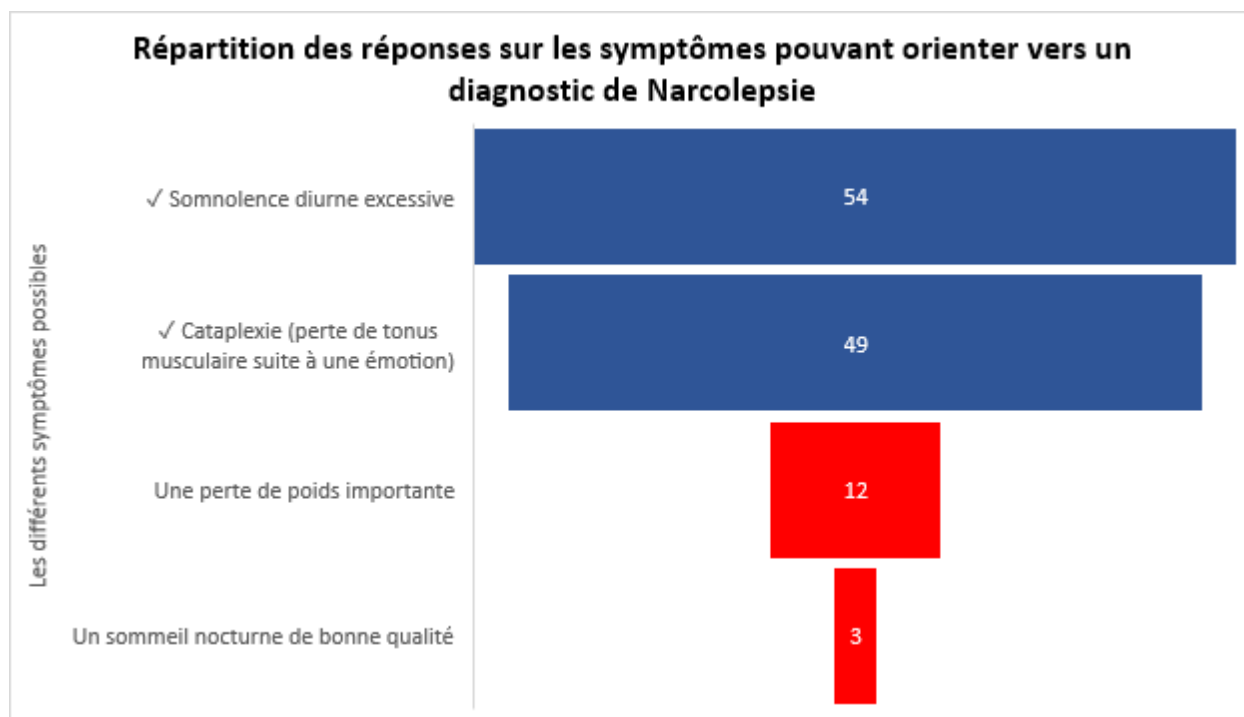


Figure 27 - Quels symptômes peuvent orienter vers une Narcolepsie ?

Pour cette question à choix multiple, les répondants devaient donner les symptômes caractéristiques que l'on peut retrouver dans la narcolepsie, les deux premières propositions étaient justes : « Somnolence diurne excessive » et « cataplexie ».

Sur les 56 répondants, 54 affirment qu'un symptôme retrouvé est la somnolence diurne excessive, 49 la présence de cataplexies, 12 une perte de poids importante et 3 un sommeil nocturne de bonne qualité.

La dernière question notée de ce questionnaire portait sur les complications et les comorbidités fréquemment associées à la narcolepsie.

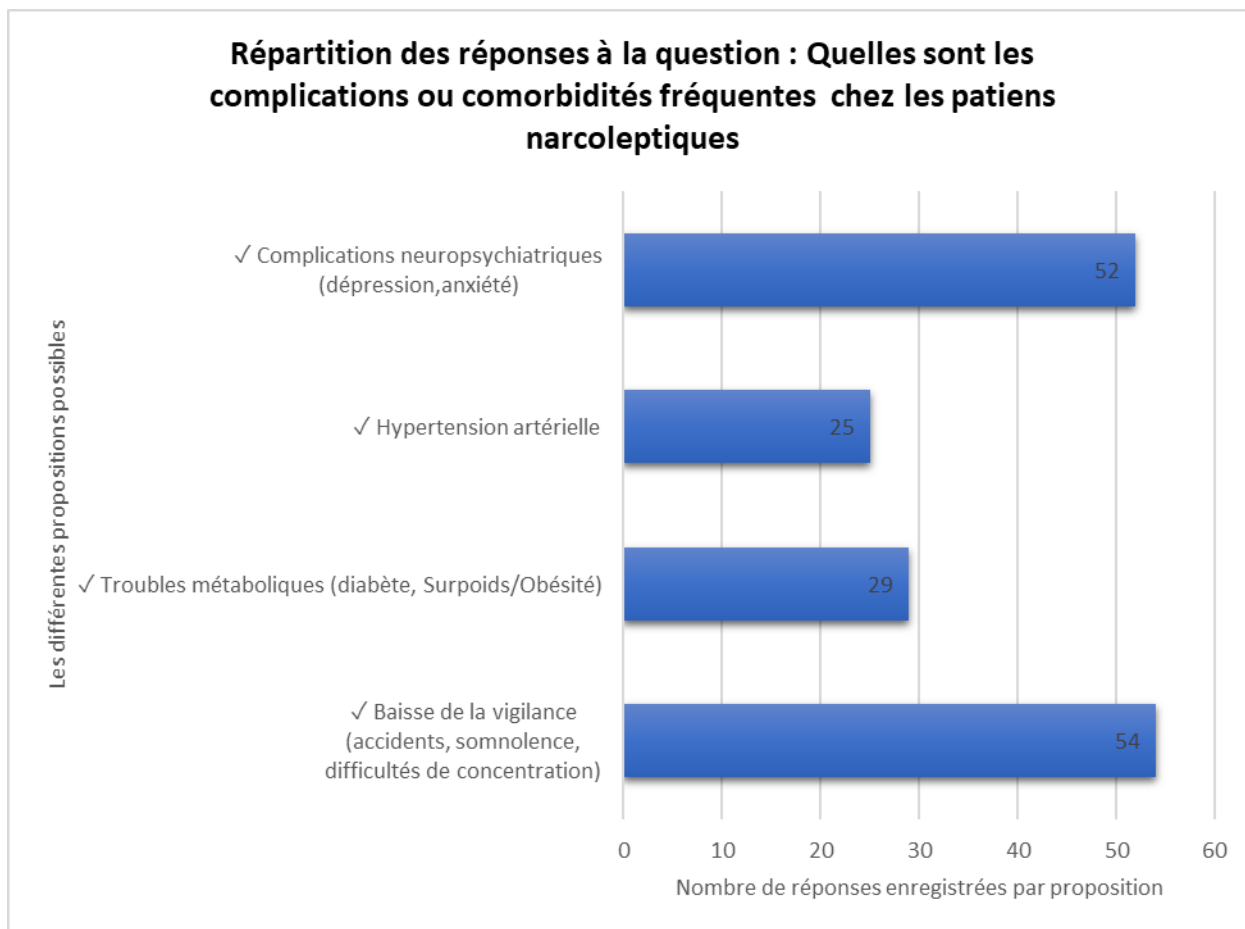


Figure 28 - Quelles sont les complications ou les comorbidités fréquentes chez les patients narcoleptiques ?

