



HAL
open science

Innovations pharmaceutiques au stade clinique pour la prise en charge de la narcolepsie

Laura Armata

► **To cite this version:**

Laura Armata. Innovations pharmaceutiques au stade clinique pour la prise en charge de la narcolepsie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04778601

HAL Id: dumas-04778601

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04778601v1>

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 31 Octobre 2024

PAR

Mlle ARMATA Laura

Né(e) le 12/03/2000 à la Seyne sur Mer (83)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Innovations pharmaceutiques au stade clinique pour la prise en charge de la narcolepsie.

JURY :

Président : Docteur Philippe Garrigue

Membres : Docteur Vincent Nail, Docteur Hélène Grillet

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haifa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Monsieur Philippe Garrigue, merci d'avoir accepté d'être mon directeur ainsi que mon président de thèse. Votre soutien ainsi que vos conseils m'ont aidée à la rédaction de ma thèse.

Je vous remercie, Monsieur Vincent Nail, d'avoir accordé de votre temps à la lecture de ma thèse et d'être présent à ma soutenance.

Madame et Monsieur Grillet, merci de m'avoir fait découvrir le monde officinal. Je suis heureuse de continuer cette aventure à vos côtés. Merci Madame Grillet d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Maman, Papa, je tiens à vous remercier pour toutes les forces que vous m'avez données lors de ces six années. Vous avez toujours cru en moi, même dans les moments les plus difficiles comme la PACES. Vous avez toujours fait en sorte que je sois dans de bonnes conditions de travail afin d'atteindre mon objectif.

Pauline, Florian et Guillaume, je vous remercie pour votre soutien tout au long de ma scolarité et votre compréhension lors des périodes de stress intenses.

Johann, merci d'avoir fait face à des épisodes de fortes anxiétés durant ses six années d'études. Merci d'avoir pris soin de moi durant toutes mes études supérieures et en particulier durant la PACES.

Tatie Maryse, merci pour tout ce que tu fais pour moi. Dans mon cœur, tu es ma troisième grand-mère. Tu m'as toujours soutenue et également eu la patience de m'interroger sur les fameux cours de PACES.

Mamie, pépé, mémé, merci d'avoir toujours été derrière moi depuis le début de ma scolarité. A chaque trimestre, je ressentais votre fierté lors de l'annonce de mes Félicitations.

A mes amis, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces six années.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	9
Table des matières	10
Abréviations	13
Introduction	15
PARTIE 1 : La narcolepsie et la physiologie du sommeil	17
I) Définition de la narcolepsie et épidémiologie.....	17
A) Etiologie	18
1) Facteurs génétiques	18
2) Facteurs environnementaux	18
B) La physiopathologie de la narcolepsie	19
II) Le cycle du sommeil	20
A) Les différents états du sommeil.....	20
1) Le sommeil lent	21
2) L'éveil	22
3) Le sommeil paradoxal	22
B) Mécanisme physiologique du sommeil	24
C) La régulation du sommeil.....	24
1) Le rythme circadien	24
2) Le rythme ultradien	26
3) Le processus homéostatique	27
III) Le sommeil paradoxal	29
A) Les neurones glutamatergiques	29
B) Les neurones gabaergiques.....	29
IV) Résumé de la physiologie du sommeil.....	30
V) Les signes cliniques.....	32
A) La cataplexie	32
B) Les autres symptômes	33
C) Diagnostic de la narcolepsie.....	34

VI)	Les traitements actuels	38
A)	Une bonne hygiène de sommeil	38
B)	Traitements médicamenteux.....	40
1)	Le modafinil (Modiodal®)	40
2)	Pitolisant (Wakix®)	41
3)	Le solriamfetol (Sunosi®)	41
4)	L'oxybate de sodium (Xyrem®)	50
5)	Le méthylphénidate (Ritaline®)	51
6)	Les amphétamines	52
7)	Les antidépresseurs	52
8)	Résumé	54

Partie 2 : Recherche impliquant la personne humaine et industries pharmaceutiques 55

I)	Réglementation.....	57
A)	Le règlement Européen	57
B)	Cadre international	58
1)	Code de Nuremberg	58
2)	Déclaration d'Helsinki	60
3)	Bonnes pratiques cliniques	61
C)	Cadre national – La France	62
1)	La loi Hurriet-Sérusclat	62
2)	La loi Jardé	64
II)	Les différents acteurs	66
A)	Promoteur	66
B)	Investigateur	66
C)	Les autorités compétentes	67
D)	Le Technicien d'Etude Clinique	68
E)	Autres acteurs	68
III)	Processus de mise en place d'un essai clinique.....	69
IV)	Procédure d'autorisation d'un essai clinique	71
A)	Le rapport d'évaluation de l'EMr.....	71
1)	Seconde partie du rapport d'évaluation	72
V)	Les différentes phases d'un essai clinique	73
VI)	Les essais cliniques antérieurs.....	75
A)	L'armodafinil (Nuvigil®).....	75

1) Les principales indications	76
2) La perspective pharmacologique de l'armodafinil	77
3) Les critères d'exclusions de l'essai clinique	81
4) Profil pharmacocinétique	82
5) Placebo VS molécule d'intérêt	86
6) Tolérance de la molécule d'intérêt	89
B) Les nouvelles pistes contre la narcolepsie.....	90
1) TAK-994	90
CONCLUSION	97
Bibliographie	98
Index des figures	106
Index des tableaux	107
Serment de Galien	108

ABREVIATIONS :

- HLA : Human Leucocyte Antigen
- CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité
- REM: Rapid Eye Movement
- MCH: Melanin-Concentrating Hormone
- NREM : Nonrapid eye movement
- TILE : Test Itératif de Latence d’Endormissement
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- VLPO : Noyau ventrolatéral préoptique
- AAC : Autorisation d’Accès Compassionnelle
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- CPP : Comités de Protection des Personnes
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPC : Bonne Pratiques Cliniques
- EIG : Effets Indésirables Graves
- RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine
- ARS : Agence Régionale Santé
- TEC : Technicien d’Etude Clinique
- CRF : Case Report Form
- CEIP : Centres d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance
- CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes
- PDE : Phosphodiesterase
- AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
- GMPc : Guanosine MonoPhosphate cyclique
- SAOS : Syndrome d’Apnée Obstructive du Sommeil
- SWSD : Shift Work Sleep Disorder
- CGI-S : Clinical Global Impressions of Severity
- EIGS : Evènement Indésirable Grave Associé aux Soins
- NLM : National Library of Medicine

- LME : Latence Moyenne d'Endormissement
- ESS : Echelle de Somnolence d'Epworth
- SOREMP : Sleep Onset REM Period (Périodes de mouvements oculaires rapides d'endormissement)
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- ALAT : Alanine aminotransférase
- ASAT : Aspartate aminotransférase

INTRODUCTION

D'après le dictionnaire Larousse, le sommeil est un « état physiologique périodique de l'organisme pendant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations amoindrie ». (1)

Le neurobiologiste français, le Docteur Michel Jouvet a défini le sommeil comme « une diminution réversible naturelle et périodique de la perceptivité du milieu extérieur avec conservation d'une réactivité et conservation des fonctions végétatives ». Le sujet a alors la possibilité de se réveiller face à quiconque danger, ce qui se différencie de la mort. (2)

Le sommeil est indispensable à l'organisme. En effet, il assure de multiples fonctions biologiques comme la plasticité synaptique, la mémoire, les régulations émotionnelles ainsi que cardio-vasculaires, l'immunité, certaines sécrétions hormonales... Cependant, malgré sa forte réactivité au sein de l'organisme, sa physiologie reste encore trop méconnue par les scientifiques.

Toutefois, nous savons qu'un sommeil insuffisant entraîne des répercussions, nous pouvons observer, en particulier chez les adolescents, une diminution du cortex cérébral irréversible.

Les sujets dormant moins de 6 heures par nuit sont plus susceptibles de développer des maladies :

- Le diabète de type 2,
- Les maladies cardiovasculaires déclenchées par le surpoids, l'hypercholestérolémie ou encore par le diabète,
- Le cancer peut également être lié à ce manque de sommeil. (3)

Enfin, l'espérance de vie est réduite chez les individus ayant un manque de sommeil très important de façon régulier.

D'après l'Inserm, une majorité de Français (37%) souffrent des troubles du sommeil. Parmi eux 15 à 20% sont touchés par l'insomnie ; contre 17% par l'hypersomnie. (4)

Nous retrouvons fréquemment chez les patients souffrant d'insomnies nocturnes une hypersomnie diurne déclenchée par le processus homéostatique. Cependant, l'hypersomnie peut également être liée à une maladie chronique invalidante : la NARCOLEPSIE, impactant la qualité de vie des patients.

Pour y remédier, il existe des traitements, mais aucun d'entre eux ne s'avèrent efficace à 100%.

Dans le cadre de cette thèse, nous étudierons les traitements actuels ainsi que l'impact des nouveaux essais cliniques mis en place pour contrer cette pathologie.

Pour cela, nous commencerons par étudier la physiologie du sommeil en parallèle de la physiopathologie de la narcolepsie et nous finirons par les traitements proposés dans des essais cliniques.

PARTIE 1 : LA NARCOLEPSIE ET LA PHYSIOLOGIE

DU SOMMEIL

I) DEFINITION DE LA NARCOLEPSIE ET EPIDEMIOLOGIE

Comme dit précédemment, la narcolepsie est une **maladie neurologique chronique** entraînant des assoupissements diurnes. Il s'agit **d'hypersonnolences diurnes** rares causées par l'hypothalamus, son origine est alors **centrale**. (5)

Il en existe deux types :

- **La narcolepsie-cataplexie (NT1)**, également connue sous le nom de **Gelineau**. Elle s'accompagne d'une baisse du tonus musculaire, et d'une conscience non touchée. (6) C'est la plus courante, elle touche environ 70 à 90% des sujets narcoleptiques. Par conséquent, elle est souvent confondue avec une autre maladie neurologique : l'épilepsie. (7). D'après une revue neurologique datant de 2023, cette maladie nosologique toucherait environ 0,026% la population générale. (6)
- La seconde narcolepsie survient **sans cataplexie**, il s'agit du **type 2 (NT2)**. L'épidémiologie n'est pas encore connue, car cela ne concerne seulement 20% des narcoleptiques. (8)

Une autre maladie d'origine centrale entraînant des hypersomnolences est le syndrome de Kleine-Levin (SKL). (9) Cependant, nous ne nous attarderons pas sur cette maladie car son étiologie est inconnue et très peu de sujet sont atteints de cette maladie rare. (10)

Pour rappel, une maladie rare est une maladie n'affectant qu'un petit nombre de personnes, c'est-à-dire ayant une prévalence d'un malade sur 2000 personnes. En général, elle représente peu d'intérêt pour les laboratoires car le retour sur investissement est faible.

A) ETIOLOGIE

L'étiologie de la narcolepsie reste méconnue. Cependant, les scientifiques ont émis plusieurs **hypothèses** concernant son apparition.

En général, les premiers symptômes apparaissent entre **10 et 30 ans**. A noter que pour la narcolepsie sans cataplexie (type 2), les symptômes apparaissant dans l'enfance sont rares. (11)
(12)

1) FACTEURS GENETIQUES

Bien que la cause génétique n'ait pas encore été avérée, celle-ci ne peut pas être mise de côté. En effet, **8 à 12%** des patients atteints de narcolepsie ont un parent également atteint. (7) Enfin, une étude démontre que **plus de 92%** des patients atteints de la narcolepsie de type 1 sont porteurs du gène **HLA DQB1*0602**, cela renforce l'hypothèse de la génétique. (6)

Pour rappel, HLA est aussi connue sous le nom de **CMH** ; cette protéine permet aux cellules immunitaires de reconnaître un type de peptide antigénique. Les gènes présents sur le chromosome 6 permettent de réguler ce système immunitaire. (13)

Concernant la **narcolepsie de type 2**, il y a **peu de cas recensés dus au gène HLA DQB1*0602**, la transcription de ce gène porteur de la synthèse des peptides recouvrant la surface des leucocytes n'est pas altérée. On en conclut que le système immunitaire n'est pas atteint et qu'il n'y a pas de carence en neurotransmetteur responsable de l'endormissement. (8)

2) FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

La prédisposition génétique favorise le déclenchement de la narcolepsie lors **d'événements brutaux**. De plus, les **facteurs stochastiques** provoqués à la suite d'un processus aléatoire de mutation d'ADN induit par un rayonnement peuvent également déclencher une telle maladie.

Quand ces facteurs sont responsables du déclenchement de la maladie, les **lymphocytes CD4+ régulateurs** ne se différencient plus et restent au **stade naïf**. Par conséquent, le sujet est

davantage faible vis-à-vis des événements rencontrés : décès d'un proche, l'apparition d'une maladie grave, le stress, infection virale ou bactérienne...

Les CD4+ ne peuvent pas contribuer à la différenciation des lymphocytes T en cytotoxiques et des lymphocytes B en plasmocytes. Les cellules T passent par conséquent dans le cerveau et ne sont pas différencier, le mimétisme moléculaire n'est alors pas respecté, ils attaquent les cellules CD4+ présentant l'**hypocrétine** (ou aussi appelé orexine). (14)

Néanmoins, une revue neurologique sur la narcolepsie mise à jour en 2023, indique que le processus de destruction des neurones à l'orexine reste une hypothèse. (6)

B) LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NARCOLEPSIE

La **narcolepsie de type 1** est provoquée par la **destruction auto-immune** des neurones synthétisant l'**hypocrétine** au sein de l'hypothalamus. Ce neurotransmetteur est essentiel pour maintenir un état d'éveil conséquent au cours d'une journée. De plus, il a également un rôle dans la régulation des fonctions neuroendocriniennes ou encore anatomique, dans le système de récompenses et le métabolisme. (6)

Si la physiopathologie de la narcolepsie de type 1 commence à être connue, la **narcolepsie de type 2 est encore incomprise** pour les chercheurs. En effet, les scientifiques sont stupéfaits à l'idée que 40% des patients atteints de NT2 présentent l'allèle HLA DQB1*06:02, ce qui maintient un taux normal d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien. (6) (14)

Toutefois, nous émettons l'hypothèse que dans le cas de la NT1, cela est dû à l'absence du gène **HLA DQB1*0602**, entraînant un défaut de production de la protéine d'éveil. (5) (14)

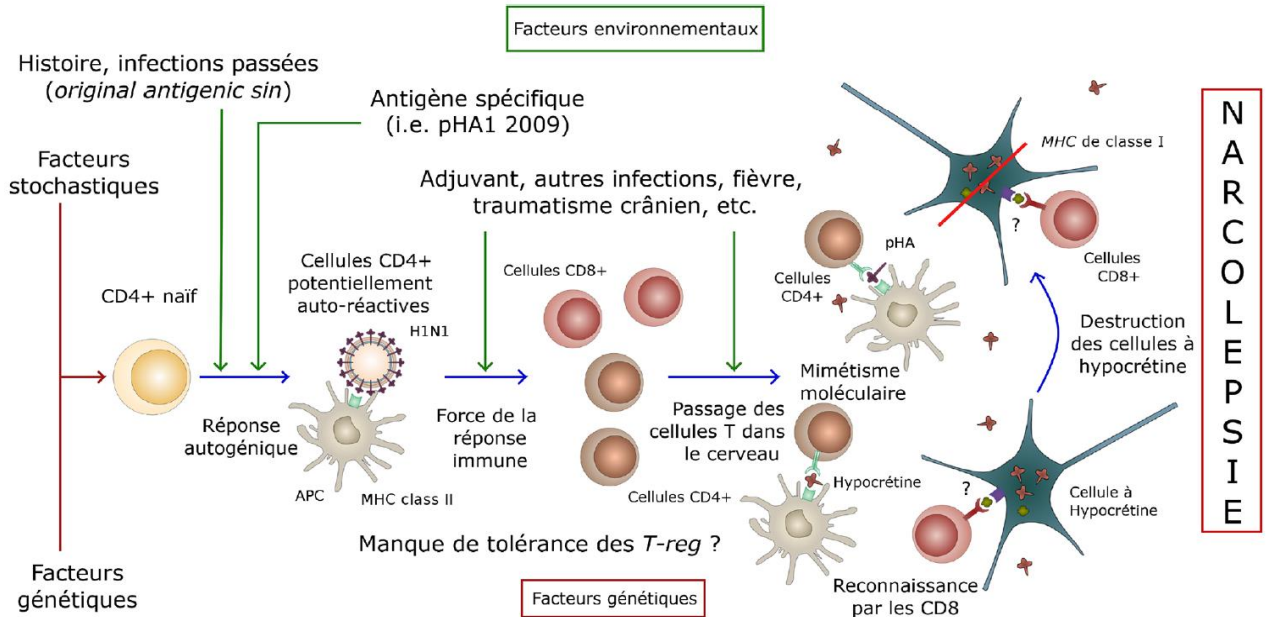


Figure 1 : L'étiologie de la narcolepsie de type 1 (14)

II) LE CYCLE DU SOMMEIL

A) LES DIFFERENTS ETATS DU SOMMEIL

Lorsque nous dormons, notre conscience est belle et bien présente mais celle-ci est diminuée. Contrairement à ce que nous pensons, lorsque nous dormons notre organisme lui, est éveillé, nous ne sommes pas simplement passifs. En effet, des neurones spécifiques collaborent sous forme de réseaux ; ils sont responsables de **l'activité électrique et biochimique** du cortex cérébral. (2)

Physiquement, nous retrouvons une **absence de vigilance**, une diminution du **tonus musculaire** mais la **perception sensitive est maintenue**. (15)

Une nuit de sommeil est composée de **plusieurs cycles** (en général 3 à 6 cycles) avec chacun une durée de **60 à 90 minutes**. Au sein d'un cycle nous retrouvons une alternance entre les deux types de sommeil : le **lent** et le **paradoxal**.

L'activité cérébrale déclenchée par les neurones est enregistrée par un **électroencéphalogramme** (EEG), celui-ci cartographie les différents stades du cycle de sommeil. (15)

1) LE SOMMEIL LENT

Au cours du sommeil lent, une **faible activité cérébrale** est enregistrée par l'EEG. Nous observons une diminution voire une suppression des **mouvements oculaires**, nous pouvons parler de « **NREM** ». Cette phase de sommeil est primordiale car elle compose quasiment la totalité du sommeil chez l'adulte. Nous estimons qu'elle représente **75 à 80%** de chaque cycle. (16)

Le sommeil lent est composé de 4 stades :

- **N1** : **phase de transition séparant la période de veille et de sommeil**, le sujet conscient devient alors inconscient. Il s'agit de la **phase d'endormissement** et dure seulement quelques minutes. Ici, les mouvements oculaires ralentissent ; les ondes α connues comme étant les ondes rapides (8 à 12 cycles par seconde) lors de la phase d'éveil disparaissent laissant place aux **ondes thêta plus lentes** (4 à 8 cycles par seconde) ; signe que le sujet est désormais dans un sommeil lent. (2)
- **N2** : représente le **sommeil léger** détenant **plus de la moitié du temps de sommeil**. Au cours de ce stade, le tonus musculaire diminue, les mouvements oculaires disparaissent et la fréquence cardiaque ralentit. Sur l'EEG, nous observons la formation d'un **complexe K et de fuseaux du sommeil** (11 à 16 cycles par seconde). (2)
- **N3 et N4** : caractérisent le **sommeil profond** également appelé « **lent** » ; d'une durée de 20 à 40 minutes. On remarque une **discrète activité musculaire**, ce qui explique les épisodes de **somnambulisme** ; la fréquence cardiaque et respiratoire sont stables et concordantes ; la température corporelle diminue de quelques degrés. A ce stade, le sujet **dort profondément**, c'est la période où le sommeil est de bonne qualité et donc **réparateur**. Les **ondes delta** nous indiquent cette phase grâce à **l'émission d'ondes lentes** (0,5 à 4 cycles par seconde). (2) (15)

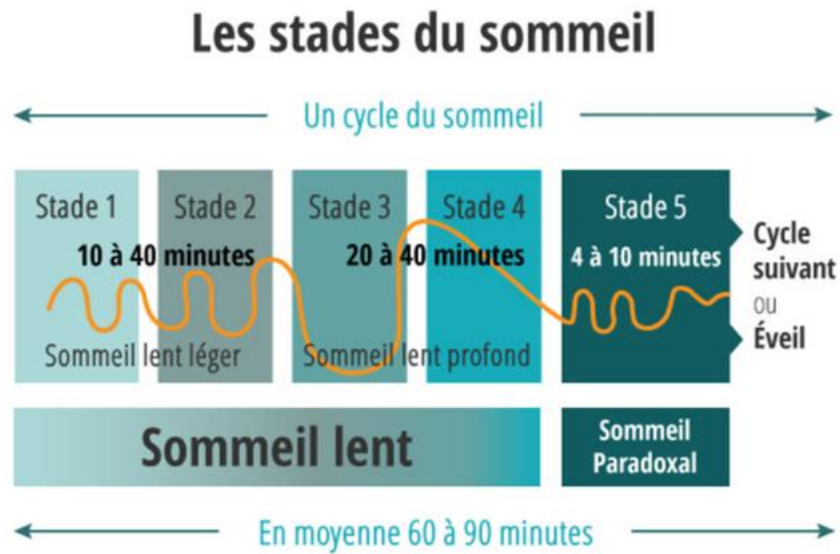


Figure 2 : Les différents stades du cycle du sommeil. (16)

2) L'ÉVEIL

Lors de l'éveil, le sujet à les yeux fermés mais effectue des **mouvements oculaires** : il y a alors une **activité α** .

Au fur et à mesure de l'endormissement, les mouvements oculaires ralentissent, le tonus musculaire disparaît ; l'**activité β** prend le relais. (2)

3) LE SOMMEIL PARADOXAL

L'**activité cérébrale enregistrée au cours du sommeil paradoxal est similaire à celle de l'éveil**. C'est pour cela qu'au cours de cette phase nous sommes **plus propices aux rêves**.

Les scientifiques l'appellent également « **la période REM** » car on retrouve des légers mouvements oculaires, le tonus musculaire reste faible mais le sujet peut bouger ses extrémités.

Les signes d'un potentiel réveil voient le jour :

- Augmentation de la **pression artérielle** ainsi que du **rythme respiratoire** ;
- Apparition d'**ondes β** .

Cependant, si l'individu garde les yeux fermés pour se rendormir, alors les **ondes α** prennent le relais. Cette boucle continue permet d'assurer l'assoupissement et par conséquent l'endormissement du sujet au cours d'une nuit. Il est à noter qu'environ toutes les 90 minutes le sommeil profond laisse la place au sommeil paradoxal permettant de mettre fin à un cycle du sommeil. (2) (17)

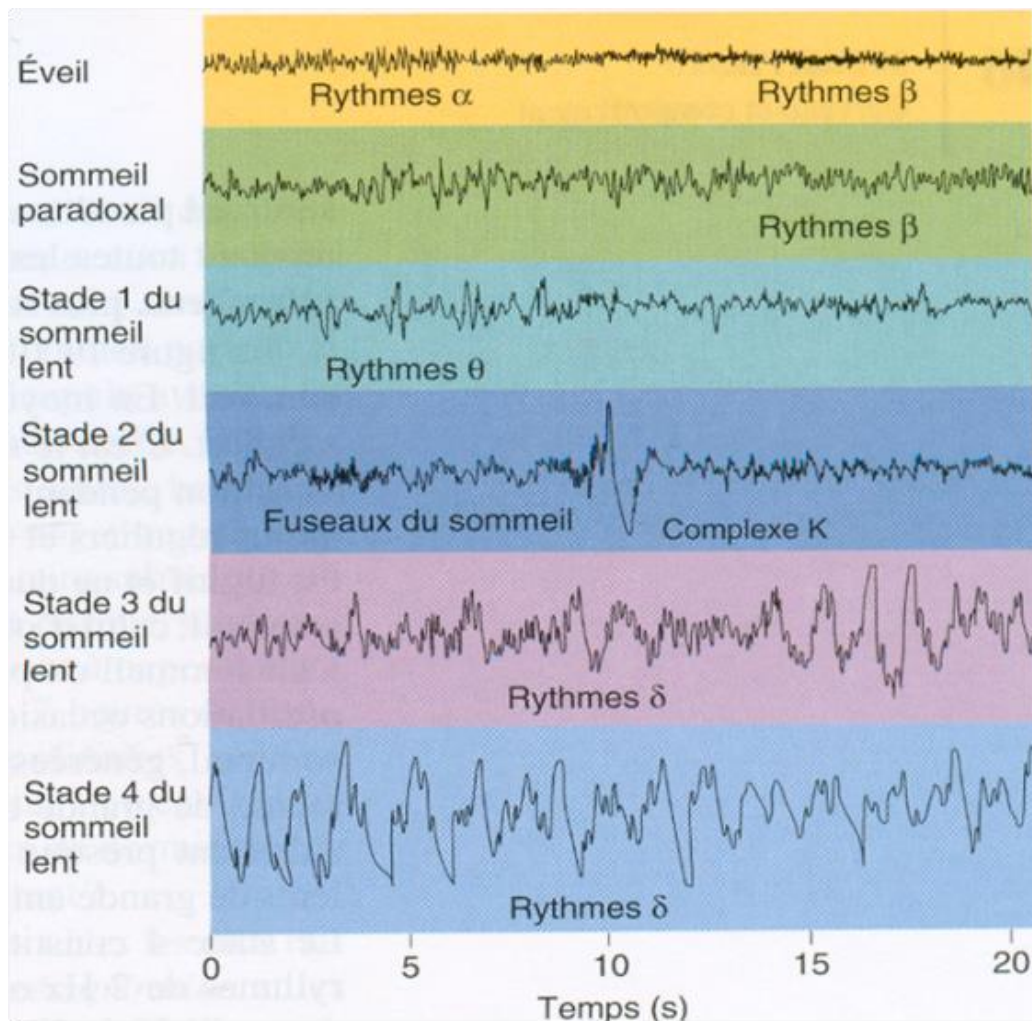


Figure 3 : Le tracé EEG des différents stades de sommeil. (18)

B) MECANISME PHYSIOLOGIQUE DU SOMMEIL

Quatre structures neurobiologiques entrent en jeu :

- Le système réticulé activateur ascendant (**SRAA**), au sein du tronc cérébral ;
- Le noyau préoptique ventro-latéral (**VLPO**) jouant un rôle dans l'induction du sommeil et situé au niveau de l'hypothalamus ;
- Les **noyaux supra-chiasmatiques**, situés également au niveau de l'hypothalamus. Ces noyaux sont sensibles à la lumière, ils font office d'horloge biologique.
- Le **thalamus**
- Le **cortex cérébral**

Lors du **sommeil lent** le VLPO et les noyaux suprachiasmatiques inhibent le système SRAA ayant un rôle majeur dans l'éveil grâce à la libération du **neuromédiateur inhibiteur GABA**. Le thalamus devient alors **insensible** aux stimulus extérieurs. Le cortex cérébral génère des **ondes lentes** via le neuromédiateur GABA libéré par le SRAA ; et le thalamus provoque l'apparition des **fuseaux du sommeil**. La synchronisation de ces acteurs est indispensable afin d'assurer un bon cycle de sommeil.

Les neuromédiateurs libérés pendant le **sommeil paradoxal** sont différents. En effet, le SRAA libère des **neuromédiateurs excitateurs** comme l'acétylcholine, la noradrénaline, l'hypocrétine/orexine ou encore la sérotonine et l'histamine. Ils excitent par conséquent le thalamus, le sujet va alors avoir la possibilité de se réveiller mais celui-ci reste immobilisé car il est tout de même endormi. (2)

C) LA REGULATION DU SOMMEIL

De multiples facteurs **endogènes** et **exogènes** contrôlent notre rythme de sommeil : (19)

1) LE RYTHME CIRCADIEN

Le rythme circadien vient du latin « circa » qui signifie « autour » et de « dies » qui signifie « jours », l'horloge biologique interne à l'organisme le contrôle avec un rythme de **24 heures**.

Celle-ci est située au niveau du noyau **suprachiasmatique** de l'hypothalamus qui, lui perçoit les différentes longueurs d'ondes de la lumière via la rétine composée de cellules ganglionnaires. Le nerf optique reçoit les informations concernant la lumière via ces cellules. Il transmet alors à son tour l'ordre à la **glande pinéale** située dans le cortex cérébral de sécréter **la mélatonine en absence de lumière**.

Cela explique le fait qu'il est déconseillé de regarder la télévision avant la phase d'endormissement ; les cellules ganglionnaires rétiniennes vont être stimulées et par conséquent le nerf optique enverra le message à la glande de ne pas sécréter l'hormone d'endormissement.

Ce tel processus circadien est assuré par le gène « **Clock** », découvert en 1997 par l'équipe du Docteur Fred Turek.

Il est intéressant de savoir que la **régulation interne du rythme circadien** a été observée au cours d'une **expérience**. Le scientifique français Michel Siffre décida de s'enfermer dans une caverne afin de n'avoir **aucun contact avec l'extérieur**. Son rythme circadien changea et passa de **24 heures à 25 heures** du fait qu'il n'était soumis à aucun facteur environnemental.

Le retour de cette expérience a permis aux scientifiques de conclure que **l'Homme possède son propre rythme de sommeil et que le rythme circadien est ancré dans notre génétique**. Cela explique les différents cycles veilles/sommeils entre les individus. (15)

Leur lumière bleue trompe notre horloge biologique

1 Comme la lumière du jour, celle de l'écran...

Les courtes longueurs d'ondes de la lumière bleue des écrans sont captées par des cellules rétiniennes spécifiques qui envoient le signal "il fait jour" à notre cerveau.

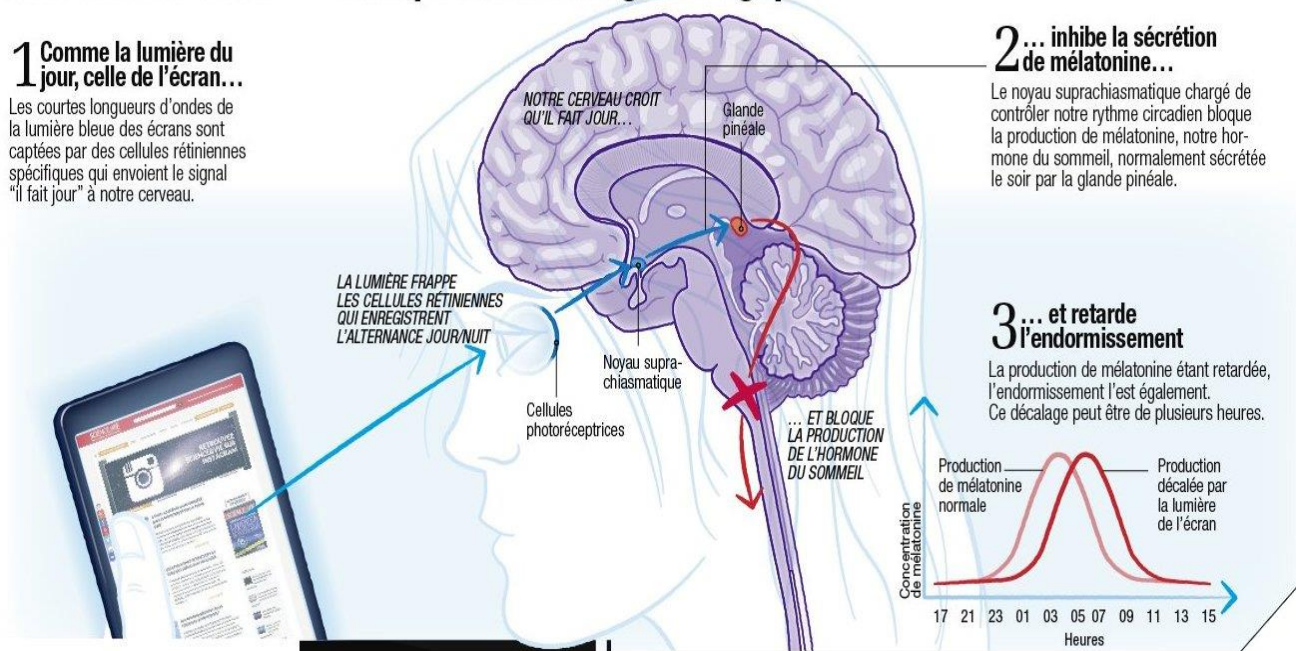


Figure 4 : Le rythme circadien. (20)

Il est important de savoir que cette horloge biologique interne n'est pas uniquement spécifique au rythme de sommeil. Elle est à la tête de l'organisation de **multiples rythmes internes** à l'organisme comme :

- La température corporelle ;
- La production des hormones de croissances, sexuelles, du cortisol ainsi que des hormones thyroïdiennes ;
- Le rythme cardiaque et la tension artérielle ;
- La fréquence respiratoire ;
- La fonction urinaire, digestive et rénale.

Enfin, ces différents rythmes circadiens sont **dépendants** les uns des autres, pour être en bonne santé, il faut qu'ils soient **synchronisés**. (9)

2) LE RYTHME ULTRADIEN

Lorsque nous dormons, ce rythme assure l'alternance entre les **ondes lentes et rapides**. Il se différencie du rythme circadien car sa durée n'est que de **90 minutes**.

Selon le Docteur Michel Jouvet ce rythme évolue avec l'âge, c'est la raison pour laquelle un nouveau-né dort plus qu'un adulte et qu'une personne âgée nécessite de moins d'heures de sommeil. (15)

3) LE PROCESSUS HOMEOSTATIQUE

Il régule le cycle veille/sommeil grâce à sa **collaboration avec le rythme circadien**. Le processus homéostatique permet de déclencher le sommeil lorsqu'un adulte reste trop longtemps éveillé.

Par exemple, les sujets n'arrivant pas à s'endormir le soir et par conséquent sujette à faire des insomnies voient leur pression homéostatique moins importante à ce moment-là. Cependant, au petit matin ils sont somnolents car le manque de sommeil se fait ressentir grâce au processus homéostatique.

Enfin, ce processus influence la **thermorégulation** ainsi que les **différents mécanismes neuroendocriniens**.

Par exemple, au moment de **l'endormissement, la température corporelle diminue**. Elle est aux alentours des 36°C donc à son minimum vers 5 heures du matin, il est alors compliqué de se réveiller à ce moment-là. Les scientifiques appellent cette période « **zone d'éveil interdit** ». Au contraire, lorsque l'éveil fait surface et au cours de la journée, la température atteint son **maximum (37°C)**.

De plus, diverses hormones neuroendocriniennes jouent un rôle essentiel dans le processus homéostatique :

- **La prolactine**, est synthétisée par l'hypophyse lors de l'endormissement ; au contraire sa production est moindre au cours de l'éveil, et en particulier vers 12h.
- **Le cortisol**, ayant un point culminant tôt le matin, sa sécrétion diminue tout au long de la journée. Au cours du sommeil paradoxal, le taux de cette hormone est à son apogée car le sujet à la possibilité de se réveiller.

- **L'hormone de croissance (GH)**, est sécrétée en début du sommeil et perdure jusqu'à 20 à 30 minutes après l'endormissement.

Le vieillissement de l'organisme provoque des bouleversements de ces mécanismes neuroendocriniens. Cela explique pourquoi les sujets âgés ont besoin de moins d'heures de sommeil. (15)

Un système neuroendocrinien produit et libère **ses hormones dans le sang**. Celles-ci sont responsables de la **croissance**, de la **reproduction**, du **sommeil**, ainsi que du **métabolisme**. (21)

III) LE SOMMEIL PARADOXAL

Plusieurs neurones situés au niveau de l'**hypothalamus** (zone du cortex cérébral positionnée sous le thalamus) s'activent au cours du **sommeil paradoxal**. En effet, cette glande est composée d'un réseau de neurones :

- Les neurones **GABAergiques**, qui libèrent le neurotransmetteur **GABA** qui, lui va **inhiber** le prochain neurone en aval.
- Les neurones exprimant l'hormone de mélan-concentration (**MCH**) qui permet de **réguler la transition entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal** ; de plus, il permet à l'être humain d'« oublier ses rêves ». Ces neurones MCH libèrent un neurotransmetteur connu pour activer le système nerveux central : le **glutamate**. Nous ne pouvons pas en citer d'autres car la liste reste méconnue à l'heure d'aujourd'hui.

Par conséquent, les neurones **GABAergiques** et **glutamatergiques** ont un rôle essentiel dans la régulation du sommeil. (22)

A) LES NEURONES GLUTAMATERGIQUES

Les neurones **excitateurs glutamatergiques** sont situés à convergence des neurones **cholinergiques** et des neurones inhibiteurs **GABAergiques**. En particulier au niveau des **noyaux oculomoteurs** c'est pour cela que nous observons des mouvements oculaires (REM) ainsi qu'une perte du tonus musculaire au cours de l'endormissement.