Pour cette question à choix multiple, toutes les réponses proposées étaient justes.

Sur les 56 participants, 54 affirment que l'on observe une baisse de vigilance, 52 des complications neuropsychiatriques, 29 des troubles métaboliques et 25 de l'hypertension artérielle.

5.3.3 Délivrance, conseils et éducation thérapeutique

La 7^{ème} question de l'enquête s'intéressait aux différents traitements pouvant être prescrits dans la prise en charge thérapeutique de la narcolepsie et dispensés en officine. Il était demandé aux pharmaciens officinaux, quels traitements mentionnés ils avaient eu l'occasion de délivrer.

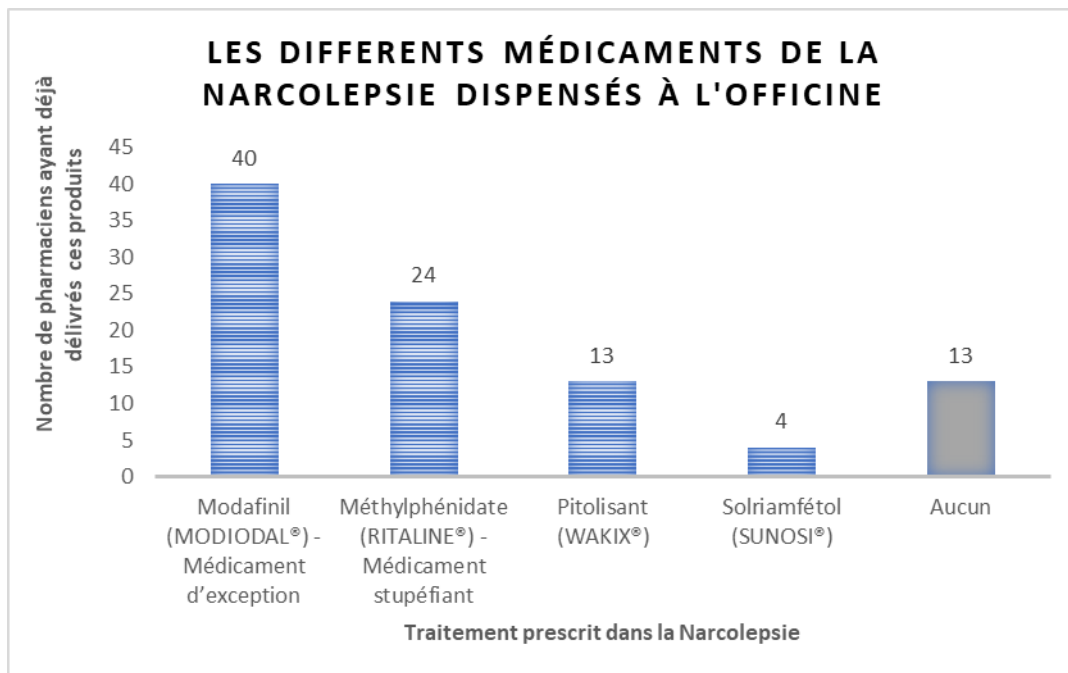


Figure 29 - Les médicaments utilisés dans la narcolepsie que les pharmaciens ont délivré

Sur les 56 pharmaciens, 40 ont déjà délivré du modafinil, 24 du méthylphénidate, 13 du pitolisant, 4 du solriamfétol.

Enfin, 13 pharmaciens affirment n'avoir délivré aucun de ces traitements utilisés dans la narcolepsie.

Les 2 dernières questions s'intéressaient aux conseils pharmaceutiques que pouvaient donner les officinaux.

Il leur était demandé dans un premier temps (Figure 30) d'évaluer leur habilité et leur confort à faire de l'éducation thérapeutique sur les molécules délivrées et la pathologie.

Puis dans un second temps, avec la dernière question (Figure 31), d'estimer leur aisance à conseiller les patients narcoleptiques qu'ils avaient ou pouvaient rencontrer, avec des traitements alternatifs types compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie ou autre.

RÉPARTITION DES RÉPONSES À LA QUESTION : VOUS SENTEZ-VOUS À L'AISE POUR FAIRE DE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE SUR LES TRAITEMENTS DE LA NARCOLEPSIE

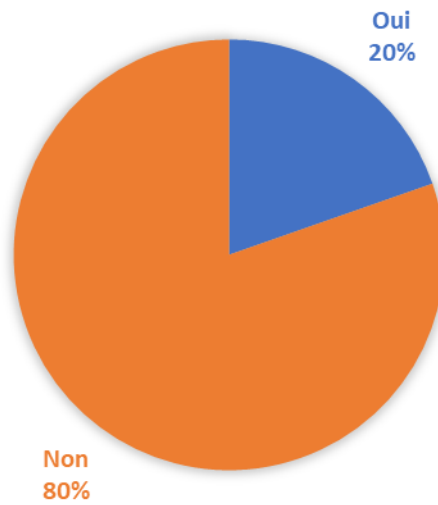


Figure 30 - Aisance à dispenser et faire de l'éducation thérapeutique sur les traitements narcoleptiques

Pour cette question à choix unique, 80% des pharmaciens ont répondu « non » ne s'estimant pas à l'aise pour faire de l'éducation thérapeutique sur les traitements cités précédemment, seulement 20% ont répondu « oui ».

**RÉPARTITION DES RÉPONSES À LA QUESTION :
VOUS SENTEZ-VOUS À L'AISE POUR CONSEILLER
DES TRAITEMENTS ALTERNATIFS AUX PATIENTS
NARCOLEPTIQUES**

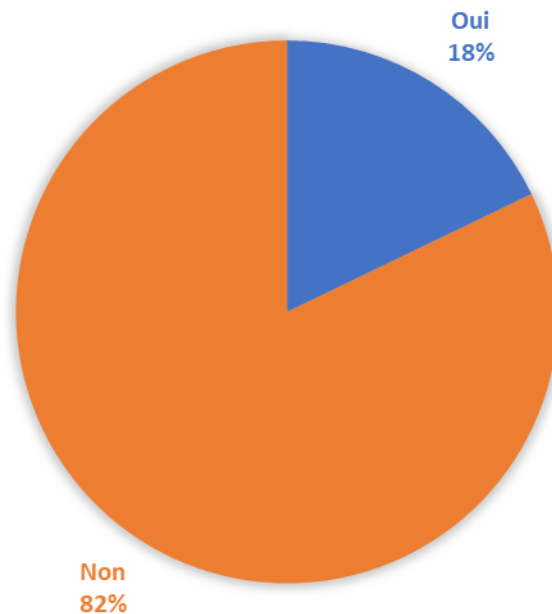


Figure 31 - Aisance à conseiller des traitements alternatifs aux patients narcoleptiques

Pour cette question à choix unique, les pharmaciens étaient interrogés sur leur aisance à orienter des patients narcoleptiques vers des traitements alternatifs que sont par exemple les compléments alimentaires, la phytothérapie ou l'aromathérapie.