Le **glutamate** libéré lors de la transition entre les deux phases du sommeil va stimuler les neurones cholinergiques afin qu'ils synthétisent l'**acétylcholine**. Ce neurotransmetteur va à son tour agir sur le cortex cérébral et va provoquer l'apparition des **ondes bêta**. (23)

B) LES NEURONES GABAERGIQUES

Le **réseau permissif** composé des neurones **GABAergiques** inhibe le sommeil paradoxal au cours de l'éveil. Pour que le cycle veille/sommeil continue il faut alors inhiber ce réseau permissif. Le **neurotransmetteur GABA** est libéré et va par conséquent empêcher la libération de l'**histamine**. Cette inhibition va déclencher la délivrance d'autres neurotransmetteurs : la

sérotonine, la noradrénaline ainsi que le GABA. A leur tour, ils vont inhiber la diffusion de l'acétylcholine ainsi que du glutamate. (23)

Schéma du sommeil paradoxal

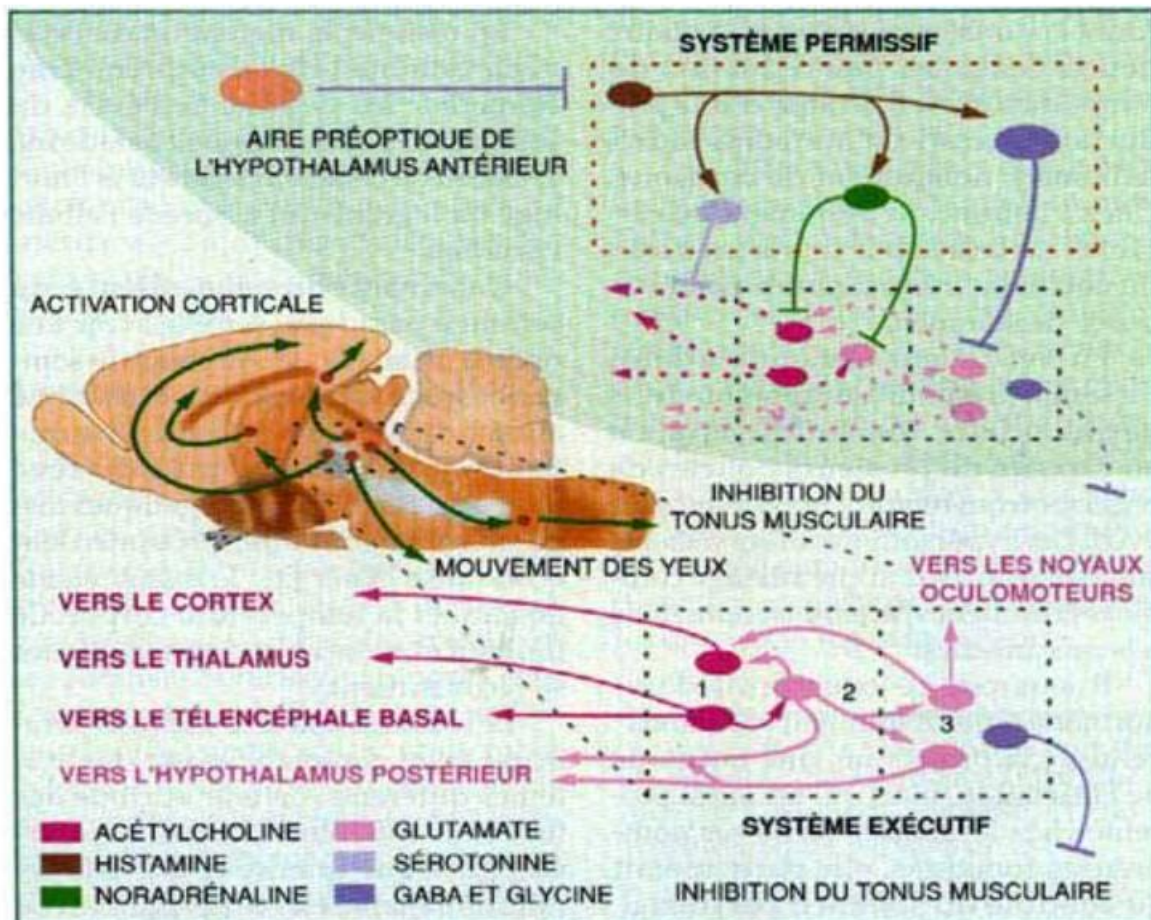


Figure 5 : Les différents neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil paradoxal. (23)

IV) RESUME DE LA PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

Pour conclure différents processus entrent en jeu afin de provoquer l'endormissement ou alors l'éveil :

- **Les systèmes d'éveil** constitués du **SRAA** libèrent des neurotransmetteurs excitateurs : acétylcholine, hypocrétine, noradrénaline, sérotonine, histamine ainsi que la dopamine ;
- **Le processus homéostatique** est indispensable pour induire le sommeil, les neurones du cortex libèrent à leur tour l'adénosine qui est un peptide influençant l'arrivée du sommeil ;
- **Le processus circadien** prend le relai avec les cellules ganglionnaires à la mélatonine ; cela provoque par conséquent l'endormissement ;
- **Enfin, le VLPO** libère le neurotransmetteur inhibiteur GABA qui favorise l'apparition des ondes lentes pour un sommeil profond et donc récupérateur.

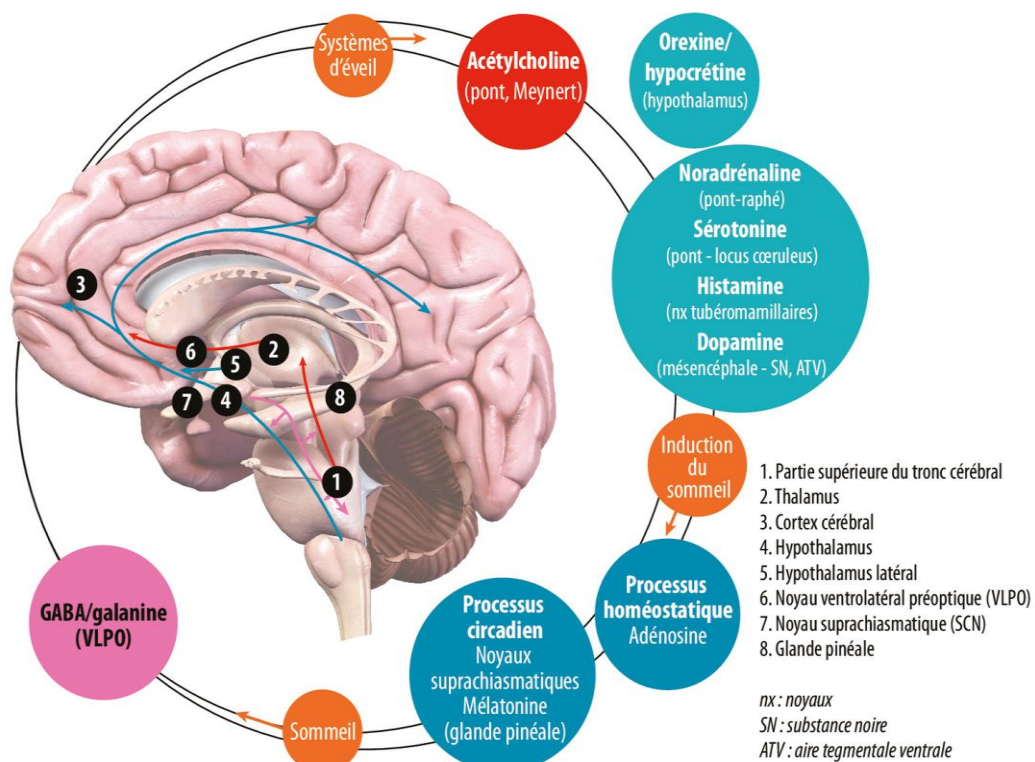


Figure 6 : La physiologie du sommeil (24)

V) LES SIGNES CLINIQUES

La narcolepsie est caractérisée par une **somnolence incontrôlable** au cours de la journée, on parle de **somnolence diurne excessive (SDE)**. Le sujet s'endort et ce, indépendamment de la durée totale du sommeil nocturne. La dangerosité de cette crise est qu'elle peut survenir en **pleine activité** (lorsque le sujet s'exprime, marche, conduit...). De plus, celle-ci peut durer de quelques minutes à quelques heures. Cela est très handicapant car le patient ne peut pas mener **une vie « classique »** ; il est obligé de faire **des siestes** pour que son niveau de vigilance reface surface mais que pendant quelques heures. (18) (22)

Il est à spécifier que des sujets souffrant d'apnée du sommeil (respiration stoppée pendant 10 secondes et se produisant plus de cinq fois par heures) peuvent également faire face à une SDE.

Par conséquent, pour confirmer le diagnostic de narcolepsie, le sujet devra présenter **en plus de la SDE un autre symptôme de la maladie.**

A) LA CATAPLEXIE

La cataplexie, survient chez environ **70 à 90% des narcoleptiques**. Elle provoque une **perte brutale du tonus musculaire** en commençant par un relâchement des muscles faciaux et ensuite des membres supérieurs et inférieurs. Parfois, on observe également une défaillance **de la vision et du langage (dysarthrie)**. A noter que l'atteinte des muscles faciaux est un puissant critère de diagnostic de la narcolepsie avec cataplexie.

Habituellement, ce symptôme est de courte durée (inférieur à 2 minutes), les cataplexies qui durent dans le temps sont exceptionnelles. (6)

Cette crise est en général provoquée lors de **la phase paradoxale du sommeil**, lorsque le réseau permissif est inhibé par le NT GABA qui empêche la libération des autres NT dont le glutamate.

Certaines **émotions** (rire, pleure, joie...) peuvent déclencher une cataplexie partielle ou globale empêchant tout mouvement. En général, elle dure **quelques secondes à plusieurs minutes**. Parmi les patients, **35 à 75% présentent un épisode de cataplexie total une fois par jour**. Toutefois, ces crises ne sont pas mortelles et les sujets ne perdent pas connaissance contrairement à un évanouissement. (7) (9)

Pour finir, celle-ci est désagréable du fait que sa gravité est proportionnelle au manque de sommeil. (6)

B) LES AUTRES SYMPTOMES

Le patient narcoleptique s'endort et le cycle du sommeil est la plupart du temps **bouleversé**. En effet, l'individu est plus sujet à faire des rêves ou des cauchemars car le **sommeil paradoxal** est au rendez-vous.

Parmi les autres symptômes nous comptons :

- **Le sommeil nocturne fragmenté**, le malade présente des difficultés à atteindre les stades de sommeil profond. On retrouve ce phénomène chez 60 à 80% des narcoleptiques.
- **Les hallucinations hypnagogiques** (au moment de l'endormissement) **ou hypnopompiques** (lors du réveil) sont fréquemment rencontrées (environ 50% des patients contre 20% chez les individus ne présentant aucune maladie en lien avec le sommeil). Le cycle du sommeil n'a pas suivi l'ordre chronologique de l'apparition des différents stades ; **le sommeil paradoxal prend alors le dessus sur le sommeil lent**. Ces hallucinations entraînent des **cauchemars intenses** car les patients n'arrivent plus à faire la différence entre les rêves et la réalité. (6) (7) (9)
- **La paralysie du sommeil** touche environ 80% des sujets. Le patient est conscient au moment de l'endormissement ou du réveil mais il ne peut ni bouger ni parler car la **paralyse du sommeil provoque un arrêt brutal du tonus musculaire**. Elle est en

règle générale terrifiante car elle peut s'accompagner de certaines hallucinations dont les hypnagogiques. Cependant, elle n'est pas dangereuse pour l'organisme. (7)

- Troubles cognitifs, irritabilité, impulsion sont également présents. (6)

C) DIAGNOSTIC DE LA NARCOLEPSIE

La narcolepsie reste une maladie difficile à diagnostiquer car les hypersomnies sont souvent confondues à de la **simple fatigue** ou alors à **certaines maladies neurologiques** comme la dépression, l'épilepsie, la maladie de Parkinson ou encore à des TDAH (Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) ... Enfin, certains médicaments, notamment les **opioïdes** sont susceptibles de provoquer **une somnolence accrue**. (25) (26)

De plus, certaines hormones produites de façon anormales déséquilibrent le cycle de sommeil. Par exemple, une hyperthyroïdie peut être à l'origine d'insomnie, au contraire une hypothyroïdie provoque de la fatigue. (27) (28)

Cette maladie se diagnostique en **plusieurs étapes** :

- **Visualisation des signes cliniques** : cataplexie, paralysie du sommeil, sommeil nocturne fragmenté... De plus, le patient doit présenter ces symptômes pour une durée minimum de 3 mois. (6)
- **Prise de la température corporelle** car celle-ci est influencée par le rythme circadien ;
- **La polysomnographie**, c'est un examen complet regroupant l'électro-encéphalogramme (EEG), l'électrocardiogramme (ECG), l'électro-oculogramme (EOG) ainsi que l'électromyogramme (EMG). Ce test est réalisé sur le patient au moment où il dort, il permet de constater les divers comportements physiologiques ou alors physiopathologiques. (29)

Ces polysomnographies nocturnes et diurnes sont caractéristiques à la narcolepsie si et seulement si le sujet met **moins de 8 minutes à s'endormir** et qu'au minimum **2 SOREMPs sont enregistrés au cours des différents tests de latence du sommeil**. (12) (11)

- **L'imagerie cérébrale (IRM)** compose la **cartographie obtenue suite à l'EEG**. Nous pouvons visualiser que les zones du cortex cérébral au cours du **sommeil paradoxal sont identiques à l'éveil**. (15)
- **L'imagerie fonctionnelle métabolique (IRMf)** est une technique comprenant deux méthodes : la tomographie par émission de positon (**TEP**) et l'Imagerie par résonance magnétique (**IRM**). (15)

A la différence de l'IRM, L'IRMf procure une cartographie de **très haute résolution** de l'ensemble des différentes zones du cortex cérébral impliquées dans les multiples fonctions cognitives. Cela permet de connaître plus en détail d'autres champs comme le nombre de récepteurs réceptifs aux neurotransmetteurs. (30)

- Pour finir, le dosage radio-immunologique du taux d'hypocrétine-1 dans le LCR est essentiel afin de définir une NT1. Si le rapport est inférieur à **110pg/ml** alors cela signifie que le patient est atteint. (6) (12)

Par la suite, plusieurs tests doivent être réalisés comme :

- **Le Test Itératif des Latences d'Endormissement (TILE) ou également appelé Multiple Sleep Latency Test (MSLT)**, est réalisé **cinq fois** au cours d'une journée (de 9h à 18h) et chaque test a une durée de **20 minutes**. Le premier doit débiter 1h30 après le réveil du patient. Par la suite, les tests restants sont réalisés avec un rythme saccadé de 2 heures.

Celui-ci permet de définir **la fréquence d'endormissement diurne** du patient. Pour cela, la personne est allongée dans une pièce obscure et sans bruit, l'objectif est que celle-ci s'endorme

afin de définir **la vitesse d'entrée dans la phase paradoxale**. Si le temps d'endormissement est **inférieur à 5 minutes alors nous parlons de SDE**. (31) (32)

- **Le test de maintien de l'éveil (TME)** analyse la **capacité de l'éveil** dans des conditions favorables à l'assoupissement. Le patient se positionne dans des conditions propices à l'endormissement pendant environ 40 minutes, le tout **4 fois dans la même journée**. Chaque test est réalisé comme pour le TIE, c'est-à-dire toutes les 2 heures. L'objectif du sujet est de lutter contre les **signes d'endormissement**, en effet la consigne est la suivante : « Restez éveillé, lutez contre le sommeil le plus longtemps possible : gardez les yeux ouverts, regardez devant vous ». La somnolence diurne est par conséquent mesurée en fonction de la résistance de l'individu à se maintenir éveillé. Si celui-ci s'endort rapidement, c'est-à-dire **avant 11 minutes après le début de l'exercice**, alors il s'agit d'une SDE. (32) (33) (34)

Le patient doit par la suite répondre à des **questions**. Ci-dessous, les questionnaires les plus utilisés par nos praticiens : (9)

- **L'échelle de somnolence d'Epworth (ESS)**, composée de **huit questions**. Ce test permet d'évaluer la tendance à l'endormissement diurne au cours de situations monotones. Par exemple, on demande au patient s'il s'endort fréquemment devant sa télévision, au volant de sa voiture... (9)

En général, les scores varient entre **1 et 24 avec pour chaque question, 4 points maximum par scénarios**.

Si le sujet présente un score de :

- 0, aucun assoupissement n'a déjà été déclaré ;
- 3, le risque de s'assoupir est élevé ;
- ≥ 11 , il s'agit d'une somnolence diurne excessive. (35)

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Nom	Prénom	âge	Date
-----	--------	-----	------

Instructions : Quelle probabilité avez-vous de vous assoupir ou de vous endormir dans les situations suivantes, indépendamment d'une simple sensation de fatigue ?
Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans de telles circonstances, imaginez votre réaction.

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

0 = pas de risque de s'assoupir
1 = petite chance de s'assoupir
2 = possibilité moyenne de s'assoupir
3 = grande chance de s'assoupir

Situations :

Assis en lisant	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
En regardant la télévision	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis inactif en public (ex : théâtre, cinéma ou réunion)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Comme passager en voiture pendant une heure sans arrêt	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Allongé l'après-midi pour faire la sieste si les circonstances le permettent	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis et en discutant avec quelqu'un	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Assis tranquillement après un repas sans alcool	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Dans un voiture, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Merci de votre coopération

Résultat : Un résultat supérieur à 10 (à partir de 11) est généralement accepté pour indiquer une somnolence diurne excessive.

Référence : Traduit et adapté par l'INSV de : Johns M.W. – A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14, 540-545, 1991

Figure 7 : Questionnaire concernant l'échelle de somnolence d'Epworth. (35)

- **L'échelle de Stanford**, ce questionnaire est essentiel car il permet de distinguer la narcolepsie qui est caractérisée par une somnolence brutale avec de la simple fatigue liée à une insomnie par exemple. (9)

Dans de rare cas, l'étiologie peut être génétique, il est alors nécessaire de faire une **analyse sanguine** dans le but de réaliser un typage HLA. Ceci permet alors d'identifier les marqueurs génétiques prédisposant la narcolepsie-cataplexie. (25)

VI) LES TRAITEMENTS ACTUELS

Malheureusement les traitements existants pour cette maladie restent **symptomatiques**. Cependant, les industries pharmaceutiques ne perdent pas espoir et lancent des **essais cliniques**, nous les aborderons dans la seconde partie.

Pour soutenir ces patients ainsi que le personnel médical, plusieurs centres de références envers l'hypersomnolence existent :

- Le Centre de Compétences Narcolepsie et Hypersomnies rares du service Epileptologie et Rythmologie Cérébrale de l'hôpital de la Timone (36) ;
- Le centre de référence des hypersomnies rares de l'Hôtel-Dieu de Paris (AP-HP). Cette unité collabore également avec le service de physiologie-unité de sommeil de l'hôpital Raymond Poincaré ainsi qu'avec le centre du Sommeil de l'hôpital Pellegrin basé au CHU de Bordeaux ; (37)
- Le centre du Sommeil situé dans l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris ; (38)
- Le centre de référence Narcolepsies et hypersomnies rares de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP). (39)
- ...

Pour rappel, une hypersomnie idiopathique est d'origine centrale et correspond à une SDE. La prévalence de cette maladie est plus faible que pour la narcolepsie. En effet, elle touche environ 0,002 à 0,010% de la population générale. Ce type de maladie du sommeil n'est jamais alliée à la cataplexie, aux hallucinations hypnagogiques et à la paralysie du sommeil, ce qui la différencie de la narcolepsie. (40) (41) (42)

A) UNE BONNE HYGIENE DE SOMMEIL

Nous conseillons au patient un traitement médical accompagné d'une stratégie permettant d'atténuer les symptômes d'endormissement :

- Il est primordial de se coucher à une **heure régulière** quand cela est possible et de **dormir minimum 10 heures par jour** ;
- Il faut éviter toute **caféine** et **alcool** le soir ;
- Au cours de la journée, il est conseillé de faire **des courtes siestes de 15 à 20 minutes** ;
- Lire un **livre**, méditer afin de se relaxer avant le coucher ;
- Ne **pas regarder des écrans** qui vont stimuler les cellules ganglionnaires à la mélanopsine. (43)

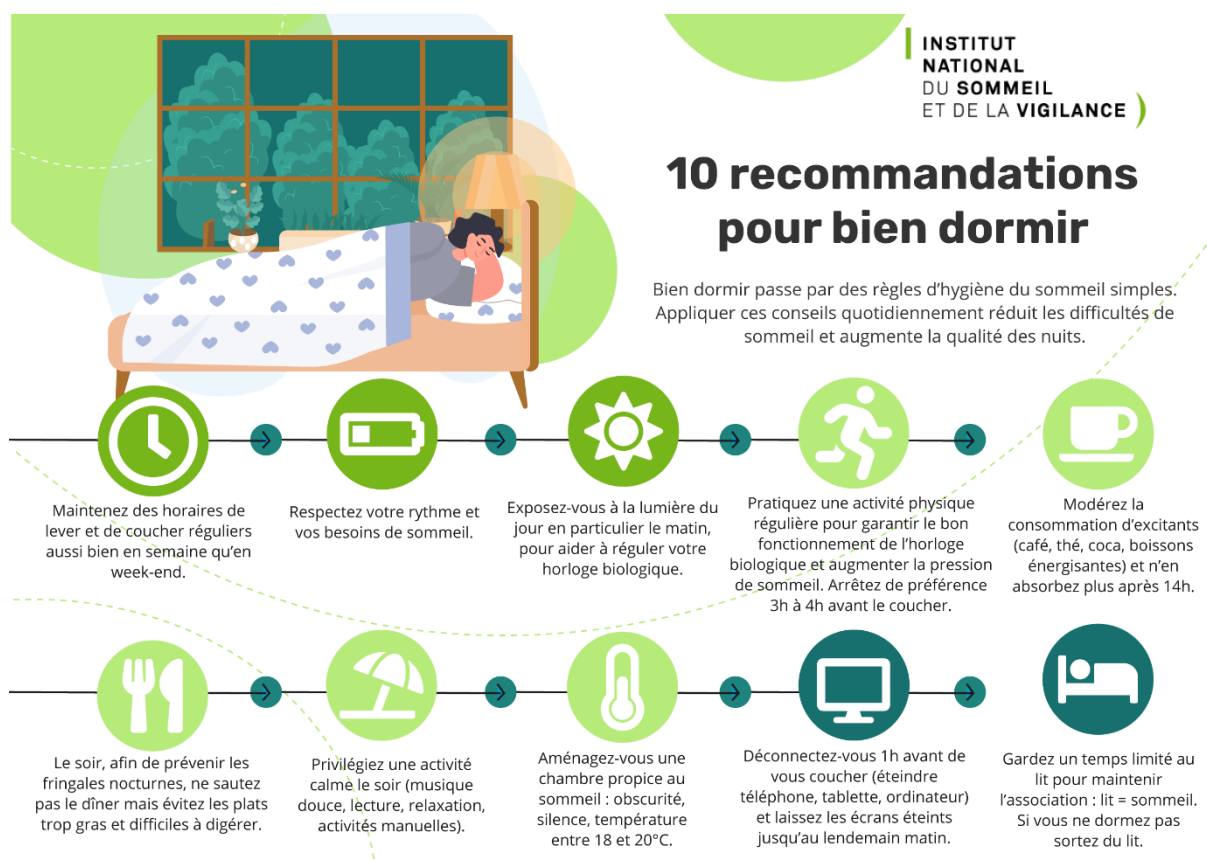


Figure 8 : Les 10 recommandations pour mieux dormir (43)

B) TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Comme dit précédemment, il n'existe **aucun traitement curatif** ; cependant l'adoption d'une **bonne hygiène de sommeil** ainsi qu'un **traitement** permet d'améliorer la **qualité de vie** des patients.

En première intention, nous retrouvons les **psychostimulants** : le modafinil, l'armodafinil (cette molécule n'est pas encore disponible en Europe), le pitolisant, le solriamfétol ainsi que l'oxybate de sodium. En effet, cette classe pharmacologique permet de réduire la SDE et par conséquent d'accroître le niveau de vigilance du patient. (6)

1) LE MODAFINIL (MODIODAL®)

Le **modafinil** est indiqué dans le traitement symptomatique de la narcolepsie.

Son **mécanisme d'action** n'est pas connu mais il impliquerait le **système dopaminergique**. En effet, celui-ci se nouerait au transporteur dopaminergique et par conséquent entrainerait une **inhibition de la recapture de la dopamine**. Cela provoque un accroissement de la concentration extracellulaire de la dopamine. (6)

Ce traitement est contre-indiqué en cas de maladies **cardiovasculaires (arythmie, hypertension artérielle non contrôlée) et psychiatriques** car il peut provoquer des désordres psychiques.

Les principaux effets indésirables sont des maux de têtes, de l'anxiété ou encore des insomnies. (44)

Pour information, l'armodafinil qui n'est pas encore approuvé par l'EMA agit de la même façon que le modafinil. (6)

2) PITOLISANT (WAKIX®)

Le pitolisant fait partie de la classe pharmacologique des antagonistes/agonistes inverses des récepteurs histaminiques (H3) présynaptiques. Il permet de stimuler le système orthosympathique et par conséquent provoque la libération de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, dopamine) essentiels dans l'éveil.

Cette molécule peut provoquer des désordres psychiatriques (insomnie, anxiété...), du système nerveux (céphalées, vertiges...), ainsi que des désordres gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie). (45) (46)

Pour rappel, le **système nerveux orthosympathique** (autrement dit sympathique) joue un rôle essentiel dans la production des catécholamines qui, sont à la fois des hormones ainsi que des neurotransmetteurs. Elles sont essentielles au **système nerveux central** car elles sont responsables de **l'automatisme de l'organisme** (rythme cardiaque ou encore pour la contraction des muscles lisses). (47)

3) LE SOLRIAMFETOL (SUNOSI®)

De son ancien nom défini au cours des essais cliniques, **ADX-N05** ou encore le **JZP-110** (chlorhydrate de [R]-2-amino-3-phénylpropylcarbamate) a été étudiée en 2012 par l'entreprise « **Jazz Pharmaceuticals** » dont le siège social est basé en Irlande. A noter que cette étude est terminée depuis 2013. (48) (49)

Afin d'assurer **une conformité aux normes de contrôle qualité**, la **NLM** (National Library of Medicine) effectuait une vérification de chaque résultats et informations donnés par l'entreprise pharmaceutique.

Il faut savoir que cette étude avait la possibilité d'être réalisée dans diverses centres techniques permettant aux patients de tous horizons d'en bénéficier. On parle par conséquent d'étude **multicentrique** avec comme implantation d'origine : **les Etats-Unis**. (48)

a) L'organisation de l'étude

Cette étude s'est déroulée sur une période de **12 semaines** et il s'agissait d'une **étude interventionnelle de phase II** se déroulant uniquement chez les patients adultes. Au total, il y a eu 93 inscriptions dont 49 patients ayant reçu le placebo et 44 patients avec le JZP-110.

Concernant **la cohorte recevant la molécule d'intérêt**, le protocole était le suivant : administration d'**ADX-N05 150mg par jour pendant un mois** puis **300mg par jour pendant 2 mois**. (48)

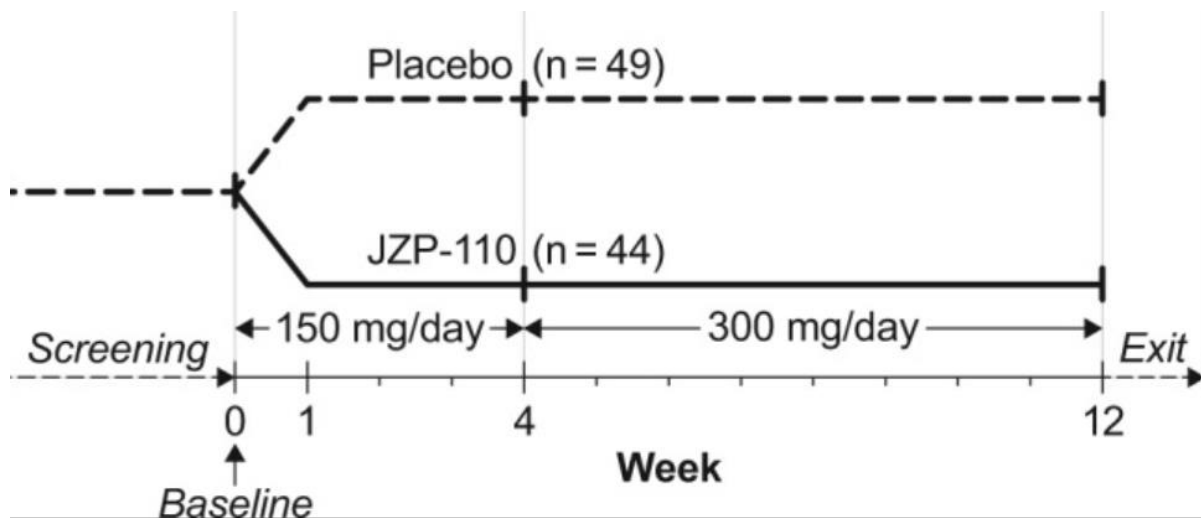


Figure 9 : Organisation des cohortes de l'étude selon le protocole de JZP-110 (50)

b) Les critères d'exclusion

Tout d'abord, pour participer à cette étude il fallait être âgé de **18 à 70 ans** et être **narcoleptique**. Les volontaires sains n'étaient alors pas acceptés.

Les **critères d'exclusions** étaient les suivants :

- Toutes femmes enceintes ou allaitantes ;
- Le sujet se couche quotidiennement après minuit ;
- Le sujet présente des antécédents de trouble psychiatrique/chirurgicaux importants ;
- Le sujet présente des troubles psychiatriques ou comportementaux entraînant une SDE ;
- Des antécédents de maladies cardiovasculaires et un indice de masse corporelle (IMC) > 34 ;

- Une consommation de caféine d'au minimum 600mg par jour et une dépendance à la nicotine ;
- Au cours des deux dernières années, une dépendance à l'alcool et à la drogue. (48)

c) Profil pharmacologique

L'action pharmacologique du solriamfetol n'est pas encore bien connue. Cependant, nous avons quelques données comme indiqué ci-dessous.

Cette molécule dérive de l'acide aminé **L-phénylalanine**, essentiel pour l'organisme car il est à l'origine de la production de **certaines neurotransmetteurs comme la dopamine**, l'adrénaline, la noradrénaline, d'enzymes ou encore d'autres acides aminés fondamentaux.

La L-phénylalanine appartient aux **9 acides aminés "essentiels"** du fait qu'ils ne sont pas produits automatiquement par l'organisme. En effet, la phénylalanine provient des **aliments** (soja grillé, viandes rouges et blanches...), par suite de leur absorption, une certaine quantité servira aux protéines essentielles afin de contribuer au bon fonctionnement. Cependant, l'autre partie subit l'action de la **phénylalanine hydroxylase** afin d'être transformé en **tyrosine** permettant la production de **dopamine**, des catécholamines, d'hormones thyroïdiennes ainsi que de la mélanine.

Pour rappel, la dopamine est un **puissant stimulateur du système nerveux central**. Elle présente alors un intérêt afin de lutter contre la fatigue provoquée par la narcolepsie. (6) (51)

d) Profil pharmacocinétique

1) L'absorption

Le solriamfetol est absorbé par l'organisme à hauteur de **95%**. Lors d'une administration le matin à jeun, le temps maximal (T max) à atteindre le pic plasmatique est de **2 heures**.

Malgré la diminution de la concentration maximale (vitesse d'élimination de la molécule similaire à celle d'absorption) ainsi que de l'aire sous la courbe lors d'un repas riche en lipides

; le solriamfétol peut être administré **pendant ou en dehors des repas**. En effet, le T max est seulement allongé d'une heure. (52) (53)

2) La distribution

Son volume de distribution (aptitude du médicament à être distribuer dans l'organisme) est d'environ **198,7 litres**. Cela signifie que le médicament diffuse **mieux dans les tissus**, par conséquent ; la concentration est moindre dans le compartiment vasculaire.

Enfin, cela peut être dû aux **faibles taux de liaison aux protéines plasmatiques** (13,3 à 19,4%) pour des concentrations à hauteur de 0,059 à 10,1 µg/mL dans le compartiment plasmatique. (52) (53)

3) Le métabolisme

Le solriamfetol est légèrement biotransformé au sein de l'organisme. Cela est due au fait qu'il n'interagit peu avec les diverses enzymes.

Il n'agit **pas comme un inhibiteur du CYP2D6** et il n'agit pas comme un **inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 ainsi que du UGT1A1**.

De plus, celui-ci n'est également **pas un substrat et n'inhibe pas les transporteurs membranaires** suivant : P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3.

Cela explique la raison pour laquelle il est majoritairement éliminé par voie urinaire sous **forme inchangée**. Les interactions pharmacocinétiques avec d'autres molécules sont rares chez ces patients traités par le solriamfetol. (52)

4) L'élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de **7,1 heures**. Il s'agit du temps requis afin que la concentration plasmatique en solriamfetol diminue de 50%.

De plus, la clairance (Cl) totale du médicament est approximativement de 19,5 L/h. Elle permet d'indiquer le volume du médicament éliminé par l'organisme par heure.

Parmi celle-ci, nous retrouvons la clairance rénale qui est près de 18,2 L/h. Elle met en avant la filtration glomérulaire, la sécrétion ainsi que la réabsorption tubulaire. Ici, la clairance rénale est supérieure à 120 mL/min cela désigne une sécrétion tubulaire supérieure à la réabsorption et par conséquent une élimination rénale majoritaire. (52) (53)

e) Placebo VS molécule d'intérêt

Afin d'en ressortir l'efficacité de la molécule expérimentale, les participants ont reçu leur traitement de façon aléatoire pour ne pas biaiser les résultats.

1) Latence moyenne d'endormissement

Cette analyse a été effectuée sur 40 patients sous JZP-110 et 45 patients recevant le placebo. La LME a excessivement **accrue en 3 mois** suite à l'administration de la nouvelle molécule d'intérêt. En effet, nous retrouvons une nette différence entre la durée moyenne d'endormissement diurne avec et sans placebo. D'après l'étude, JZP-110 retarderait le temps à l'endormissement d'environ **11 minutes**. (48)

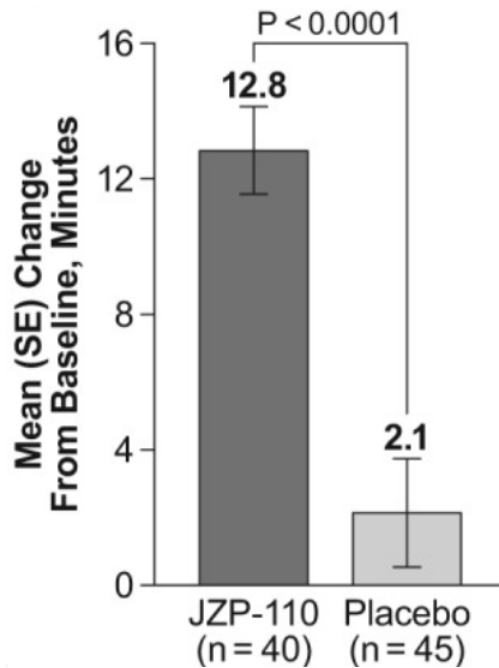


Figure 10 : Différence du temps d'endormissement entre JZP-110 et le placebo (50)

Ci-dessous, une analyse plus détaillée des différents effets des deux molécules sur l'organisme en fonction de **5 périodes**.

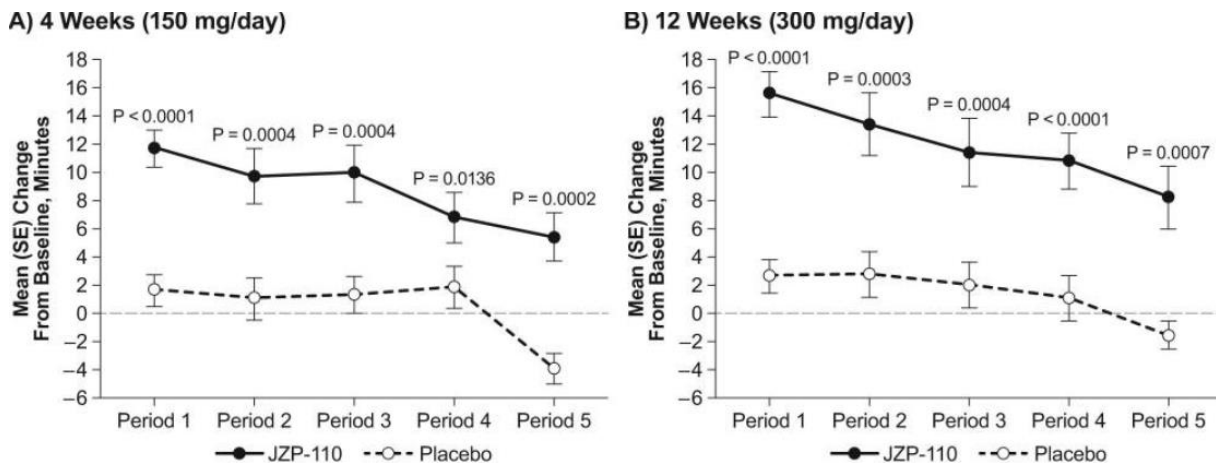


Figure 11 : Efficacité JZP-110 VS placebo sur 5 périodes (50)

Sur ce graphique, nous mettons bien en avant l'efficacité du **JZP-110 par rapport au placebo**. En effet, les patients ayant reçu une dose de la molécule d'intérêt, se retrouvent avec une **durée d'endormissement supérieure à celle habituelle au cours de la 4^{ème} et 12^{ème} semaine**. (50)

Les données enregistrées à la **4^{ème} semaine** de traitement nous montrent les différents changements dans la LME par rapport à la ligne de base :

- **Avec JZP-110** : Enregistrement de l'endormissement au bout d'une **douzaine de minutes** et à la fin des 4 semaines les patients s'endormaient à une fréquence d'environ **cinq minutes**. Nous retrouvons par conséquent une baisse du tonus d'efficacité du JZP-110, **leur organisme s'habitue alors à celle-ci**.
- **Avec le placebo** : la LME étant inférieure à celle avec JZP-110 ; nous retrouvons tout de même un **effet plateau de la 1^{ère} à la 4^{ème} période**. Cependant à partir de l'avant dernière étape, l'effet placebo exercé sur le patient **n'est plus assez efficace**. En effet, nous voyons une baisse significative de cette durée passant d'environ 2 minutes à un d'endormissement pratiquement immédiat. (50)

Les **résultats de la 12^{ème} semaine avec un dosage doublé sont les suivants** :

- **Avec JZP-110** : le patient s'endort au bout d'environ **16 minutes** et, comme pour le dosage à 150mg on remarque une baisse proportionnelle aux périodes. En effet, observe une différence de 7 minutes entre la 1^{ère} (endormissement au bout de 16 minutes) et dernière période (LME de 8 minutes) ;
- **Avec le placebo** : la LME chute également dans ce cas. (50)

2) Echelle de somnolence d'Epworth

Pour évaluer l'ESS, le promoteur a planifié l'administration **d'ADX-N05 150mg pendant 1 mois puis de 300mg par jour pendant 3 mois**. L'analyse de la somnolence s'est réalisée **4 semaines après la première administration**, cela permet de prouver que le traitement s'avère efficace dans la durée.

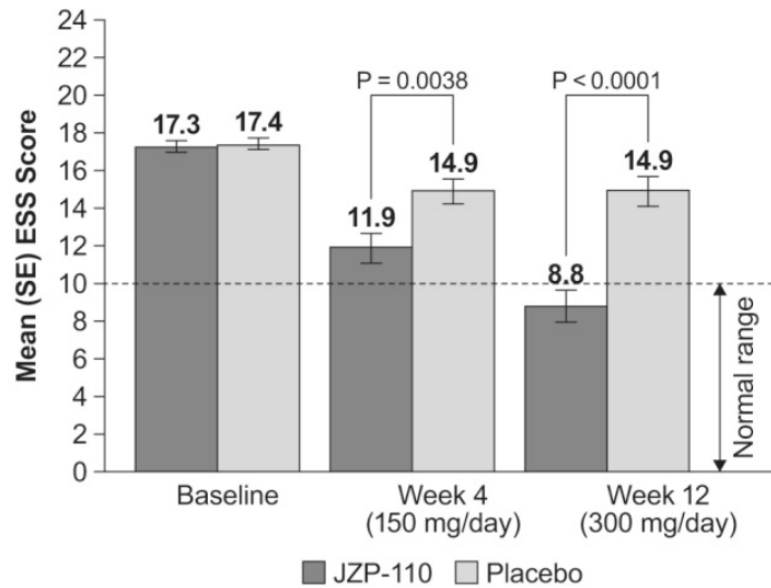


Figure 12 : ESS entre JZP-110 et placebo (50)

L'analyse de ce graphique nous indique un enregistrement d'un **score d'environ de 17** en tout **début de traitement**. Nous sommes alors sur une **SDE pathologique**.

Une légère diminution est signalée à la 4^{ème} et 12^{ème} semaine de traitement sous placebo. Nous pouvons supposer qu'il s'agit de **l'effet psychologique exercé par la molécule**.