Parmi les pharmaciens, 82% ont répondu « non » et 18% ont répondu « oui ».

5.4 Discussion

5.4.1 Généralités et appréhension de la narcolepsie chez les pharmaciens

On remarque une parité quasi parfaite chez les pharmaciens ayant rencontré des patients narcoleptiques au cours de leur exercice officinal et ceux n'ayant jamais été confrontés à cette pathologie, avec respectivement 52% et 48%.

Ce pourcentage est intéressant à mettre en regard du nombre de patients atteints de narcolepsie en France que l'on estime à environ 20.000, avec les 53.409 pharmaciens titulaires et adjoints que l'Ordre des Pharmaciens enregistre en 2022.

En moyenne, cela donne environ 1 patient narcoleptique par pharmacie si on considère l'ensemble des 20.757 officines présentes sur le territoire français en 2022 (71).

Étant donné que quasiment tous les patients nécessitent un traitement contre la somnolence diurne, seuls les patients traités en première intention par une monothérapie à l'oxybate de sodium peuvent ne jamais être passés par une officine, la dispensation se faisant uniquement en milieu hospitalier.

À la question demandant aux pharmaciens d'estimer la prévalence de la narcolepsie dans la population française, 86% ont trouvé la bonne réponse qui était « environ 1 personne sur 4.000 ».

Ces résultats montrent que les pharmaciens sont globalement conscients qu'il s'agit d'une pathologie relativement rare.

On parle de maladie rare dès lors que la prévalence est inférieure à 1 personne sur 2.000 ou lorsqu'elle touche moins de 0,05% de la population (72).

Cependant, seulement 19 pharmaciens sur les 56 participants ont répondu juste à la question portant sur le délai de diagnostic de la maladie qui est en moyenne supérieur à 8 ans.

Cette donnée nous montre qu'une meilleure connaissance de la pathologie au sein des pharmaciens, et plus largement du corps médical, permettrait probablement de rendre le parcours de soins plus efficace en orientant le patient vers un centre du sommeil plus rapidement.

5.4.2 Le pharmacien dans la prise en charge de la narcolepsie

Parmi les traitements de la narcolepsie sur le marché, 88,90% des pharmaciens sondés affirment qu'il n'existe que des traitements symptomatiques.

Cette vision montre que la plupart des pharmaciens perçoit, à raison, la narcolepsie comme une maladie chronique et incurable à l'heure actuelle.

Sur la question des symptômes pouvant orienter vers la narcolepsie, les pharmaciens semblent connaître les principaux symptômes puisque 54 d'entre eux soit 96,4% affirment que la narcolepsie entraîne une somnolence diurne excessive.

Ils semblent également savoir que la présence de cataplexie peut être un symptôme de la maladie pour 49 d'entre eux soit 87,5% des personnes sondées.

Seulement 12 personnes soit 21,4% ont répondu qu'un des symptômes pouvant orienter vers la narcolepsie est la perte de poids importante, ce qui est faux, il est plus souvent retrouvé une importante prise de poids surtout en début de maladie notamment pendant l'enfance et l'adolescence.

Enfin, seulement 3 personnes interrogées soit 5,4% de l'effectif pensent à tort qu'un sommeil de bonne qualité fait partie des signes pouvant orienter le diagnostic vers la narcolepsie.

Les patients narcoleptiques présentent en effet un sommeil nocturne perturbé avec des cycles du sommeil déstructurés.

Concernant les comorbidités et les complications fréquentes de la narcolepsie, les principales qui ressortent pour les pharmaciens sont d'ordre neurologique avec une baisse de la vigilance et des complications neuropsychologiques avec respectivement 96,4% et 92,9%.

L'hypertension artérielle et la présence de troubles métaboliques paraissent être des comorbidités moins évidentes puisqu'elles recueillent respectivement 44,6% et 51,8% des avis des pharmaciens.

Hormis la baisse de la vigilance qui est directement liée à la somnolence excessive que ressentent les patients, les autres comorbidités retrouvées dans la narcolepsie sont secondaires à un rythme circadien et à une homéostasie du sommeil perturbés qui impactent le bon fonctionnement de l'organisme.

En ce qui concerne les traitements de la narcolepsie que les pharmaciens ont délivré, le modafinil apparaît comme le médicament le plus souvent dispensé avec 71,4% des pharmaciens interrogés.

Or, 52% des pharmaciens disent avoir rencontré des patients narcoleptiques à l'officine.

Le modafinil ne possède dans son autorisation de mise sur le marché que l'indication pour le traitement de la narcolepsie. Il est également utilisé dans l'hypersomnie idiopathique de manière empirique en l'absence d'amélioration des symptômes après la mise en place de mesures d'hygiène du sommeil (73).

Il pourrait être intéressant de savoir dans quel cadre s'est faite la délivrance du modafinil, s'agissait-il d'une autre indication, le pharmacien n'avait-il pas connaissance que le patient était narcoleptique ou encore était-ce un potentiel mésusage ?

Le méthylphénidate apparaît comme le second médicament le plus dispensé avec 42,9% des pharmaciens. Il serait également pertinent de savoir s'il a bien été délivré chez un patient narcoleptique car il possède d'autres indications et un risque de mésusage important.

Enfin le pitolisant et le solriamfétol apparaissent comme les médicaments les moins délivrés en officine, une des hypothèses serait l'arrivée relativement récente de ces traitements dans le monde officinal depuis 2016 pour le pitolisant et 2020 pour le solriamfétol, en comparaison du modafinil qui existe depuis 1992.

Les pharmaciens ont répondu à 80% qu'ils ne se sentaient pas à l'aise pour faire de l'éducation thérapeutique à ces patients concernant les traitements de la narcolepsie.

La narcolepsie étant une maladie rare, les médicaments utilisés sont peu dispensés au quotidien en officine. Leurs propriétés pharmacologiques, les précautions d'emploi et les interactions potentielles sont probablement méconnues.

Enfin une minorité, avec 18% des pharmaciens, s'estime à l'aise pour conseiller des thérapeutiques alternatives (phytothérapie, compléments alimentaires, etc.), il serait intéressant de savoir vers quels produits ils orienteraient les patients et les objectifs de cette prise en charge alternative. La mélatonine est la seule molécule que l'on peut délivrer sans ordonnance et qui est utilisée dans certains troubles du comportement en sommeil paradoxal dans la narcolepsie de type 1, cependant seul un médecin de centre du sommeil ou un neurologue peut initier le recours à ce traitement dans des cas bien définis (41).