Concernant le JZP-110, dans les deux cas nous observons une **diminution proportionnelle à la posologie administrée**. (50)

3) Impression clinique globale du changement

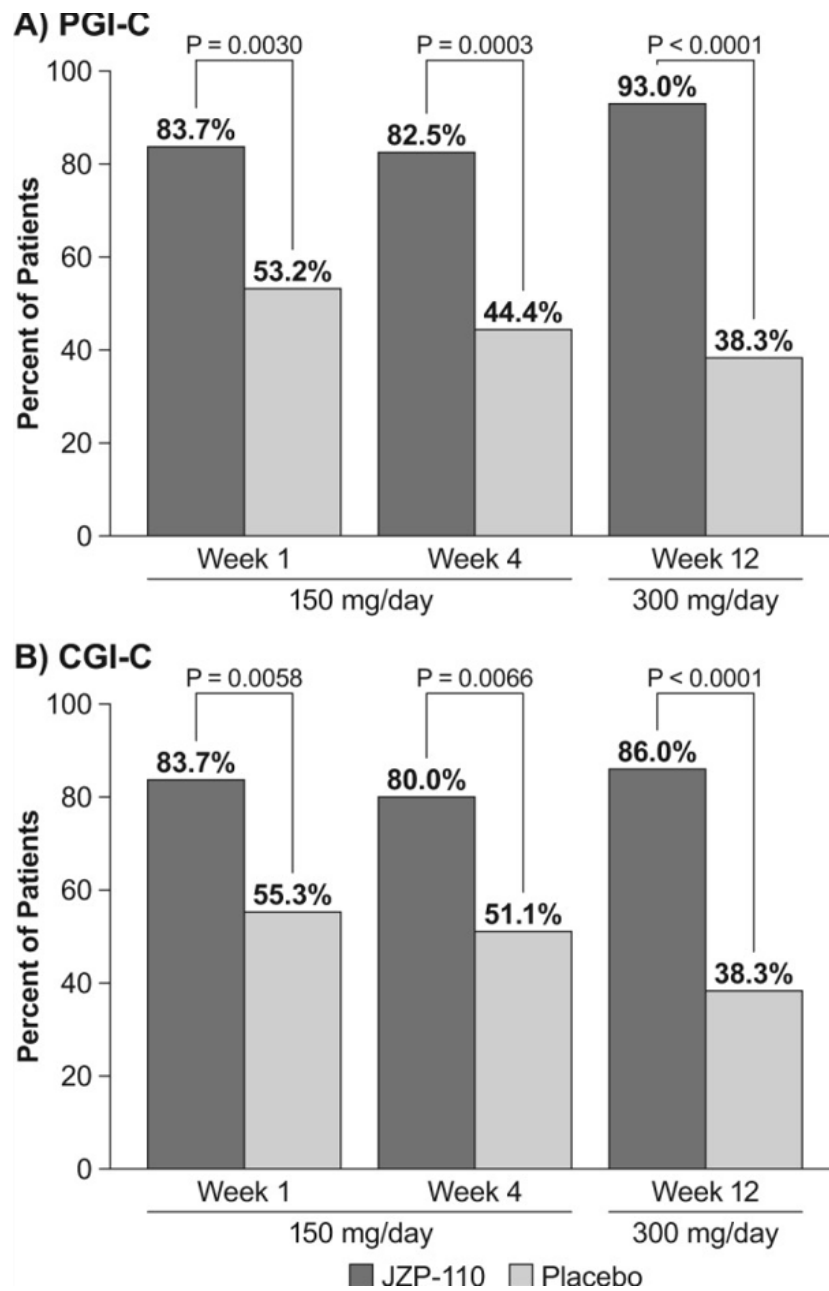


Figure 13 : Effet de PGI-C et CHI-C en fonction en du nombre de semaine (50)

Le clinicien ainsi que le patient font part de leur ressenti concernant la durée d'endormissement (y a-t-il eu des changements ? comment se sent le patient ?...)

Nous parlons de **PGI-C** (*Patient Global Impression of Change*) **lorsqu'il s'agit de changement éprouvé par le patient** ; l'expression **CGI-C** (*Clinical Global Impression of Change*) **indique le changement attesté par le clinicien.**

L'analyse indique que le patient et les cliniciens font ressortir l'efficacité du JZP-110, en effet ; au fil des semaines le taux de changement s'accroît. (50)

f) Effets indésirables

Sur les 44 patients ayant reçu une dose de JZP-110, 2 ont été touché par un évènement indésirable grave : **une cholécystite aiguë et une conversion désordonnée.**

Cependant, la moitié des sujets ont été affecté par des effets indésirables non graves comme :

- Des nausées et diarrhée ;
- Des infections des voies respiratoires supérieures
- Une nasopharyngite ;
- Des maux de têtes ; des insomnies et vertiges ;
- Des troubles psychiatriques comme de l'anxiété. (48)

4) L'OXYBATE DE SODIUM (XYREM®)

En agissant sur le **système nerveux central**, cette molécule atténue la **somnolence diurne** ainsi que le risque de survenu de **cataplexie** associée si celle-ci est administrée par voie orale. Elle va moduler le rythme du sommeil afin de réduire la survenue d'un sommeil fragmenté car celui-ci augmente la **durée du sommeil lent**. Celui-ci permet par conséquent d'atténuer les hallucinations hypnagogiques ou alors la paralysie du sommeil par exemple. (6)

Son mécanisme d'action n'est pas encore connu. Cependant, il a été démontré que l'oxybate de sodium encourage **la survenue d'ondes lentes (delta)**. En effet, celui-ci stimule les récepteurs **GABA-B**, qui à leur tour vont exciter les neurones **Gabaergiques, noradrénergiques ainsi que dopaminergiques**. (6)

Ce médicament est **contre-indiqué en association avec les barbituriques** (par exemple, le phénobarbital qui est un anticonvulsivant appartient à cette classe moléculaire), ainsi qu'avec les **morphiniques** car il y a une augmentation du risque de dépression respiratoire. (54)

Concernant les effets indésirables, nous remarquons que cette molécule touche le système dermatologique entraînant des éruptions cutanées ; mais aussi des asthénies avec des chutes ; le métabolisme n'est pas épargné (anorexie...) ... (54)

5) LE METHYLPHENIDATE (RITALINE®)

Cette molécule inscrite à la liste des stupéfiants a une double indication :

- TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) de l'enfant et également de l'adulte ;
- **En seconde intention chez les sujets atteints de narcolepsie.**

Le méthylphénidate empêche la **recapture pré-synaptique de deux neurotransmetteurs** : la dopamine ainsi que la noradrénaline. La **concentration extracellulaire** de ces 2 catécholamines augmente, cela provoque la stimulation du système nerveux central et favorise l'état d'éveil de l'organisme.

Malgré sa structure similaire aux amphétamines, celui-ci se différencie car il ne provoque pas la libération de très grosses quantités de neurotransmetteurs comme le fait les amphétamines. (55)

Son utilisation en seconde intention est justifiée par le fait du fort **risque de dépendance**. De plus, les effets indésirables concernant l'hypertension artérielle ou encore les arythmies ainsi que les symptômes psychotiques sont majorés. Cela est justifié par des tests comparatifs pharmacocinétiques des deux molécules : le **méthylphénidate a une demi-vie plus longue** au sein de l'organisme. (56)

6) LES AMPHETAMINES

Il s'agit d'un stupéfiant indiqué en **troisième intention** du fait du risque d'abus et de dépendances pouvant entraîner des **désordres psychiatriques, cardiovasculaires ainsi que psychologiques**. (57)

Cette molécule stimule le système nerveux central car elle **inhibe la recapture de la noradrénaline, de la dopamine**, la concentration extracellulaire de ses deux types de neurotransmetteurs est alors augmentée. (58)

Lorsque celle-ci est administrée à des **doses intenses**, elle provoque la libération de la **sérotonine**. (58) Ce neuromédiateur est à la tête de la gestion de diverses fonctions cérébrales comme : l'alternance des **cycles veille/sommeil**, la thermorégulation, les sentiments de faim ou au contraire de satiété...

A noter que certaines maladies tels que la dépression, l'anxiété... entraînent des répercussions sur les neurones sérotoninergiques.

Enfin, sur le plan physiologique, celle-ci provoque la contraction des muscles lisses, reforme le tonus des parois vasculaire, accroît le péristaltisme intestinal et enfin inhibe l'activité motrice de l'organisme.

7) LES ANTIDEPRESSEURS

Plusieurs antidépresseurs permettent de lutter contre la narcolepsie **avec CATAPLEXIE**. Nous pouvons par exemple citer la **clomipramine** (ANAFRANIL[®]), la **fluoxétine** (PROZAC[®]) ou encore la **venlafaxine** (EFFEXOR[®]). (6)

La clomipramine et la venlafaxine inhibent la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine. (59) (60)

La fluoxétine inhibe la recapture de la sérotonine. Ce neurotransmetteur est indispensable pour assurer la bonne régulation du rythme veille/sommeil. (61)

Les antidépresseurs sont majoritairement contre-indiqués s'ils sont prescrits en association avec d'autres médicaments de classe psychiatriques ou neurologiques ou alors si le sujet présente des antécédents allergiques à la molécule. (61)

8) RESUME

Drug	Targeted symptoms	Approval by FDA and EMA	Class of evidence for use in childhood
Modafinil	EDS	FDA, EMA	No clinical trial
Armodafinil	EDS	FDA	No clinical trial
Methylphenidate	EDS	FDA, EMA	No clinical trial
Sodium oxybate	EDS Cataplexy Disturbed nocturnal sleep	FDA, EMA	Class I evidence trial, approved in children with narcolepsy by FDA and EMA for the treatment of EDS and cataplexy [110] No clinical trial
Sodium oxybate once at night (combination of immediate release and long release)	EDS Cataplexy Disturbed nocturnal sleep	FDA	No clinical trial
Lower-sodium oxybate (calcium, magnesium, and sodium oxybate)	EDS Cataplexy Disturbed nocturnal sleep	FDA	Approved in children with narcolepsy by FDA for the treatment of EDS and cataplexy but no specific clinical trial
Pitolisant	EDS Cataplexy	EMA (for EDS and cataplexy), FDA (for EDS)	Class I evidence trial, approved in children with or without cataplexy by EMA [111]
Solriamfetol	EDS	FDA, EMA	Ongoing international clinical trial
D-Amphetamines	EDS	FDA	No clinical trial
SNRI (venlafaxine, duloxetine), SSRI (fluoxetine, citalopram), tricyclic antidepressants (clomipramine)	Cataplexy	Approved in rare EU countries Clomipramine approved in rare EU countries	No clinical trial

EDS: excessive daytime sleepiness; EMA: European Medicines Agency; EU: European; FDA: Food and Drug Administration; SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI: selective serotonin-reuptake inhibitors.

Figure 14 : Les différentes molécules utilisées pour traiter les symptômes de la narcolepsie (6)

PARTIE 2 : RECHERCHE IMPLIQUANT LA

PERSONNE HUMAINE ET INDUSTRIES

PHARMACEUTIQUES

Le code de la Santé Publique définit le médicament dans l'article L.5111-1. Il s'agit de : "toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique."

Le développement d'un potentiel futur médicament est un **processus complexe et très long**. En effet, il est tout d'abord primordiale d'effectuer une **phase d'étiologie** afin de comprendre au mieux la pathologie.

Ensuite, les chercheurs suivent 3 étapes, en général cela dure **dix ans** :

- **La phase de recherche des molécules (Drug Discovery)** : Tout d'abord, les scientifiques doivent caractériser la cible thérapeutique jouant un rôle actif dans la maladie. Ensuite, ils utilisent les chimiothèques afin d'effectuer des tests in silico dont l'objectif est d'identifier les molécules "**hits**". Pour finir, les scientifiques passent dans une "phase d'optimisation", ils modifient l'architecture des molécules afin de rectifier leurs propriétés biologiques. Il y a alors identification des "**leads**", cette seconde étape permet d'accroître la probabilité de succès de trouver une molécule efficace.

- **La phase de test avec les études pré-cliniques** (d'une durée d'un à deux ans), sur les ordinateurs et les animaux afin d'évaluer la toxicité à l'aide des données pharmacocinétiques.

- Enfin la **phase de développement** avec les études cliniques appelées études « **pivots** ». *Nous verrons dans une autre parties les différentes phases d'un essai clinique.*

Par la suite, le dossier constitué des données historiquement enregistrées au cours de ces étapes est transféré à l'ANSM au vu d'obtenir l'AMM. L'agence évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. (62)

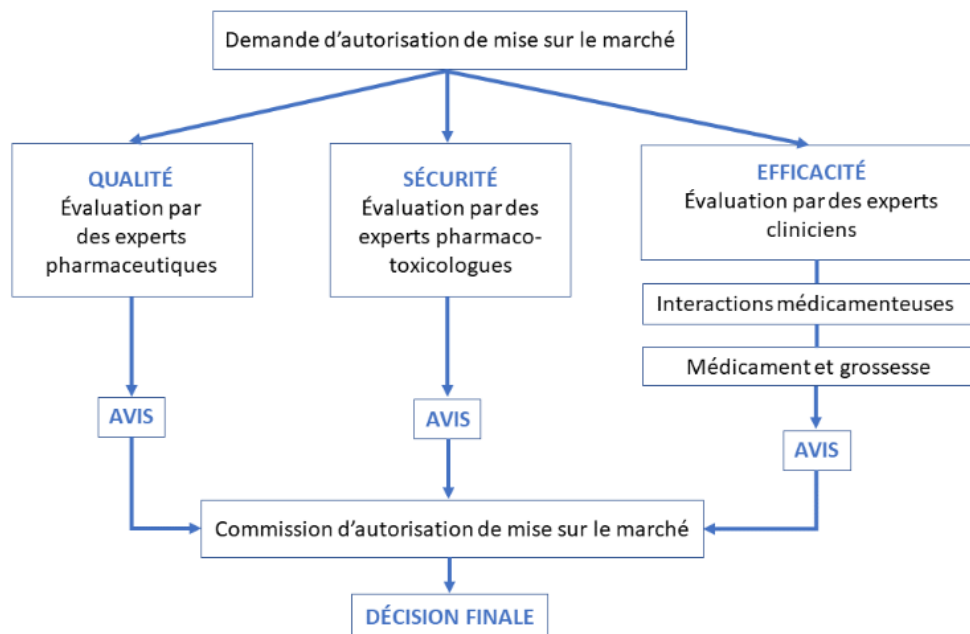


Figure 15 : Evaluation du candidat médicament par l'ANSM (62)

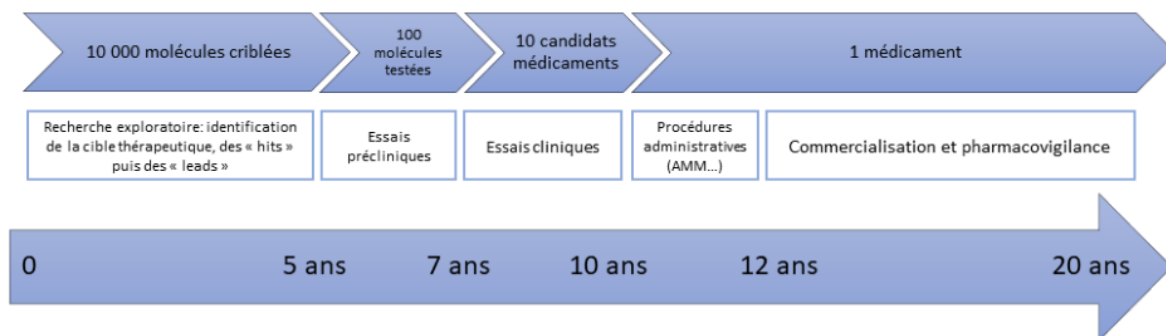


Figure 16 : les différentes étapes de développement d'un médicament (62)

D'après l'Inserm, « La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Les essais cliniques permettent par conséquent **d'évaluer l'efficacité ainsi que la tolérance** du traitement. (63) Nous savons que les principaux objectifs sont alors de vérifier les données **pharmacocinétiques, pharmacodynamiques** ainsi que **thérapeutiques**.

I) REGLEMENTATION

A) LE REGLEMENT EUROPEEN

Le règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques remplace depuis le 31 janvier 2022 la directive européenne (2001/20/CE).

Cette mise à jour consiste en la **création du portail CTIS (Clinical Trial Information System)** ayant pour objectif de centraliser les demandes et les autorisations d'essais cliniques des 27 membres de l'Union Européenne. A noter que l'Islande, Liechtenstein ainsi que la Norvège ont également accès à ce nouveau portail qui remplace l'Eudra-CT.

Cette transition devra être complète au **31 janvier 2025**. (64)

Ce règlement exige une **demande d'autorisation pour la mise en place de l'essai clinique**. Cette demande est évaluée et octroyée par **deux organismes** d'autorité compétente :

- **L'ANSM** remplace l'AFSSAPS depuis 2012 et autorise ou au contraire refuse une demande si la sécurité sanitaire des patients n'est pas suffisamment encadrée ;
- Le **CPP**, comité de protection des personnes

Enfin, ce règlement a pour but **d'harmoniser la réalisation des recherches cliniques** au sein de l'Union Européenne en :

- **Assurant la protection des personnes**, pour cela le **consentement des patients** ainsi que **l'avis du CPP** sont indispensables. La loi **Huriet-Suréclat** rédigée en 1988 dénonce cet aspect de protection des sujets se prêtant à des recherches biomédicales ;
- Prouvant que les médicaments répondent aux **BPF** et que les essais cliniques sont réalisés en mettant en œuvre les **BPC** ;
- Fixant les **mêmes procédures** ainsi qu'un timing similaire entre **le début et la fin** de l'étude entre tous les **Etats membres** ;

- Créant une **base de données européennes** qui regroupe les données obtenues au cours des essais cliniques qu'elles soient positives ou négatives (EIG par exemple). Ces bases sont essentielles car elles permettent d'avertir tous les **Etats membres en un temps record**. (64)

B) CADRE INTERNATIONAL

Chaque pays possède son **propre règlement** concernant les essais cliniques. Cependant, pour les essais cliniques touchant à l'être humain, la nécessité d'aborder **l'éthique** est primordiale.

Les valeurs morales ainsi que les codes éthiques sont **similaires à l'international**.

1) CODE DE NUREMBERG

Le code de Nuremberg a été rédigé en **1947**, suite au procès de médecins appartenant au régime nazi ayant effectué des expérimentations sur des êtres humains sans leur consentement.

Il reflète alors le principe « **d'autonomie de la personne** ». Cela signifie que la signature d'un **consentement de manière libre et éclairé** par les patients est indispensable pour commencer un essai clinique.

Ces **dix principes d'autonomie** de la personne sont les suivants :

- « Le **consentement volontaire** du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la **capacité légale de consentir** ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un **libre pouvoir de choix**, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une **connaissance et une compréhension suffisantes** de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une **décision éclairée**. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : **la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens** par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience.

- L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour l'humanité **impossibles à obtenir par d'autres moyens** ; elle doit être pratiquée avec une méthode définie, et être imposée par la nécessité.
- Les fondements de l'expérience doivent résider dans les **résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux**, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions à l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
- L'expérience doit être pratiquée de façon à **éviter toute souffrance et tout dommage physique ou mental**, non nécessaires.
- L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera **la mort ou l'invalidité du sujet**, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
- Les risques encourus ne devront **jamais excéder la valeur positive pour l'humanité** du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
- On doit faire en sorte **d'écarter du sujet qui sert à l'expérience toute éventualité**, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
- Les expériences ne doivent être pratiquées que par des **personnes qualifiées**. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent, ou qui y participent.
- Le sujet doit être libre de faire **interrompre l'expérience**, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
- Le scientifique chargé de l'expérience doit être **prêt à interrompre à tout moment**, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet ». (65)

2) DECLARATION D'HELSINKI

La Déclaration d'Helsinki a été adoptée par l'**Association Médicale Mondiale en 1964**. Elle insiste sur les **principes éthiques** que le corps médical doit suivre concernant les sujets se prêtant à la recherche médicale : « l'intérêt de la science ne doit jamais prévaloir le bien-être du sujet ». De plus, elle affirme que les patients sont **libres de leurs droits**, c'est-à-dire qu'ils peuvent **se retirer à tout moment** de l'étude sans craintes ni préjudices.

Avant la signature du consentement, le médecin explique et s'assure que le patient a parfaitement **compris l'enchaînement de l'étude**, en particulier concernant les bénéfices ainsi que les contraintes auxquels il va être exposé. Les sujets qui n'ont **pas la capacité de signer le consentement** de manière autonome, c'est-à-dire s'ils sont mineurs ou s'ils disposent d'un problème physique ou encore mental font appel à un **représentant légal**.

La déclaration rappelle que le principal objectif d'une recherche médicale est d'expérimenter des **méthodes d'amélioration** concernant le **diagnostic** en comprenant la physiopathologie, la **thérapeutique** ainsi que la **prévention**. Les scientifiques doivent sans cesse vérifier l'efficacité de ces méthodes car en sciences rien n'est acquis, il y a toujours des axes à améliorer. Nous retrouvons dans ce cas le principe de la **roue de DEMING**.

Enfin, elle annonce les **principes relatifs** à la recherche médicale :

- Le médecin doit promouvoir la santé, la dignité ainsi que l'intimité de la personne. Par conséquent, les études cliniques sont sous la **directive de scientifiques qualifiés** et c'est un **médecin** qui contrôle **l'évolution de la maladie** ;
- La recherche clinique doit s'appuyer sur des **connaissances scientifiques** considérables apportées par la littérature ou via d'autres sources comme l'expérimentation pré-clinique sur les animaux ;
- Il existe des précautions permettant la protection de l'environnement ainsi que le bien-être des animaux utilisés lors des essais pré-cliniques. Par conséquent, l'expérimentation animale doit respecter la règle des **3R** « **Replace, Reduce, Refine** » ;
- Cette déclaration stipule qu'aucun produit ne doit être administré à l'Homme avant d'avoir été évalué chez l'animal le cas échéant.

- Le protocole expérimental doit définir la **préparation ainsi que le mode des opérations de chaque phase expérimentale sur les patients** ; enfin, il est important que celui-ci mentionne les **incidences éthiques** de cette recherche (risques, contraintes et avantages). Le comité d'éthique (**CPP**) met en **examen le protocole pour adhésion**. Il est nécessaire que le CPP soit indépendant du promoteur et de l'investigateur afin de n'avoir aucune influence. De plus, comme énoncé précédemment, il doit prendre en compte la **légalisation et la réglementation de chaque pays** où s'effectuera la recherche clinique pour valider le protocole. Il est par conséquent indispensable d'avoir un **avis favorable du CPP ainsi qu'une autorisation de l'ANSM**.

- Une étude ne peut commencer uniquement si les risques sont **parfaitement évalués et mentionnés dans le protocole et qu'ils peuvent être contrôlés**. Il est primordial de retrouver au sein du protocole la balance bénéfique/risque. Par conséquent, l'étude débute seulement si les sujets ont des chances mêmes minimales d'obtenir de réels bénéfices concernant leur maladie.

- Enfin, les données enregistrées grâce à ces recherches sur l'être humain doivent être accessibles au public. On les retrouve dans une **banque de données**. Peu importe la nature des résultats obtenus (négatifs ou positifs), ils doivent être publiés. (66)

3) BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Les BPC sont définies par la ligne directrice ICH E6 (R3) et assurent la **protection des sujets participants à un essai clinique**, la **crédibilité des données** enregistrées ainsi que la **confidentialité des données personnels**. Ces règles sont énoncées dans l'article L.1121-3 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004. Tout comme la déclaration d'Helsinki, il s'agit **d'une norme mettant en avant la qualité éthique et scientifique** retrouvés tout au long du processus de l'essai clinique.

Le personnel médical et en particulier les promoteurs, les investigateurs doivent suivre ces BPC, dès lors qu'ils réalisent une **recherche biomédicale portant sur des recherches interventionnelles envers les médicaments à usage humain**.

Ces Bonnes Pratiques sont avérées à l'**international** et regroupent les exigences concernant le contrôle qualité de l'étude, le suivi, le déroulement de l'essai, ainsi que l'ensemble des résultats obtenus dans la base de données. **Elles ont pour objectif d'uniformiser les règles éthiques et scientifiques.**

Les **principes intrinsèques** aux BPC sont les suivants :

- Les essais cliniques doivent suivre les principes énoncés dans la **déclaration d'Helsinki**, c'est-à-dire que la balance bénéfices/risques doit être évaluée et que le patient doit faire preuve d'un consentement libre et éclairé ;
- Le protocole doit suffisamment être détaillé et les données recueillies doivent être enregistrées ;
- L'établissement dans lequel l'essai clinique va se dérouler doit être conforme aux exigences du protocole et doit avoir reçu un **avis favorable du comité d'examen de l'établissement (CEE)** et du **comité d'éthique indépendant (CEI)** ; (67) (68)

C) CADRE NATIONAL – LA FRANCE

1) LA LOI HURRIET-SERUSCLAT

Il s'agit de la première réglementation française qui a vu le jour en **1988** ; elle permet d'encadrer les essais cliniques et assure la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Elle donne naissance aux **CER** (Comités Ethique de Recherches) **ainsi qu'aux CCPPRB** (Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale), depuis 2004 appelés « **CPP** ». (69)

Nous retrouvons cette loi dans le code de **la santé publique**, elle regroupe le cadre législatif ainsi que réglementaire concernant la réalisation d'un essai clinique.

La partie parlant de cette loi est composée de **plusieurs chapitres** :

- **Le premier chapitre traite les principes généraux** : il donne la définition d'un essai clinique, des différents acteurs impliqués ; des différentes conditions pour la mise en place d'une étude ; et explique la différence entre un bénéfice direct et indirect ;

- **Le second chapitre concerne le consentement du patient** : il est recueilli suite aux renseignements délivrés par l'investigateur. Celui-ci doit détailler l'objectif de l'étude ainsi que son déroulement y compris les potentiels risques et bénéfices. Enfin, on retrouve un paragraphe sur la nécessité d'un tuteur si la personne est mineur ou est incapable de consentir.

- **Le troisième chapitre aborde les comités consultatifs de protection des personnes** : le ministre de la santé définit pour chaque région un type de comités permettant de protéger de façon éthique, sociale, psychologique et juridique les sujets au sein d'une étude. On retrouve également la description de la demande d'autorisation de la mise en place d'un essai.

- **Le quatrième chapitre compose les recherches sans bénéfice individuel direct** : un examen médical avant de commencer l'étude est nécessaire afin de s'assurer que le patient ne présente aucun facteur d'exclusion ; l'indemnité des sujets volontaires adultes participants à l'étude afin qu'ils obtiennent une compensation des contraintes. Il existe une période d'exclusion, au cours de laquelle le volontaire sain est interdit de participer à une autre recherche clinique.

- **Le cinquième chapitre examine les dispositions particulières à certaines recherches** : il explique que la mise en pratique du protocole ne peut être effectué uniquement dans les établissements ayant reçu une autorisation. De plus, il annonce les spécificités concernant l'utilisation à des fins thérapeutiques des OGM (Organismes Génétiquement Modifiés), des organes/tissus/cellules d'origines animales ou humaines.

- **Le sixième chapitre livre les dispositions pénales** : on retrouve des informations concernant la durée d'emprisonnement ainsi que le montant des amendes en cas de pratique sur un sujet n'ayant pas donné son consentement. (70)

2) LA LOI JARDE

Le décret de la mise en application de la loi Jardé a été voté en **novembre 2016**, suite à une modification de celle-ci en juin 2016 due au décès d'un volontaire sain. Celle-ci est inscrite dans le Code de la Santé Publique.

Cette nouvelle loi Jardé correspond à **une amélioration des spécificités** de la loi **Huriet-Sérusclat** ; en effet, nous ne parlons plus de « recherches biomédicales » mais de **RIPH**. Ce comité est essentiel afin d'autoriser la mise en place de l'essai clinique.

Nous pouvons par conséquent constater que cette loi a évolué en prenant en compte la totalité de la recherche impliquant **la personne** alors que la loi Huriet ne met en avant uniquement la recherche sur le médicament.

De plus, la loi Jardé a défini **trois catégories de recherches cliniques** en prenant en compte le **niveau de risque encouru par le sujet participant à l'étude**. Nous retrouvons :

- Les **recherches interventionnelles** qui ont un risque supérieur du fait qu'elles mettent en jeu une **intervention non habituelle sur le sujet** ;
- Les recherches ne comportant qu'un **risque minime ne portant pas sur le médicament** ;
- Les **recherches non interventionnelles**, ne comportant aucun risque car le sujet reçoit son **traitement habituel**. Il est à noter qu'avant la mise en place de la Loi Jardé, ce type de recherche n'étaient pas mentionnés au sein de la loi Huriet-Sérusclat.

De plus, le rôle des CPP a évolué : ils deviennent pluridisciplinaires et prennent par conséquent de plus en plus d'ampleur. La loi Jardé a créé une commission nationale afin d'assurer l'harmonisation du fonctionnement de ce type de comité. (71)

Enfin, depuis avril 2018, **deux arrêtés ont suggéré des modifications concernant la vigilance**. A l'heure actuelle, celle-ci associe deux paramètres :

- **La mise en place de « faits nouveaux » en plus de la notification d'événements indésirables graves inattendues**. Ils sont définis par « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit,

dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires ».

- Les recherches de catégorie de type deux sont désormais concernées par la vigilance. (72)

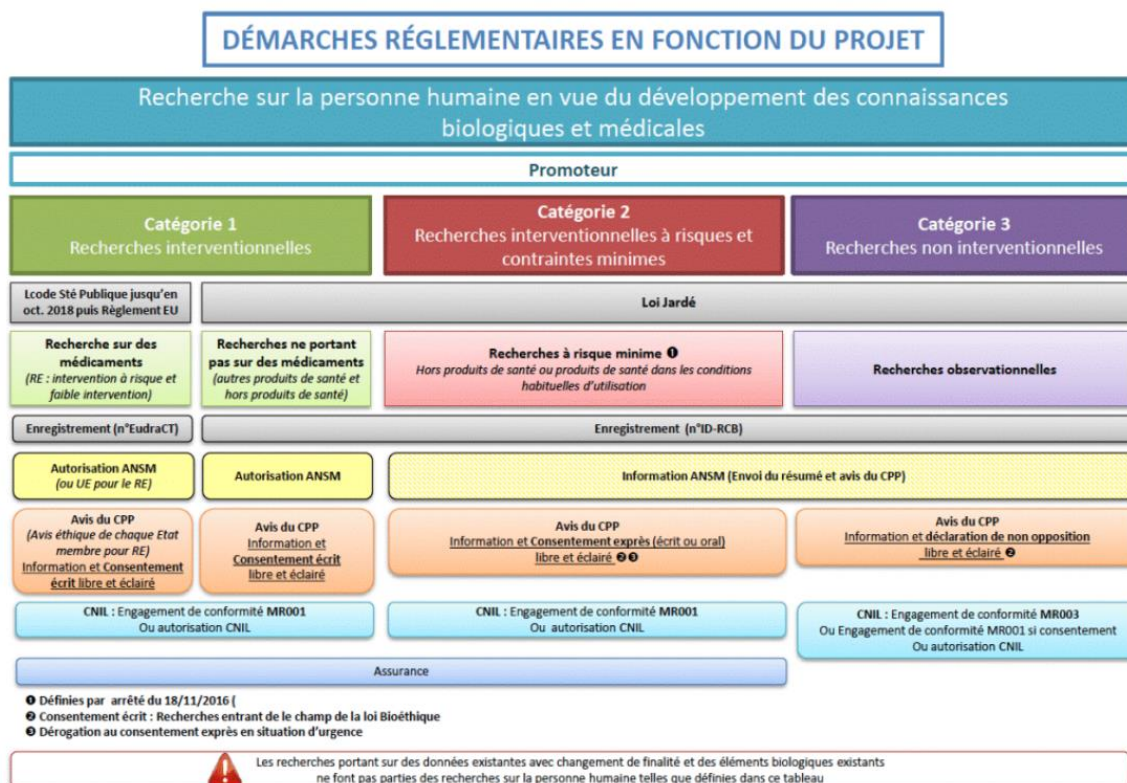


Figure 17 : La Vigilance à suivre concernant les recherches impliquant la personne humaine (72)

II) LES DIFFERENTS ACTEURS

A) PROMOTEUR

Le promoteur est une **personne physique ou morale** (laboratoires pharmaceutiques, association de soin de patient, médecin...) qui gère **l'organisation** (mise en place, suivi de l'étude...) ainsi que le **financement** de l'essai clinique. Par conséquent, ses décisions sont importantes car il est chargé :

- Du recrutement des autres membres constituant son équipe ;
- De sélectionner l'investigateur ;
- De demander à l'ANSM avant le dépôt du dossier de demande d'autorisation de la recherche un numéro d'enregistrement de l'essai clinique nommé « **numéro ID-RCB** ». Celui-ci permet d'identifier chaque recherche se déroulant en France ;
- De l'obtention de l'autorisation et de l'avis favorable permettant de commencer l'essai clinique ;
- De déclarer les potentiels effets indésirables rencontrés au cours de l'étude. (73)

B) INVESTIGATEUR

Ce professionnel de santé est **responsable de l'étude clinique sur un site donné**. Il dirige et surveille sa bonne réalisation. C'est obligatoirement un médecin s'il s'agit d'essais cliniques interventionnels de médicaments. Cependant, s'il s'agit d'un domaine particulier comme l'odontologie alors l'investigateur sera un chirurgien-dentiste accompagné d'un médecin.

La plupart du temps, le promoteur décide de faire déléguer ses tâches de recherches cliniques dans plusieurs centres, on parle alors d'**essais multicentriques**. Il est par conséquent essentiel de nommer un **investigateur coordonnateur présent sur chaque site**. (73)

C) LES AUTORITES COMPETENTES

On cite trois autorités compétentes :

- **L'ANSM** : elle a pour objectif d'assurer **un accès aux soins équitable** entre tous les patients afin que chacun puisse bénéficier de l'innovation. De plus, elle assure également la sécurité des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits biologiques, produits cosmétiques, produits de tatouages et autres produits de santé) tout au long de leur cycle de vie. Les promoteurs reçoivent l'autorisation de réaliser leurs essais cliniques interventionnels via cette agence. Il s'agit de l'autorité compétente concernant les essais cliniques en France ; **elle a le pouvoir de suspendre ou encore d'arrêter une recherche à n'importe quel moment.**

- **Le CPP** : cette structure a une vision éthique concernant les RIPH. Lors de la demande de mise en place d'une étude, le promoteur effectue un tirage aléatoire pour choisir ce comité indépendant. Rien qu'en France, il en existe **39 et sont agréés par le Ministère de la Santé pour une durée de six ans**. Les membres le constituant sont énoncés par le directeur général de l'Agence Régionale de Santé (ARS) de sa région. La répartition d'un tel comité est constituée de **14 individus** ; et est la suivante :
 - **Un collègue scientifique** : sujets avec qualification et au moins une expérience impliquant la recherche humaine, médecins, biostatisticien, épidémiologue, médecin généraliste, pharmacien hospitalier et infirmier.
 - **Un collègue société** : sujet qualifiée en matière d'éthique, psychologue, travailleur social, personnes ayant des compétences juridiques, représentants d'associations agréées.

- **La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)** : assure la non divulgation des informations personnelles concernant les patients collecter au cours d'un essai clinique. Celle-ci permet à l'investigateur de posséder des documents informatiques sur l'essai mais également sur les patients. (73)

D) LE TECHNICIEN D'ETUDE CLINIQUE

Il assure la saisie des données cliniques du patient au sein du CRF. C'est un support de données, de nos jours informatisé indispensable pour les analyses statistiques.

Le TEC est le « bras droit » de l'investigateur car il assure la gestion du projet en planifiant les différentes tâches à réaliser. (74)

E) AUTRES ACTEURS

Les acteurs du domaine de l'industrie pharmaceutique sont nombreux et également essentiels. En effet, ce domaine propose un large panel de choix car il compose **toutes les étapes nécessaires à la mise sur le marché et au post-AMM d'un médicament.**

En ce qui concerne, les essais cliniques, nous retrouvons le service de R&D, d'assurance qualité, de pharmacovigilance, de marketing...

III) PROCESSUS DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

Il existe huit étapes de la conception à la publication des résultats scientifiques de l'essai clinique :

- **La conception** : rédaction du protocole par le **promoteur** ainsi que par l'**investigateur** principal. Ils évaluent les ressources nécessaires et inscrivent le budget adéquat afin d'atteindre les objectifs qu'ils ont eux-mêmes fixés. Ils soumettent par la suite le protocole aux **instances officielles**.
- **Les autorisations** : le protocole reçoit une **autorisation de l'ANSM** et un **avis favorable par le CPP**.
- **Lancement de l'essai** : par la suite, le promoteur identifie et contacte les centres hospitaliers qu'il souhaite faire participer à l'essai.
- **Inclusion** : les médecins des centres hospitaliers optent pour les patients ayant les critères correspondants à ceux de l'essai.
- **Phase de traitement** : le protocole se met en route, les patients reçoivent leur première dose.
- **Phase de suivi** : par précaution, les patients sont suivis pendant une longue période même après leur phase de traitements. Cette étape varie selon les modalités des protocoles de chaque essai clinique.
- **Analyse** : via les TEC qui ont rempli le CRF en ligne, les biostatisticiens et les autres acteurs peuvent vérifier la qualité de l'étude via les événements indésirables classés de graves à inoffensifs.
- **Publication** : au sein d'une revue scientifique. (74)

LES ÉTAPES DE RÉALISATION D'UN ESSAI

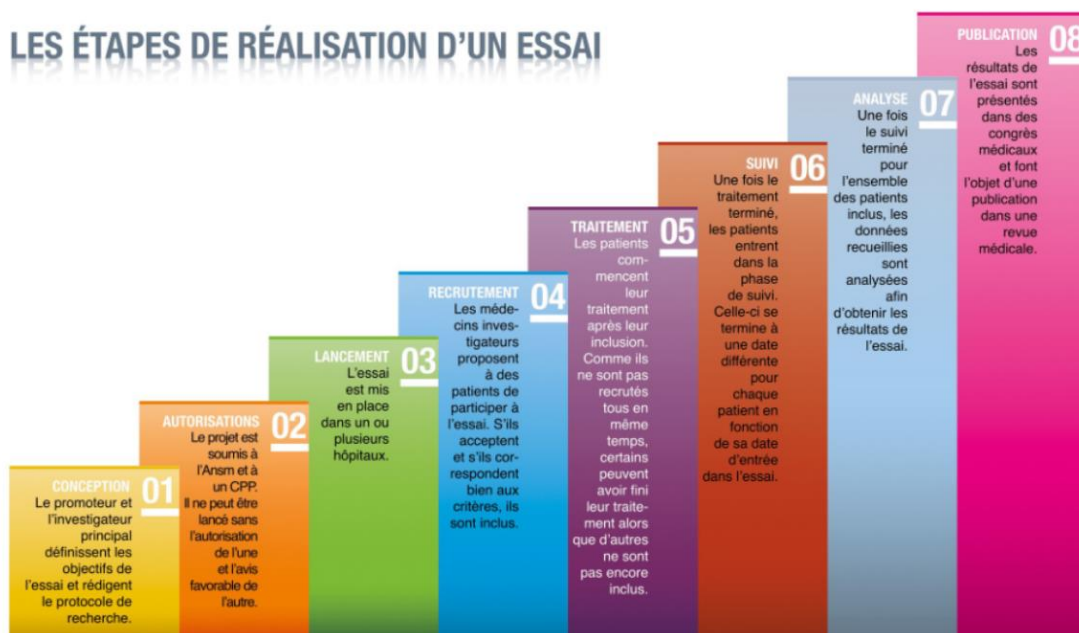


Figure 18 : De la conception à la publication des données d'un essai clinique (74)

IV) PROCEDURE D'AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE

Le promoteur dépose le dossier de **demande d'autorisation d'essai clinique dans chaque Etats membres concernés (EMc)** et en désigne un comme étant **rapporteur**.