CONCLUSION

La compréhension de la physiologie du sommeil au cours des dernières décennies et l'étude de la narcolepsie ont permis de développer des traitements améliorant considérablement le quotidien des malades et d'apporter une solution thérapeutique à d'autres patients comme ceux souffrant d'hypersomnie idiopathique.

La narcolepsie, et plus largement les troubles du sommeil, sont un enjeu important de santé publique.

Au-delà des conséquences neuropsychiatriques et de l'augmentation du risque d'accidents de la route, ces perturbations du sommeil ne doivent pas faire oublier les impacts métaboliques et cardiovasculaires qu'ils peuvent engendrer de manière silencieuse.

La science s'intéresse actuellement à créer des traitements innovants dans la narcolepsie afin de pallier le déficit en hypocretine par l'apport d'un agoniste pouvant stimuler ses récepteurs le plus fidèlement possible, ce qui améliorerait considérablement la prise en charge qui reste à ce jour uniquement symptomatique (9).

L'enquête réalisée au cours de ce travail de thèse a permis de montrer que les pharmaciens officinaux ont une connaissance générale de la narcolepsie relativement bonne bien qu'ils soient peu confrontés à ces malades dans leur routine.

En dehors du suivi par des spécialistes en centre du sommeil, le pharmacien et le médecin généraliste sont les professionnels de santé que le patient est amené à rencontrer le plus régulièrement au cours de sa prise en charge.

D'autre part, le pharmacien se doit d'être vigilant sur le potentiel mésusage ou détournement qui pourrait être fait des traitements psychostimulants qui sont recherchés dans certains comportements addictifs ou délictuels.

THÈSE SOUTENUE PAR : Aurélien BOBILLIER

TITRE :

Narcolepsie : Définitions, traitements, aides et conseils à l'officine.

CONCLUSION :

La compréhension de la physiologie du sommeil au cours des dernières décennies et l'étude de la narcolepsie ont permis de développer des traitements améliorant considérablement le quotidien des malades et d'apporter une solution thérapeutique à d'autres patients comme ceux souffrant d'hypersomnie idiopathique. La narcolepsie, et plus largement les troubles du sommeil, sont un enjeu important de santé publique. Au-delà des conséquences neuropsychiatriques et de l'augmentation du risque d'accidents de la route, ces perturbations du sommeil ne doivent pas faire oublier les impacts métaboliques et cardiovasculaires qu'ils peuvent engendrer de manière silencieuse.

La science s'intéresse actuellement à créer des traitements innovants dans la narcolepsie afin de pallier le déficit en hypocretine par l'apport d'un agoniste pouvant stimuler ses récepteurs le plus fidèlement possible, ce qui améliorerait considérablement la prise en charge qui reste à ce jour uniquement symptomatique (9). L'enquête réalisée au cours de ce travail de thèse a permis de montrer que les pharmaciens officinaux ont une connaissance générale de la narcolepsie relativement bonne bien qu'ils soient peu confrontés à ces malades dans leur routine.

En dehors du suivi par des spécialistes en centre du sommeil, le pharmacien et le médecin généraliste sont les professionnels de santé que le patient est amené à rencontrer le plus régulièrement au cours de sa prise en charge.

D'autre part, le pharmacien se doit d'être vigilant sur le potentiel mésusage ou détournement qui pourrait être fait des traitements psychostimulants qui sont recherchés dans certains comportements addictifs ou délictuels.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

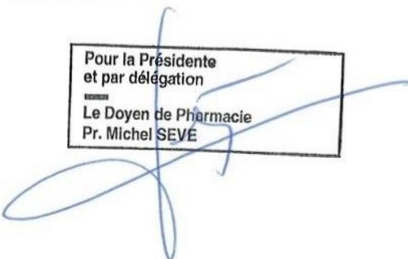
LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Pr Michel SÈVE

Dr Catherine GILLY

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE



BIBLIOGRAPHIE

4. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *JNP*. nov 2003;15(4):454-5.
5. Mignot HLJE. Histoire de la narcolepsie de 1877 à 1980 émergence d'une nouvelle entité clinique; HISTOIRE DES SCIENCES MEDICALES – TOME L – N°1 - 2016
10. Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J Sleep Res*. oct 2013;22(5):482-95.
16. Dhafar HO, BaHammam AS. Body Weight and Metabolic Rate Changes in Narcolepsy: Current Knowledge and Future Directions. *Metabolites*. 16 nov 2022;12(11):1120.
17. Jennum PJ, Plazzi G, Silvani A, Surkin LA, Dauvilliers Y. Cardiovascular disorders in narcolepsy: Review of associations and determinants. *Sleep Medicine Reviews*. 1 août 2021;58:101440.
18. Cohen A, Mandrekar J, St. Louis EK, Silber MH, Kotagal S. Comorbidities in a community sample of narcolepsy. *Sleep Med*. mars 2018;43:14-8.
22. Klarsfeld A, Birman S, Rouyer F. L'horloge circadienne à l'heure Nobel - Prix Nobel de Médecine 2017 : Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young. *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2018;34(5):480-4.
27. Jacques T. Régulation du cycle veille/sommeil ; Régulation homéostatique et circadienne du sommeil – Université de Bordeaux USR CNRS 3413 SANPSY
31. Reichert CF, Deboer T, Landolt H. Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. *J Sleep Res*. août 2022;31(4):e13597.
33. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy. *Sleep*. 1 août 2009;32(8):993-8.
37. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*. févr 2019;20(2):83-93.

38. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33536.
39. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsén P, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33723.
67. Siakhene A. Rôle d'un laboratoire pharmaceutique exploitant dans le suivi d'un stupéfiant sous AAC en France : exemple de l'Attentin® (sulfate de dexamphétamine). 10 nov 2022;124.
70. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *European Journal of Neurology*. 2021;28(9):2815-30.

SITOGRAPHIE

1. Le temps de sommeil moyen des Français passe en dessous de 7 heures par nuit. Le Monde.fr [Internet]. 12 mars 2019 [cité 7 mai 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2019/03/12/le-temps-de-sommeil-moyen-des-francais-passe-en-dessous-de-7-heures-par-nuit_5434599_3244.html
2. Léger - Le temps de sommeil en France Sleep Time in Fran.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/pdf/2019_8-9.pdf
3. Inserm [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Insomnie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
4. Aserinsky2 E, Kleitman N. Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. JNP. nov 2003;15(4):454-5.
6. Orphanet: Narcolepsie de type 1 [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2073>
7. Orphanet: Narcolepsie de type 2 [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/83465>
8. VIDAL [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Recommandations Narcolepsie et hypersomnie idiopathique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/narcolepsie-et-hypersomnie-idiopathique-3593.html>
9. Cara G. Un grand pas en avant dans le traitement de la narcolepsie [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-grand-pas-en-avant-dans-le-traitement-de-la-narcolepsie/67359/>

11. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Parasomnies - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-sommeil/parasomnies>
12. Narcolepsie1_FR_fr_EMG_ORPHA2073.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Emg/Int/fr/Narcolepsie1_FR_fr_EMG_ORPHA2073.pdf
13. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Narcolepsie - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-sommeil/narcolepsie>
14. admin. Le Blog du réseau. 2023 [cité 11 mai 2024]. Pourquoi on a peur quand on fait une paralysie du sommeil ? Disponible sur: <https://blog.reseau-morphee.fr/2023/10/27/pourquoi-on-a-peur-quand-on-fait-une-paralysie-du-sommeil/>
15. Nutrition S. Siegrist Nutrition - Emilien Siegrist. 2019 [cité 25 juin 2024]. La fin de la satiété et le début de la faim. Disponible sur: <https://siegrist-nutrition.ch/la-fin-de-la-satiete-et-le-debut-de-la-faim/>
19. Inserm [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
20. Odile. Qu'est-ce que le sommeil ? [Internet]. Alliance Apnées du Sommeil. 2018 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.allianceapnees.org/quest-ce-que-le-sommeil/>
21. Hedges V. Sleep and EEG. 15 déc 2022 [cité 16 mai 2024]; Disponible sur: <https://openbooks.lib.msu.edu/introneuroscience1/chapter/sleep-and-eeeg/>

23. Sommeil.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/wp-content/uploads/2019/05/Sommeil.pdf>
24. Melatonin and melanopsin in the eye: friends or foes? | Semantic Scholar [Internet]. [cité 28 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Melatonin-and-melanopsin-in-the-eye%3A-friends-or-Alkozi/02d87d7673c0e8f2174d4b529664c60c494a1e74>
25. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/>
26. Inserm [Internet]. [cité 22 mars 2024]. Chronobiologie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>
28. Adenosine-5'-triphosphate | C₁₀H₁₆N₅O₁₃P₃ | CID 5957 - PubChem [Internet]. [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5957>
29. PubChem. Gamma-Aminobutyric Acid [Internet]. [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119>
30. PubChem. [125I][Tyr²⁶]galanin (human) [Internet]. [cité 29 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134813889>
31. Reichert CF, Deboer T, Landolt H. Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. *J Sleep Res.* août 2022;31(4):e13597.
32. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Front Endocrinol* [Internet]. 6 mars 2013 [cité 30 juin 2024];4. Disponible sur:

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2013.00018/full>

33. Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy. *Sleep*. 1 août 2009;32(8):993-8.
34. Snapshot [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://sleep.hms.harvard.edu/education-training/public-education/sleep-and-health-education-program/sleep-health-education-4#Thannickal>
35. Actualités | MesVaccins [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/5036-narcolepsie-il-y-a-presque-toujours-une-cause-genetique-et-les-facteurs-declenchants-pourraient-etre-varies>
36. Snapshot [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-de-human-leukocyte-antigen>
37. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*. févr 2019;20(2):83-93.
38. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33536.
39. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsén P, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33723.
40. Mj S. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* [Internet]. nov 2014 [cité 11 avr 2024];146(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367475/>

41. texte_pnds_narcolepsies_annexes.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/texte_pnds_narcolepsies_annexes.pdf
42. L'actimétrie, examen objectif du sommeil et de l'activité [Internet]. 2023 [cité 17 mai 2024]. Disponible sur: <https://somnology.fr/examens/actimetrie/>
43. sfrms_recoR3.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: https://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2014/06/sfrms_recoR3.pdf
44. Analyse ESEV. EVA Sommeil - Encephale . Ventilation . Analyse. [cité 29 mars 2024]. La Polysomnographie (PSG). Disponible sur: <https://www.evasommeil.com/24-la-polysomnographie-psg/>
45. Trutet C. LNA Santé. 2023 [cité 22 mars 2024]. ▷ Polysomnographie | Troubles du sommeil. Disponible sur: <https://www.lna-sante.com/actualite/nos-etablissements/polysomnographie/>
46. TILE-RECO-SFRMS.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://sfrms-sommeil.org/site/wp-content/uploads/2020/08/TILE-RECO-SFRMS.pdf>
47. Monaca et al. - 2017 - Consensus. Narcolepsie de types 1 et 2. Quel bilan.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.anc-narcolepsie.com/wp-content/uploads/2018/02/med-sommeil-hypersomnolence-consensus-1.pdf>
48. Qu'est-ce que la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) ? [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1650>
49. Article L114 - Code de l'action sociale et des familles - Légifrance [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006796446

50. PubChem. Modafinil [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4236>
51. Résumé des caractéristiques du produit - MODIODAL 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66805883&typedoc=R>
52. PubChem. Pitolisant [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9948102>
53. VIDAL [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Narcolepsie : WAKIX comprimé pelliculé (pitolisant) désormais disponible en ville. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23223-narcolepsie-wakix-comprime-pellicule-pitolisant-desormais-disponible-en-ville.html>
54. anx_158487_fr.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230224158487/anx_158487_fr.pdf
55. PubChem. Solriamfetol [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10130337>
56. VIDAL [Internet]. [cité 3 juin 2024]. SUNOSI 150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/sunosi-150-mg-cp-pellic-209441.html>
57. anx_160553_fr.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230922160553/anx_160553_fr.pdf
58. Cloning and characterization of a rat brain receptor that binds the endogenous neuromodulator γ -hydroxybutyrate. [cité 4 juill 2024]; Disponible sur: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.02-0846fje>

59. 20220920-marr-brochure-bonusage-oxybate-ea-22-0060-maq3.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/20/20220920-marr-brochure-bonusage-oxybate-ea-22-0060-maq3.pdf>
60. VIDAL [Internet]. [cité 29 mai 2024]. XYREM 500 mg/ml sol buv. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xyrem-500-mg-ml-sol-buv-71835.html>
61. xyrem-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_fr.pdf
62. PubChem. Methylphenidate [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4158>
63. rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/rapport_reevaluation_methylphenidate_avisdef_cteval485.pdf
64. Psych Scene Hub [Internet]. 2024 [cité 30 mai 2024]. Methylphenidate (Ritalin | Concerta)- Mechanism of Action, Side Effects and Dosing. Disponible sur: <https://psychscenehub.com/psychpedia/methylphenidate-mechanism-of-action-side-effects-and-dosing/>
65. Notice patient - RITALINE 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=N>
66. VIDAL [Internet]. [cité 3 juin 2024]. RITALINE 10 mg cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ritaline-10-mg-cp-sec-14546.html>

67. Siakhene A. Rôle d'un laboratoire pharmaceutique exploitant dans le suivi d'un stupéfiant sous AAC en France : exemple de l'Attentin® (sulfate de dexamphétamine). 10 nov 2022;124.
68. ANSM [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Attentin. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/attentin>
69. Qu'est-ce qu'un projet d'accueil individualisé (PAI) ? [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21392>
70. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *European Journal of Neurology*. 2021;28(9):2815-30.
71. CNOP [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Démographie des pharmaciens 2022 : principales tendances. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-2022-principales-tendances>
72. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 15 juill 2024]. Les maladies rares. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
73. Hypersomnie idiopathique | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/hypersomnie-idiopathique>

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle de somnolence d'Epworth

Echelle de somnolence d'EPWORTH (8)

En tenant compte de vos symptômes sur le dernier mois

A quel point êtes-vous susceptible de somnoler ou de vous endormir (et non de vous sentir seulement fatigué) dans les situations suivantes ? *Cette question s'adresse à vos habitudes de vie au cours des temps derniers. Même si vous ne vous êtes pas récemment trouvé dans de telles situations, essayez d'estimer comment ces situations auraient pu vous affecter.*

Utilisez l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation

- 0 = ne somnolerait **jamais**
1 = **faible** chance de somnoler
2 = chance **modérée** de somnoler
3 = **forte** chance de somnoler

Situation	0	1	2	3
	Chance de somnoler			
Assis en train de lire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En regardant la télévision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis inactif dans un lieu public (<i>cinéma, théâtre, réunion, ...</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Passager dans une voiture (<i>ou transport en commun</i>) roulant sans arrêt pendant une heure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allongé pour se reposer l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis en train de parler à quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assis calmement après un déjeuner sans alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dans une voiture arrêtée quelques instants dans la circulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 2 : Délai recommandé de sevrage avant réalisation d'un TILE ou polysomnographie

Médicament Nom commercial® (dénomination commune internationale)	Demi-vie d'élimination plasmatique	Métabolite actif	Arrêt avant la polysomnographie ou les TILE
Athymil® (Miansérine)	17 h	Aucun	7-10 jours*
Attentin® (D-amphétamine)	12 h	Aucun	7 jours
Anafranil® (clomipramine)	21 h	+ 50 h	4 semaines*
Concerta® (méthylphénidate LP)	3,5 h	Forme racémique	5 jours
Cymbalta® (duloxétine)	17 h	Aucun	10 jours*
Déroxat® (paroxétine)	24 h	Aucun	21 jours*
Effexor® (venlafaxine LP)	7 h	+ 13 h	21 jours*
Imovane® (zopiclone)	5 h	Aucun	1-2 jours
Laroxyl® (amitriptyline)	40 h	+ ?	> 5 semaines*
Medikinet® (méthylphénidate LP)	3,5 h	Forme racémique	4 jours
Modiodal® (modafinil)	15 h	Aucun	10 jours
Norset® (mirtazapine)	65 h	+ 65 h	3-4 semaines*
Prozac® (fluoxétine)	6 jours	+ 16 jours	> 3 mois*
Quazym® (méthylphénidate LP)	2 h	Forme racémique	3 jours
Ritaline LP® (méthylphénidate)	2 h	Forme racémique	3 jours
Rivotril® (clonazépam)	60 h	Aucun	10 jours
Séroplex® (escitalopram)	30 h	++ (durée ?)	> 5 semaines*
Séropam® (citalopram)	30 h	++ (durée ?)	> 5 semaines*
Stilnox® (zolpidem)	3,5 h	Aucun	1 jour
Sunosi® (solriamfétol)	7 h	Aucun	7 jours
Wakix® (pitolisant)	11 h	Aucun	7-10 jours
Xanax® (alprazolam)	10 - 20 h	+ 10 -20 h	10 jours
Xyrem® (sodium oxybate)	1 - 8 h	Aucun	7 jours*
Zoloft® (sertraline)	36 h	+ 104 h	> 5 semaines

Annexe 3 : Carte de soins et d'urgence sur la Narcolepsie



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

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Narcolepsie

Narcolepsy


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

⚠

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

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

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



Recommandations en cas d'urgence

La narcolepsie peut se manifester par :

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


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

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

Nom : N° de téléphone :

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

Recommendations in case of medical emergency



Narcolepsy may manifest as:

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

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

For all management problems, contact the physician below:

Name:

Telephone number:

Titulaire de la carte

(Cardholder)

Photo d'identité

Nom

Prénoms

Né(e) le

Adresse

.....

Téléphone Date:

Signature du titulaire ou de son représentant légal



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

(People to contact in case)

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

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

1- La maladie (Disease)

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

Episodes de cataplexie, si oui, précisez :

(Cataplectic episodes, if yes please provide details)

Autres troubles du sommeil associés :

(Other associated sleep problems)

Apnées du sommeil, si oui, précisez :

(Sleep apnoea, if yes, please provide details)

2- Les principaux traitements médicamenteux (principle medication)

Traitement stimulant l'éveil (Stimulants) :

Nom (Name)

Posologie (Dose)

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

Traitement anti-cataplexie (Anticataplectic medication) :

Nom (Name)

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

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

Autres traitements (Other treatments) :

Nom (Name)

Posologie (Dose)

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

Nom (Name)

Posologie (Dose)

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

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

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

Ventilation en pression positive (Positive pressure ventilation) :

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

Modalités, précisez (Modalities, please provide details) :

Autres, précisez (Other, please provide details)

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

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

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

Modalités, précisez (Modalities, please provide details)

4- Mentions particulières utiles en cas d'urgence

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

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

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

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

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

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



1. Médecin du centre spécialisé du traitement de la maladie

Nom :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

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

Nom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

Nom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

3. Centre hospitalier assurant le suivi :

Nom du médecin :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

4. Médecin traitant

Nom :

Téléphone :

Adresse :

Pour toute information concernant la maladie, consulter :

(For further information on this disease)

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

rubrique « narcolepsie »

rubrique « urgences et maladies rares »

Autres sites d'information pour les professionnels de santé :

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

(SFRMS) : www.sfrms.org

> site destiné aux patients et aux professionnels de santé :