Le **choix de l'Etat membre rapporteur (EMr)** doit être **visible** par tous les EMc via le portail de l'Union au maximum trois jours après le dépôt du dossier de demande.

Si l'un des EMc souhaitent devenir rapporteur alors il doit faire **sa demande auprès du promoteur**. De même si l'EMr ne souhaite pas le devenir. Le délai est de maximum six jours pour effectuer ces modifications de statuts après la date de dépôt de dossier de la demande.

Chaque EMc par la demande d'autorisation d'un essai clinique effectue dans son centre des **examens scientifiques** via l'AFSSAPS mais également **éthiques** via le CPP.

Ensuite, l'EMr doit effectuer les examens scientifiques et éthiques de son territoire avec un délai maximum de dix jours pour valider cette demande. Il doit **tenir informer le promoteur si le protocole de l'essai clinique est conforme au règlement appliqué au sein de son terroir et si le dossier est complet via le portail de l'Union**.

Si les EMc suggèrent que le dossier est incomplet ou que le protocole n'est pas en adéquation envers le règlement, alors l'EMr doit en tenir informé le promoteur pour que celui-ci le modifie ; il a un délai de 10 jours pour effectuer ses modifications. Ensuite, l'EMr effectue une autre vérification pour s'assurer que la demande satisfait dorénavant le règlement, il doit le faire savoir au promoteur dans un délai de cinq jours. (75) (96)

A) LE RAPPORT D'EVALUATION DE L'EMR

L'EMr doit vérifier si le protocole de l'essai clinique est conforme aux normes en vigueur, il doit par la suite rédiger un **rapport d'évaluation** :

- L'essai clinique concorde avec la description rédigée par le promoteur ;
- Il doit être conforme sur le plan thérapeutique : mise en avant des caractéristiques de la molécule expérimentale, cohortes représentatives de la population à traiter...

- Les risques ainsi que les inconvénients doivent être énumérés.

La conclusion de ce rapport d'évaluation comporte l'une des mentions suivantes :

- « La conduite de l'essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement » ;
- « La conduite de l'essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement sous réserve du respect des conditions spécifiques explicitement citées dans la conclusion » ;
- « La conduite de l'essai clinique n'est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement ».

Celui-ci est transmis au promoteur ainsi qu'aux autres EMc avec un délai de 45 jours après la date de validation de l'essai clinique. (75)

1) SECONDE PARTIE DU RAPPORT D'EVALUATION

Ultérieurement, chaque EMc évaluent le dossier de demande d'autorisation de mise en place d'un essai clinique en fonction des **exigences de leur territoire**. Pour cela, ils prennent en compte :

- « La conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé » ;
- « La conformité des modalités de rétribution ou d'indemnisation des participants et des investigateurs » ;
- « La conformité des modalités de recrutement des participants » ;
- « Les conformités avec toutes les notions déjà énoncées ».

Les EMc ont 45 jours pour soumettre leur évaluation territoriale constituant la seconde partie du rapport d'évaluation au promoteur. (75)

V) LES DIFFERENTES PHASES D'UN ESSAI CLINIQUE

Le déroulement d'un essai clinique se fait en **quatre phases** : (62) (76) (77)

- **Phase I** : celle-ci permet d'évaluer la **tolérance** de la nouvelle molécule au cours de la première administration à l'Homme pendant plusieurs mois. Cette étape est réalisée sur un **nombre restreint de sujet SAINS** volontaires (en général 20 à 100 sujets), qui peuvent être indemnisés. L'évaluation de la tolérance est réalisée via les tests **pharmacocinétiques** indiquant le devenir de la molécule dans l'organisme. Cette phase est indispensable car elle permet de déterminer **la posologie ainsi que la fréquence d'administration** pour les prochaines phases.
- **Phase II** : L'efficacité de la molécule expérimentale est démontrée et nous pouvons définir la **dose optimale**. Cette phase ne se déroule uniquement sur des sujets **MALADES** (soit une petite cohorte de 40 à 80 patients en moyenne). Elle se déroule également en 2 étapes : tout d'abord, les scientifiques évaluent l'efficacité thérapeutique (phase IIA), ensuite ils déterminent la dose optimale générant le moins d'effets indésirables (phase IIB). Cette étape s'étend de quelques mois à environ 2 ans.
- **Phase III** : il s'agit de la plus longue (dure en général de quatre à cinq ans). En effet, le candidat médicament est administré à une plus grande cohorte pouvant aller jusqu'à quelques milliers de malade. L'objectif est d'effectuer **l'analyse du ratio bénéfice - risque en comparant l'efficacité ainsi que les effets indésirables** que provoquent la molécule d'intérêt par rapport au placebo. Pour cela, les essais sont souvent multicentriques, c'est-à-dire qu'ils se déroulent dans plusieurs centres. La **randomisation en double aveugle** est à privilégier car ni le personnel médical ni le patient est au courant du traitement thérapeutique administré. C'est également le moment où le **dossier de demande d'AMM** est déposé par le promoteur auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ou de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en fonction des résultats obtenus.
- **Phase IV** : Après la commercialisation du médicament, il est essentiel d'assurer son suivi, on parle de **Pharmacovigilance**. Le **post-AMM** permet d'identifier tout effet

indésirable grave ou inattendu survenant APRES l'étude clinique. En effet, lors d'un essai clinique le cadre d'administration n'est pas similaire à celui de la vie courante. Nous pouvons alors faire face à des évènements inattendus car le médicament est accessible à tout patients et une contre-indication ou un effet indésirable peut échapper aux laboratoires pharmaceutiques.

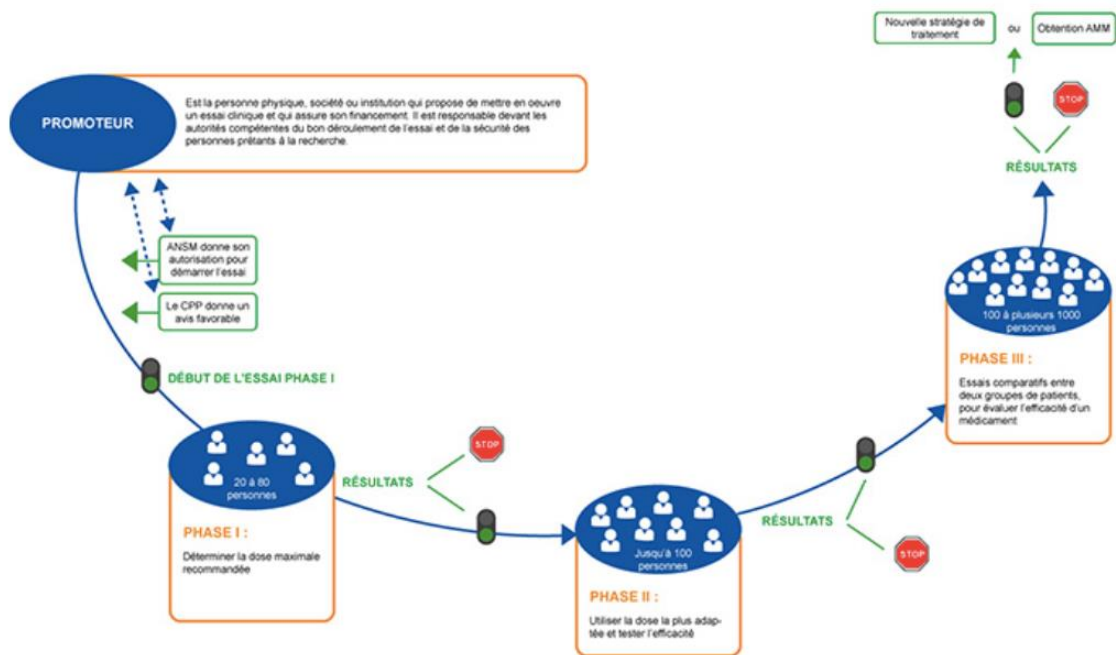


Figure 19 : Les 4 phases d'un essai clinique (78)

VI) LES ESSAIS CLINIQUES ANTÉRIEURS

Afin de soulager les patients plusieurs **essais cliniques** sont en cours malgré la **faible prévalence de cette maladie**.

Les industries pharmaceutiques mettent en place divers essais cliniques afin d'atténuer les symptômes des patients narcoleptiques.

A) L'ARMODAFINIL (NUVIGIL®)

L'armodafinil ou sous nom d'étude clinique **CEP-10953** provient du modafinil qui constitue un mélange racémique, c'est-à-dire que la molécule contient des proportions égales d'énantiomères R et S.

A noter que l'énantiomère **R** représentant l'armodafinil est plus efficace que le S.

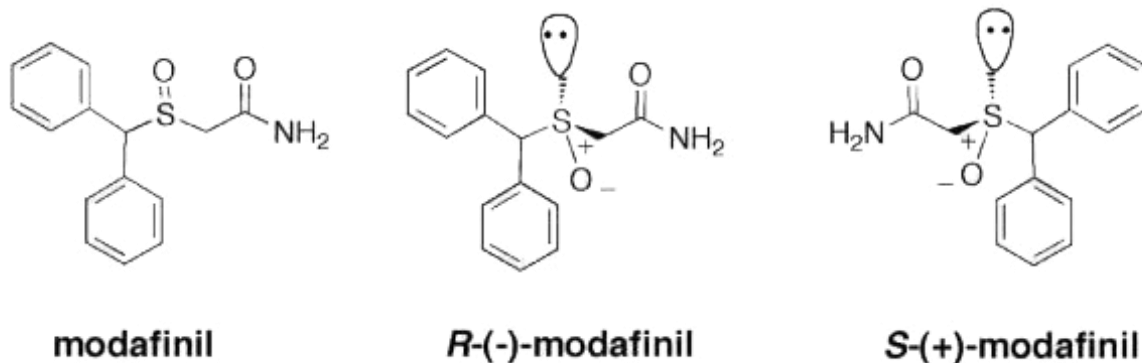


Figure 20 : Mélange racémique du modafinil (79)

C'est en **2007** que les USA certifient l'efficacité du médicament Nuvigil® uniquement pour les patients adultes narcoleptiques. La FDA (Food and Drug Administration) reconnaît par conséquent cette nouvelle molécule. (80)

1) LES PRINCIPALES INDICATIONS

L'étude clinique permettant de définir les principales indications de l'armodafinil indique que celle-ci peut être prescrite en cas de :

- SDE en association avec le syndrome d'apnée ou d'hypopnée obstructive ;
- **Narcolepsie** ;
- Troubles du sommeil lié au travail (SWSD), c'est-à-dire, liés aux horaires de travail. En effet, le cycle circadien se voit bousculé en cas de travail de nuit par exemple.

Il est important de préciser que cette molécule n'a pas été étudiée en pédiatrie, et c'est pour cette raison qu'elle est uniquement indiquée pour les patients adultes (≥ 18 ans). (81)

2) LA PERSPECTIVE PHARMACOLOGIQUE DE L'ARMODAFINIL

a) Classification

L'armonafinil appartient à la famille des molécules **non narcotiques** et ainsi à **l'annexe IV des psychotropes** d'après l'ANSM. (82)

Pour rappel, une molécule psychotrope modifie l'activité cérébrale via l'intermédiaire de neurotransmetteurs. La plupart du temps, ils sont indiqués pour atténuer :

- Les troubles psychotiques comme la schizophrénie ;
- Les troubles thymiques comme la bipolarité ou encore la dépression ;
- Et les troubles anxieux.

Il existe 4 grandes familles de psychotropes :

- **Les psycholeptiques**, qui ont un effet sédatif car ils ralentissent l'activité cérébrale. Au sein de cette catégorie, il existe 3 sous-familles de classe thérapeutique :
 - Les neuroleptiques : sédatifs, polyvalents, désinhibiteurs
 - Les anxiolytiques : benzodiazépines et non benzodiazépines ;
 - Et les hypnotiques : barbituriques et benzodiazépines apparentées.
- **Les psychoanaleptiques**, eux au contraire stimulent l'activité cérébrale. Nous retrouvons 2 catégories :
 - Les antidépresseurs, parmi eux se trouvent les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMOA), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline ou alors les inhibiteurs de ces deux neuromédiateurs.
 - Et les psychotoniques (aussi appelés les amphétamines).
- **Les psychodysleptiques**, sont très recherchés par les toxicomanes car provoquent des hallucinations ;
- **Et les thymorégulateurs.** (83)

La convention de 1971 démontre l'importance qu'apporte l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) envers le contrôle des psychotropes effectués par l'ANSM.

Afin qu'une substance soit classée dans l'un des **4 tableaux des psychotropes** (ci-dessous), l'ANSM **évalue l'activité qu'exerce la molécule sur le SNC ainsi que sa dépendance** car cela peut entraîner des abus et par conséquent divers effets nocifs. Les 4 tableaux sont les suivants :

- **Tableau I** : substances pouvant provoquer une forte dépendance entraînant « d'important » abus ; ce qui entraînent un risque « grave » pour la santé publique avec une « faible » valeur ajoutée thérapeutique ;
- **Tableau II** : substances pouvant entraîner un risque d'abus « sérieux » pour la santé publique avec une valeur ajoutée thérapeutique « faible à moyenne » ;
- **Tableau III** : de même, les substances peuvent entraîner un risque d'abus « sérieux » pour la santé publique mais cette fois-ci, elles possèdent une valeur thérapeutique « moyenne à grande » ;
- **Tableau IV** : le risque de dépendance pour la santé publique est considéré comme « faible », cependant la valeur thérapeutique ajoutée est « faible à grande ».

Pour finir, **l'OMS et le système national d'évaluation de la pharmacodépendance** transfèrent les données aux **CEIP** qui ont pour mission d'évaluer les données de pharmacodépendance au cours des réunions en Comité Technique.

Cette opération permet de décider si ces molécules seront traitées en CNSP. (84)

Enfin, la CNSP donne à son tour son avis au Directeur Général de l'ANSM.

b) Similitude aux amines sympathomimétiques ?

Son profil pharmacodynamique diverge de celui des **amines sympathomimétiques** (adrénaline, noradrénaline, dopamine...) qui stimulent le SNC. C'est-dire que les récepteurs de ces amines ne seront pas touchés par notre molécule d'intérêt. (81)

Enfin, les enzymes comme la **phosphodiesterase VI** (PDE VI) ne sont également pas impliquées dans son métabolisme à la différence des amines sympathomimétiques.

c) La phosphodiesterase VI

La PDE VI a pour mission **d'hydrolyser l'AMPC et le GMPc**. Il s'agit d'une protéine située sur la membrane des photorécepteurs nécessaire à la **transduction du signal** aux cônes et aux bâtonnets présents dans la rétine. Lorsque la phosphodiesterase reçoit un fuseau de lumière, les taux de **GMPc diminuent** rapidement provoquant l'hyperpolarisation via la fermeture des canaux ioniques dépendants.

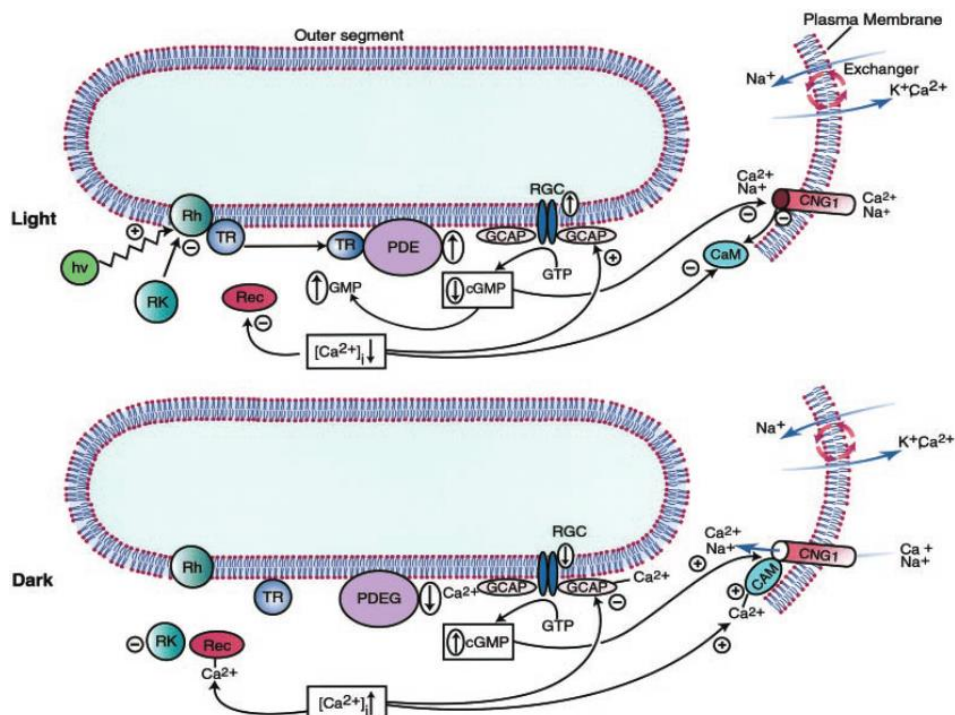


Figure 21 : La lumière perçue par les photorécepteurs et le rôle de la PDE VI (85)

Les protéines présentes sur la membrane rétinienne vont **capturer la lumière** (hv). Celle-ci active la **rhodopsine** (Rh) et la **transducine** (TR), qui à leur tour vont stimuler la **PDE VI** responsable du passage du GPMc en GMP via hydrolyse. La membrane plasmique n'aura par conséquent **plus assez d'énergie pour ouvrir les canaux CNG et CNG1**, le calcium ainsi que le sodium ne pourront plus sortir de cette zone rétinienne, ce qui conduit à une **hyperpolarisation**. Cela est induit par la protéine **CAM** (calmoduline) qui **décompose le canal CNG1**, par conséquent le GMPc doit redoubler d'effort afin de l'ouvrir. Le fait que le canal CNG1 soit fermé provoque un afflux de calcium via l'échangeur de cations provoquant par conséquent une diminution de la **concentration de calcium intracellulaire**.

Les **Guanylyl Cyclases Rétiniennes** (RCG) sont stimulées pour produire du **GMPc** intracellulaire afin de **revenir à l'équilibre**. Le fait d'avoir une diminution des concentrations intracellulaires de calcium **empêche l'activation de la récupine (REC)** et par conséquent **inhibe la rhodopsine kinase (RK)** ayant pour mission d'inhiber la rhodopsine en la phosphorylant.

A l'inverse, dans l'obscurité, la TR et la PDE sont inactives entraînant un agrégat de GMPc intracellulaire car la GCAP n'est plus stimulée. Cette accumulation favorise l'ouverture du CNG1 et donc une dépolarisation des photorécepteurs via l'entrée en intracellulaire du calcium et du sodium. Le calcium se lie au GCAP inhibant à leur tour la RGC. La CAM se lie également aux CNG1 ce qui stimule le GMPc à maintenir le canal ouvert. Le calcium stimule également le REC qui lui, inhibe la RK, par conséquent la rhodopsine est active. (85)

d) Liaisons aux transporteurs

Enfin, l'armodafinil se lie aux **transporteurs dopaminergiques** empêchant alors la recapture de ce neurotransmetteur. La concentration extracellulaire de dopamine augmente et le sujet est maintenu éveillé. (81)

Pour information, le modafinil approuvé par l'EMA, n'agit pas comme agoniste direct ou indirect de l' α 1-adrénérique, cela signifie que tout comme les transporteurs dopaminergiques il se lie aux transporteurs de la noradrénaline et inhibent sa recapture. (86)

e) Etude pré-clinique

Afin de réaliser l'étude pré-clinique, les chercheurs ont exposé des rongeurs à la lumière pendant environ 5 heures et leur ont administré par la suite par **voie intraveineuse de l'armodafinil 30 ou 100mg/kg.**

Ils ont ultérieurement remarqué un accroissement de **l'expression FOS**, marqueur de l'activation des neurones. Ceci présume un bon présage pour la suite de l'étude.