www.je-dors-trop.fr

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

www.anc-narcolepsie.com

Decembre 2008 - Design : www.agileos.fr



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé

et des Solidarités

Direction Générale de la Santé

www.sante.gouv.fr



Association Narcolepsie Cataplexie

et de l'hypersomnie

07110 Le Village Valgorgne

Tél. : 04 75 88 95 39

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

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

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

Annexe 4 : Tableau de doses utilisées dans le traitement des cataplexies

MEDICAMENT (ET NOM COMMERCIAL)	POSOLOGIE (MINIMALE à MAXIMALE)	MECANISMES D'ACTION
Médicaments avec l'AMM dans cette indication		
Oxybate de sodium (Xyrem® et génériques) 500 mg/ml, Flacon de 180 mL (=90 g)	Chez l'adulte : 4,5 à 9 g/j, en 2 prises (1 ^{ère} au coucher, 2 ^{ème} environ 3 heures après) Chez l'enfant : dose et titration fonction du poids, Voir détails Table Section 4.3.5	Agoniste GABA-B
Pitolisant (Wakix®) Comprimés de 4.5 mg et de 18 mg	18 mg à 36 mg/jour en une prise le matin	Agoniste inverse des récepteurs présynaptiques histaminergiques H3
Médicaments sans AMM dans cette indication		
Venlafaxine* (Effexor® et génériques) Gélules de 37,5 et 75mg	37,5 à 300 mg/j, en 1 à 2 prises/j, de préférence le matin	IRSNa
Fluoxétine (Prozac® et génériques) Comprimés de 10mg, Gélules de 10, 20, 40 et 60mg	20 à 60 mg/j, en 1 à 2 prises/j, de préférence le matin	ISRS
Citalopram (Seropram® et génériques) Comprimés de 10, 20 et 40mg	20 à 40 mg/j, en 1 à 2 prises/j, de préférence le matin	ISRS
Escitalopram (Seroplex® et génériques) Comprimés de 5, 10 et 20mg	10 à 20 mg/j, en 1 à 2 prises/j, de préférence le matin	ISRS
Paroxétine (Deroxat® et génériques) Comprimés de 20mg	10 à 60 mg/j en 1 à 2 prises/j, de préférence le soir**	ISRS
Sertraline (Zoloft® et génériques) Comprimés de 25 et 50mg	25 à 200 mg/j, en 1 à 2 prises/j, de préférence le matin	ISRS
Duloxétine (Cymbalta® et génériques) Gélules de 30 et 60mg	30 à 60 mg/j (voire 120 mg/j), en 1 à 2 prises/j, de préférence le matin	IRSNa
Clomipramine (Anafranil® et génériques) Comprimés de 10, 25 et 75mg	10 à 75 mg/j en 1 à 2 prises/j, de préférence le soir**	Antidépresseur tricyclique

* Traitement le plus largement prescrit

** Prescription plutôt le soir du fait de l'effet potentiellement sédatif

Abréviations : ISRS = Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine, IRSNa = Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

Qu'est-ce qu'un Test de Maintien de l'Eveil (TME) ?

Ce test mesure la capacité d'une personne à rester éveiller en journée, dans des conditions standardisées et propices à l'endormissement (fauteuil confortable, pénombre, silence). C'est une mesure objective de la vigilance.

Comment se déroule un test de maintien de l'éveil ?

Préparation à l'examen

Afin de vous préparer à un examen de TME, il est recommandé d'avoir une bonne hygiène de sommeil les jours précédents le test et d'éviter un manque de sommeil.

Déroulement de l'examen

Vous serez convoqué au laboratoire du sommeil pour une polysomnographie nocturne (PSG) la veille à 17h (confère la convocation que l'on vous a envoyée et contenant les explications de la PSG).

Environ 2 heures après le réveil matinal, nous vous proposerons de réaliser le premier test de maintien d'éveil. 4 tests au total seront réalisés sur la journée à 2h d'intervalle. Chaque test dure 40 minutes.

Durant chaque test, vous serez installé assis confortablement dans un fauteuil dans votre chambre dans la pénombre et dans le calme. Il faudra se maintenir éveillé pendant les 40 minutes de chaque test, avec la consigne de rester assis calmement au fauteuil et de résister au sommeil.

Un enregistrement de l'activité du cerveau, ou électro-encéphalogramme (EEG) durant les tests sera enregistré afin de déterminer votre état d'éveil.

Entre les Tests :

Vous ne devez pas dormir. Lecture, conversation et promenade sont possibles.

Fin des tests

A l'issue des 4 tests (vers 16h), vous verrez le médecin du laboratoire du sommeil pour les résultats.

Votre hospitalisation au laboratoire du sommeil dure donc 24h environ.

NARCOLEPSIE : MALADIE NEUROLOGIQUE, D'ORIGINE CENTRALE, CHRONIQUE, INCURABLE

Apparition : De l'enfance à 50 ans, 2 pics d'incidence : adolescence et 35 ans

Incidence : 1/4000 en France

Diagnostic tardif (± 10 ans)

NARCOLEPSIE DE TYPE 1 ou « Narcolepsie-Cataplexie »	NARCOLEPSIE DE TYPE 2
Somnolence diurne excessive (>3 mois) avec accès irrépressibles de sommeil	
Sommeil nocturne de durée normale, fragmenté, peu réparateur avec cycles du sommeil perturbés	
Troubles du sommeil : hallucinations, paralysie du sommeil	Absence de cataplexies
Cataplexies souvent présentes : Perte de tonus musculaire	Physiopathologie mal connue
Prédisposition génétique pour les porteurs du gène HLA DQB1*06 : 02	Taux d'hypocrétine normal dans le liquide céphalo-rachidien
Taux d'hypocrétine bas dans le LCR dû à une destruction auto-immune	

Diagnostic	Interrogatoire clinique Investigations paracliniques dans centre du sommeil (Polysomnographie + Test itératif d'endormissement) Examens complémentaires : Typage HLA / Imagerie cérébrale / Dosage d'hypocrétine dans le LCR
Diagnostic différentiel	Hypersomnie idiopathique ++ (Sommeil > 10h, « ivresse de sommeil » au réveil) Privation de sommeil, travail posté Affection psychiatrique ou neurologique (dépression, neurodégénérescence, sclérose en plaques) Maladie chronique ou endocrinienne (insuffisance rénale, hypothyroïdie, diabète, syndrome d'apnée du sommeil) Certaines infections (mononucléose infectieuse) Cause iatrogène avec la prise de médicaments (hypnotiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, opiacés...) ou le sevrage brutal de psychostimulants.
Comorbidités et complications	Hypertension artérielle ↗ Risque cardiovasculaire (infarctus, AVC, insuffisance cardiaque) Diabète Apnée du sommeil Dépression, Anxiété

	Médicament	Indication(s)	Type d'ordonnance	Prescripteur	Renouvellement	Délivrance
1^{re} INTENTION	Modafinil (Modiodal [®])	Narcolepsie de l'adulte avec ou sans cataplexie	D'exception	Initiale et annuelle : Neurologue ou médecin centre du sommeil	Médecin traitant dans l'année de la prescription initiale	Officine
	Oxybate de sodium (Xyrem [®])	Narcolepsie de l'adulte et de l'enfant (> 6ans) avec <u>cataplexie</u>	Sécurisée (stupéfiant) 28 jours maximum + Carnet de suivi	Initiale et annuelle : Neurologue ou un médecin de centre du sommeil	Médecin traitant dans l'année de la prescription initiale avec inscription sur le carnet	Rétrocession avec carnet de suivi
	Pitolisant (Wakix [®])	Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte	Classique	Initiale et annuelle : Neurologue ou un médecin de centre du sommeil	Possible par le médecin traitant	Officine sur présentation prescription initiale
	Solriamfétol (Sunosi [®])	Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte	Classique	Initiale : hospitalière Annuelle : neurologue, pneumologue ou un médecin de centre du sommeil	Possible par le médecin traitant	Officine sur présentation prescription initiale
2^{de} INTENTION	Méthylphénidate (Ritaline [®])	Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte et de l'enfant (>6ans) en cas d'inefficacité du modafinil	Sécurisée (stupéfiant)	Initiale et annuelle par un neurologue, pédiatre, psychiatre ou médecin centre du sommeil	Possible par le médecin traitant si autorisé sur la prescription initiale	Officine sur présentation prescription initiale
AAC (ex ATU)	Dextroamphétamine (Attentin [®])	Accès dérogatoire : Narcolepsie avec ou sans cataplexie de l'adulte, en cas d'échec des autres traitements	Sécurisée (stupéfiant) 28 jours maximum	Accès Compassionnel : Demande initiale par un neurologue ou médecin de centre du sommeil. Réévaluation tous les 6 mois	Non, le prescripteur a la responsabilité du traitement	Rétrocession

Traitements des cataplexies

- Le pítolisant (cataplexies légères/modérées)
- L'oxybate de sodium
- Des antidépresseurs à doses faibles hors AMM (venlafaxine++, fluoxétine, clomipramine)

Populations particulières :

- Chez l'enfant : En pratique clinique, parmi les traitements cités, seul le solriamfétole n'est pas utilisé dans la narcolepsie de l'enfant.
- Chez la femme enceinte/allaitante : Demander l'avis au Centre de Compétences des Maladies Rares si les symptômes sont trop importants.
- Chez le sujet âgé : Adaptation des traitements stimulants surtout si comorbidités cardiovasculaires.

Conseils au patient

Respecter des horaires de coucher et de lever réguliers y compris le week-end.

Préférer un repas léger le soir, peu gras, et au minimum deux heures avant le coucher.

Éviter l'exposition aux écrans numériques les heures précédant le coucher.

Éviction de situations de privation du sommeil.

Programmer de manière anticipée des siestes brèves (inférieures à 15 minutes) ou lors de pics de somnolence.

Fragmenter les activités à risque comme la conduite pour garder un niveau d'éveil suffisant.

Pratiquer une activité physique régulière améliore la qualité du sommeil.

Limiter la consommation d'alcool, café et de tabac en fin de journée.

Dormir dans une chambre fraîche, sans nuisance sonore ou lumineuse.

La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients narcoleptiques.

Bonjour,

Le questionnaire suivant s'inscrit dans le cadre d'un travail de thèse portant sur la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients narcoleptiques.

L'intérêt de ce volet à destination des pharmaciens d'officine est :

- D'en apprendre davantage sur vos connaissances sur la pathologie rare qu'est la narcolepsie et les hypersomnies en général.
- De vous transmettre les réponses à la fin du questionnaire à l'aide d'une fiche mémo afin que vous puissiez en tirer un bénéfice sur le plan pédagogique.

** Indique une question obligatoire*

Introduction

Ce travail de thèse est encadré par le Dr Catherine Gilly (maître de conférences) exerçant à l'Université Grenoble Alpes.

Toutes les données recueillies seront anonymes et seront supprimées après analyse de la totalité des réponses.

Les résultats de cette enquête vous seront restitués si vous le souhaitez.

Pour toute question vous pouvez écrire à l'adresse suivante : thesenarcolepsie@gmail.com

Durée estimée de réalisation du questionnaire : 5min

Nous vous remercions pour votre participation !

1. Q1) Avez vous déjà été confronté(e) à des patients narcoleptiques dans votre exercice professionnel ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

2. Q2) D'après vous, quelle est la proportion de patients narcoleptiques en France ? * 1 point

Une seule réponse possible.

- Environ 1 personne sur 4000
 Environ 1 personne sur 40
 Environ 1 personne sur 4
 Je ne sais pas

3. Q3) Selon vous l'affirmation suivante est-elle vraie : Il n'existe pas de traitements curatifs pour la Narcolepsie, seulement des traitements symptomatiques. * 1 point

Une seule réponse possible.

- Vrai
 Faux

4. Q4) La narcolepsie est une maladie pour laquelle un diagnostic est généralement posé : * 1 point

Une seule réponse possible.

- Dans le mois suivant l'apparition des premiers symptômes
 Dans les 2 ans après l'apparition des premiers symptômes
 Plus de 8 ans après l'apparition des premiers symptômes
 Je ne sais pas

5. Q5) Quels sont les symptômes qui peuvent orienter vers une narcolepsie ? * 1 point

Plusieurs réponses possibles.

- Somnolence diurne excessive
- Cataplexie (perte de tonus musculaire suite à une émotion)
- Une perte de poids importante
- Un sommeil nocturne de bonne qualité

6. Q6) Savez-vous quelles complications ou comorbidités peut-on retrouver plus fréquemment chez les patients narcoleptiques par rapport à la population générale : * 1 point

Plusieurs réponses possibles.

- Baisse de la vigilance (accidents, somnolence, difficultés de concentration)
- Troubles métaboliques (diabète, Surpoids/Obésité)
- Hypertension artérielle
- Complications neuropsychiatriques (dépression, anxiété)

7. Q7) Quels médicaments utilisés dans la prise en charge de la narcolepsie avez-vous déjà délivré ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Modafinil (MODIODAL®) - Médicament d'exception
- Solriamfétol (SUNOSI®)
- Pitolisant (WAKIX®)
- Méthylphénidate (RITALINE®) - Médicament stupéfiant
- Aucun

8. Q8) Parmi les médicaments cités à la question précédente, êtes-vous à l'aise pour dispenser ces traitements et faire de l'éducation thérapeutique à ces patients ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

9. Q9) En tant que pharmacien d'officine, êtes-vous à l'aise pour conseiller des patients narcoleptiques ou atteint d'hypersomnie pour des traitements alternatifs (compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie, etc...) ? *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Passer à la section 2 (Fiche mémo sur la narcolepsie).

Fiche mémo sur la narcolepsie

Vous trouverez une fiche récapitulative sur la narcolepsie et ses traitements dans le lien suivant :

[Fiche mémo Narcolepsie](#)

Annexe 8 : QR code permettant un accès direct au questionnaire diffusé

Questionnaire pour Pharmacien THÈSE SUR LA NARCOLEPSIE



Contact : thesenarcolepsie@gmail.com

Merci !



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

NARCOLEPSIE : DÉFINITIONS, TRAITEMENTS, AIDES ET CONSEILS À L'OFFICINE

Résumé : La narcolepsie est un type d'hypersomnie d'origine centrale rare, ayant pour origine la destruction des neurones produisant une hormone appelée l'hypocrétine. Cette pathologie pâtit d'un retard de diagnostic de l'ordre d'une dizaine d'années malgré les avancées sur les connaissances de sa physiopathologie, entraînant des années de souffrances pour les patients.

Le pharmacien officinal, en tant que professionnel de santé de proximité doit avoir quelques notions sur la maladie pour diriger le patient vers son médecin traitant en cas de suspicion de troubles du sommeil. Il est également le professionnel de santé qui accompagnera les patients lors de la délivrance mensuelle des médicaments que l'on retrouve majoritairement en pharmacie de ville.

Ce travail de thèse a donc permis de faire un état des lieux auprès des pharmaciens officinaux à l'aide d'un questionnaire pour évaluer leurs connaissances générales sur la narcolepsie et sur leur aisance à faire de l'éducation thérapeutique pour cette maladie rare. Les médicaments utilisés dans la narcolepsie et de manière empirique dans l'hypersomnie idiopathique étant relativement peu courants et récents pour la plupart.

Mots-clés : Narcolepsie, Hypersomnie, maladies rares, troubles du sommeil, officine.

Spécialité : Officine