De plus, les chercheurs ont constaté une majoration du temps d'éveil d'au minimum 2 heures quand les rats sont sous armodafinil 100mg/kg. (87)

3) LES CRITERES D'EXCLUSIONS DE L'ESSAI CLINIQUE

Afin de participer à un essai clinique, le patient doit y être **éligible**. Dans le cas du protocole de l'armodafinil, celui-ci a la possibilité d'y participer s'il **s'endort en moins de 6 minutes.**

Les **critères d'exclusions** au protocole sont les suivants :

- Les patients présentent des **troubles psychiatriques autre que la narcolepsie** ou des **troubles non contrôlés** pouvant entraîner une **SDE** comme une SAOS ou un SWSD ;
- L'**échelle CGI-S des patients doit être d'au minimum 4**, cela insinue que celui-ci est modérément malade. Pour rappel, cette échelle est représentée en 7 points et elle évalue la gravité d'une maladie : un score de 1 signifie que l'individu est en bonne santé contrairement à un score de 7 où le patient est gravement malade ;
- Ils consomment **plus de 600mg/jour de caféine** ;
- Prises de **traitements symptomatiques** actuels contre l'endormissement ;
- **Crise cataplexique déclenchée** malgré la prise du traitement sur le long terme. (88)

4) PROFIL PHARMACOCINETIQUE

a) Rappel sur la pharmacocinétique

La pharmacocinétique décrit le **processus physiologique que l'organisme exerce sur un médicament**. Elle est scindée en **4 étapes, appelées ADME** :

- **L'absorption** : un médicament est absorbé par l'organisme lorsque celui-ci passe dans la circulation sanguine suite à son administration. L'absorption d'une molécule varie en fonction de ses propriétés physico-chimiques, de sa formulation galénique (comprimé, gélule, comprimé effervescent...) ainsi qu'en fonction de sa voie d'administration. Les médicaments administrés par voie orale ou sublinguale ont la nécessité de franchir plusieurs barrières : la première étant la muqueuse buccale, c'est ce qu'on appelle la « **résorption** » et la seconde barrière est le **premier passage hépatique**. Le chemin est long et complexe avant d'atteindre le compartiment systémique. Cependant, les médicaments administrés par voie intraveineuse s'abstiennent de tous ses obstacles et atteignent directement le compartiment central. Pour finir, nous pouvons aborder la notion de « **Biodisponibilité** » car il s'agit de la quantité de **principe actif ayant atteint la circulation sanguine générale** ; de plus ce paramètre donne l'information de la **vitesse** à laquelle il l'atteint.

- **La distribution** : une fois que les médicaments sont arrivés dans le compartiment central, ils se **lient aux protéines plasmatiques** afin que celles-ci les transportent dans les tissus pour exécuter leurs actions pharmacologiques.

- **Le métabolisme** : la **première étape** consiste en la « **conversion métabolique** » via des réactions d'oxydations, d'hydrolyses ou encore des réductions. Le problème est que la plupart du temps les médicaments deviennent encore plus **toxiques**. C'est pour cela qu'une **seconde phase** s'ajoute, il s'agit de la « **conjugaison** » permettant aux molécules toxiques de devenir **inactives**. Ces deux étapes se réalisent au niveau hépatique, résidence majoritaire de nombreuses enzymes comme les cytochromes ayant un rôle primordial dans le métabolisme. C'est pour cela qu'une **vigilance accrue** est nécessaire afin d'éviter toutes **interactions médicamenteuses** dû à l'inhibition ou à la stimulation d'une de ses enzymes. Le métabolisme a pour objectif de favoriser

l'élimination des médicaments afin d'éviter une intoxication, cependant pour y parvenir la molécule doit être hydrosoluble afin de pouvoir franchir les différentes membranes.

- **L'élimination** : Celle-ci se fait principalement par **voie urinaire**. La **clairance** est une mesure indiquant le volume sanguin épurée de toutes substances toxiques par unité de temps. Elle s'exprime en débit ml/min. (89)

b) La pharmacocinétique de l'armodafinil (ou Nuvigil®)

Comme dit précédemment, l'énantiomère **R du modafinil se trouve plus efficace** que son énantiomère S. Cela a été prouvée au cours d'une étude clinique pharmacocinétique :

- Le R-modafinil s'est retrouvé rapidement absorbé et distribué dans la majorité des tissus ;
- Son élimination est 3 fois plus lente, en effet, celui-ci rallonge la demi-vie de 10 à 15h ;

Cela est tout en son avantage car l'observance des patients accroit. En effet, la prise du traitement peut par conséquent être espacée, cela permet d'éviter les confusions ou les oublies.

Il faut attendre 6,5 heures après l'administration de l'armodafinil 150mg pour que celui-ci atteigne la concentration plasmatique maximale qui est de **2,99µg/ml**. De plus, l'énantiomère R est à l'origine d'une **réelle efficacité** car l'aire moyenne sous la courbe après 14 heures d'administration est de 29,9µg/h/ml.

Si nous comparons la concentration plasmatique de la molécule avec une posologie différente, nous observons une **augmentation considérable** de cette concentration. En effet, une administration unique ou multiple du R-modafinil 250mg entraîne une concentration plasmatique maximale de **5,9 et de 9,2µg/ml**. Enfin, le temps nécessaire à attendre afin d'atteindre cette Cmax est de **1,5 et 2 heures**.

La pharmacocinétique de cette molécule est alors **linéaire** car la concentration plasmatique est proportionnelle à la posologie administrée.

L'analyse de la **biodisponibilité absolue n'est pas possible** car l'armodafinil étant **insoluble**, son **administration intraveineuse ne peut pas être réalisée**, c'est pour cela que celui-ci est **administré par voie orale (per os)**.

Pour rappel, la formule de la biodisponibilité absolue est la suivante :

$$BD\ absolue = \frac{AUC\ (per\ os)}{AUC\ IV}$$

avec BD absolue = Biodisponibilité absolue et AUC = Aire sous la courbe (89)

Enfin, le **métabolisme hépatique** permet de favoriser l'élimination de l'armodafinil. Lors de l'étude clinique il a été révélé qu'une **semaine et demie après la première administration** (soit 11 jours après), le modafinil a été retrouvé à **80% dans les urines** (avec une clairance de 33mL/min) et **1% dans les fèces**.

Le processus métabolique d'élimination est le suivant :

- **Désamidation hydrolytique ;**
- **S-oxydation et hydroxylation du cycle aromatique ;**
- **Conjugaison glucoronide des produits hydroxylés.** Cela permet de former des métabolites via les cytochromes (CYP) P450, CYP3A4 et CYP3A5.

La fonction hépatique des sujets âgés (> 65 ans) est amoindrie entraînant par conséquent une réduction du taux de clairance. Il est alors nécessaire de réduire la posologie de la molécule d'intérêt car l'augmentation de la **concentration plasmatique** de celle-ci peut causer des **événements indésirables graves**. (90)

c) **Les interactions médicamenteuses**

Comme vu précédemment, l'armodafinil est métabolisé par de **multiples voies** faisant intervenir de nombreux acteurs.

Tableau 1 : L'action exercée par l'armodafinil sur les cytochromes (90)

Cytochromes	Armodafinil 250mg/J
CYP1A2	Aucune induction
CYP3A4	Induction modérée
CYP2C19	Inhibition modérée

Tableau 2 : Exemples de substrats du cytochrome 3A4 (91)

Familles substrats CYP3A4	Exemples de médicaments
Antiarythmiques	Amiodarone , disopyramide
Benzodiazépines	Midazolam, triazolam, diazépam, alprazolam
Immunodépresseurs	Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus
Antiépileptiques, régulateurs de l'humeur	Carbamazépine
Antigoutteux	Colchicine

Tableau 3 : Exemple de substrats cytochrome 2C19 (91)

Familles substrat CYP2C19	Exemples de médicaments
Antisécrétoire gastrique	Oméprazole,
Anxiolytique (benzodiazépines)	Diazépam
Anticonvulsivant	Phénytoïne

Le fait d'être le substrat de plusieurs cytochromes nécessitent un **ajustement de la posologie** afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables graves. Cet ajustement est patient-dépendant car

il est pris en compte les facteurs génétiques ainsi que les différents traitements administrés à celui-ci. (90)

5) PLACEBO VS MOLECULE D'INTERET

Pour étudier les différences significatives mises en évidence entre l'armodafinil et le placebo, un essai clinique regroupant 196 volontaires **randomisés en double aveugle** a été mis en place. Les sujets ont reçu soit l'armodafinil (150 ou 250mg) ou le placebo avec une posologie d'une prise par jour pour une durée de 12 semaines (soit 3 mois). (88)

a) Rappel sur les différents types d'essais cliniques

Il existe une multitude d'essais cliniques, chacun ayant des **caractéristiques particulières**. Nous allons en étudier quelques-uns :

- **Essai clinique ouvert** : lors de l'étude aucune comparaison avec un groupe témoin n'est effectuée par les professionnels de santé. Cela explique le fait qu'aucune méthodologie n'est rédigée dans le protocole.
- **Essai clinique à simple aveugle** : le patient ignore le traitement qui lui est administré ; cependant, l'investigateur lui, est au courant.
- **Essai clinique en double aveugle** : c'est le cas de l'étude de la molécule d'intérêt que nous étudions ; le patient ainsi que l'investigateur ignorent si celui-ci a reçu l'Armodafinil ou le placebo. Le double aveugle est le type d'essai le plus fréquemment rencontré car il permet d'obtenir des résultats non biaisés.
- **Essai clinique en triple aveugle** : le patient, l'investigateur ainsi que les TEC ignorent le traitement perçu.
- **Essai croisé clinique** : le patient reçoit d'abord le traitement puis le placebo après une période de wash-out.

➤(92)

b) Latence d'endormissement

D'après l'étude clinique, la latence d'endormissement est **nettement améliorée chez les patients atteints de narcolepsie ou de SAOS** lors de la prise d'armodafinil 150 ou 250 mg avec une prise par jour par voie orale.

Ma thèse d'exercice portant sur la narcolepsie, nous allons étudier uniquement celle-ci sur le graphique ci-dessous.

Tout d'abord, **référons-nous au placebo (noté PL)** représentant **la durée moyenne d'endormissement en fin de journée**. Nous voyons une nette différence lors de la prise d'armodafinil.

En effet, à la fin d'une journée le sujet a **tendance à s'endormir immédiatement** ; cependant, lorsque celui-ci est sous armodafinil 150mg il s'endort au bout **d'une minute et demie (soit 78 secondes)**. Si la posologie augmente par conséquent la LTE accroît proportionnellement et nous arrivons à **1,45 minutes (soit 87 secondes)** environ avant l'endormissement. (90)

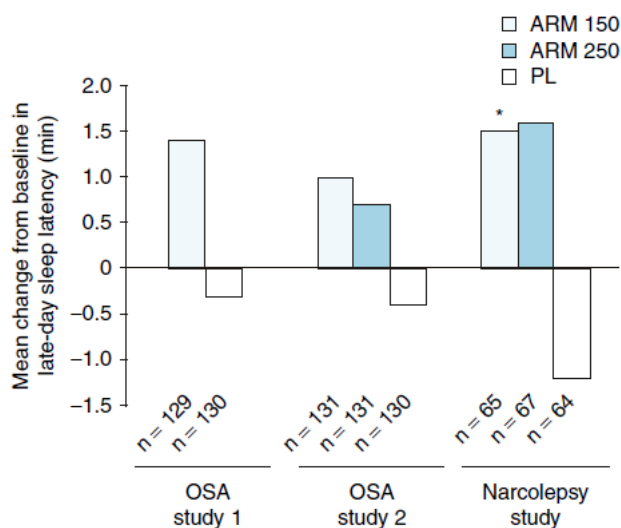


Figure 22 : Comparaison de la molécule d'intérêt au placebo lors d'une étude randomisée en double aveugle (90)

Malheureusement, au cours de cette étude, 20 patients ont retiré leur consentement, nous avons alors pour la suite le résultat pour **176 sujets**. (88)

Tableau 4 : Comparaison placebo VS Armodafinil sur les 176 patients

Groupe de patients	Amordafinil 250mg/J	Armodafinil 150mg/J	Placebo
Nombre de patients (n)	60	58	58
Minutes mis à l'endormissement	2,6 minutes (156 secondes)	1,3 minutes	- 1,9 minutes

Ici nous voyons que la prise du traitement à **long terme** augmente considérablement le temps d'endormissement avec l'Armodafinil 250mg par jour. En effet, les 60 patients sous Amordafinil 250mg/jour ont doublé leur temps à l'endormissement. (88)

Cela s'explique par le fait que la prise de **doses multiples de l'énantiomère R** provoque une concentration de l'actif plus important et par conséquent favorise **l'état d'équilibre plus rapidement** que lors de la prise d'une dose unique. De plus, la prise quotidienne favorise l'absorption de la molécule ainsi que sa distribution dans tous les tissus corporels ; ce qui décroît sa vitesse d'élimination.

Enfin, comme toute étude, nous retrouvons des intérêts mais également des limites.

Intérêts	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Suivi personnalisé pour les patients car ils ont de nombreux rendez-vous chez le praticien ; - La molécule administrée à dose multiple accroît la durée d'endormissement ; - Distribution importante au sein de l'organisme, donc nous pouvons supposer que le temps 	<ul style="list-style-type: none"> - Multiples rendez-vous chez le médecin pour le patient afin d'évaluer le temps d'endormissement - Durée d'endormissement augmentée mais de seulement quelques minutes ; - Attention à l'observance des patients car prise quotidienne du médicament.

d'endormissement va accroître avec le temps.	
--	--

6) TOLERANCE DE LA MOLECULE D'INTERET

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- **Les maux de têtes**, avec un taux d'incidence supérieur à 15% ;
- Des **nausées**, des **vertiges**, et des **insomnies**.

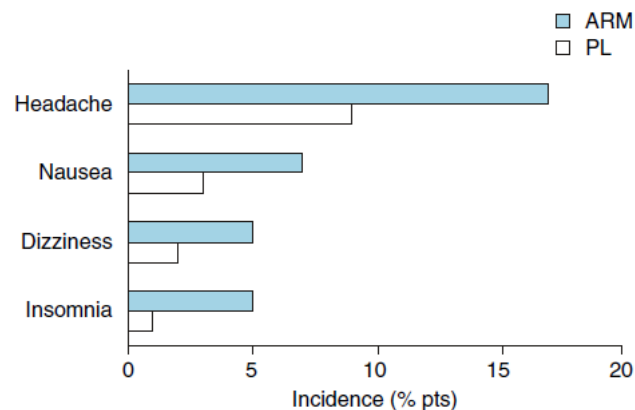


Figure 23 : Profil de tolérance de l'Armodafinil (ARM) par rapport au placebo (PL) (90)

L'étude clinique recense uniquement l'apparition d'un EIGS tel qu'un **œdème angioneurotique** (également appelé Œdème de Quincke) chez un patient sur les 64 ayant reçu l'armodafinil 150mg à raison d'un comprimé par jour. Le traitement a alors été interrompu chez ce sujet. (88) (90)

Pour rappel, d'après l'article 41413-67 du code de la santé publique ; un EIGS est « un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale ». (93)

B) LES NOUVELLES PISTES CONTRE LA NARCOLEPSIE

Récemment, une étude menée par Takeda a démontré l'efficacité des agonistes (**TAK-994**) au niveau des récepteurs 2 de l'orexine. En effet, ceux-ci assurent une stabilisation de la **somnolence** et ont également une activité **anti-cataplexique**. Celle-ci est alors destinée dans la narcolepsie de type 1.

Cependant, malgré son efficacité clinique, la molécule d'intérêt TAK-994 provoquent des **effets hépatotoxiques**. (94)

Pour information, les scientifiques ont mis en place une autre procédure qui consistait en l'administration **d'agents immunomodulateurs**. Ils permettraient de lutter contre la destruction des neurones à orexine. Les résultats de l'essai ne sont pas concluants, c'est pour cela que nous n'en parlerons pas dans la thèse. (6)

1) TAK-994

Cette molécule à fait l'objet d'étude d'un essai de **phase 2 randomisé contrôlé par un placebo**.

a) Bras d'étude

Au total, 73 patients randomisés se sont prêtés à l'étude. Certains sujets ont également pu bénéficier d'un **essai d'extension** dont le but de confirmer l'activité antitumorale de TAK-994 et de permettre à l'équipe médicale de personnaliser le traitement.

Le bras d'étude était le suivant :

Tableau 5 : Bras d'étude de l'essai clinique TAK-994

Molécule administrée	TAK-994, 2 fois par jour			Placebo
Dosage	30mg	90mg	180mg	
Nombre de patients	17	20	19	17

Les patients ont également été affiliés en fonction de leurs **origines ethniques** ainsi que de leur **type de narcolepsie**.

Nous retrouvons ces différentes distinctions dans les 4 parties sectorielles regroupées dans ce tableau :

Tableau 6 : Parties de l'étude TAK-994

Partie A	Partie B	Partie C	Partie D
NT1 : Administration doses ascendantes de TAK-994.	NT1 (Amérique du nord, Europe, Asie) : étude contrôlée par placebo et randomisée, administration d'une des 3 dose de TAK-994.	NT1 : essai randomisé en double aveugle chez des patients chinois .	NT2 : administration des doses ascendantes de TAK-994.

(95)

b) Critère d'intégration à l'étude

Seul les patients **adultes** (âgés de 18 à 25 ans) ont la possibilité de participer à cet essai clinique. De plus, la **polysomnographie nocturne ainsi que les tests de latence de sommeil** doivent confirmer que le patient est atteint de NT1. Les épisodes cataplexiques partiels et complets sont d'au **minimum 4 par semaine**.

Enfin, au début de l'étude, **l'ESS doit être de minimum 10** et le patient a accepté de stopper son traitement contre la narcolepsie. (95)

c) Critères d'évaluations

La somnolence est évaluée dès la **huitième semaine** (soit au bout de 2 mois) de l'essai.

Le **critère principal** est le suivant : la **latence moyenne d'endormissement**, évaluée via le test de maintien de l'éveil.

Les **critères secondaires** sont :

- **L'échelle d'Epworth (ESS)**, pour rappel un score élevé signifie que le patient est sujet à une importante somnolence diurne. Une personne n'ayant aucun problème concernant son cycle du sommeil à un score inférieur à 10.
- **Le taux hebdomadaire de cataplexie.** (95)

1) Résultats des critères d'évaluation

Les résultats ci-dessous sont relatifs, nous avons les résultats pour **41 patients**. En effet, l'essai de phase 2 ainsi que d'extension ont dû être arrêtés prématurément chez un grand nombre de sujets en raison d'apparition **d'effets indésirables hépatiques**.

Ce tableau représente l'évolution des différents paramètres (latence moyenne d'endormissement, l'ESS, taux hebdomadaire de cataplexie) en fonction du dosage de la molécule ainsi que le placebo. Ces indicateurs sont évalués au bout de 8 semaines de prise de TAK-994.

Tableau 7 : L'évolution des différents critères primaires et secondaires de l'étude

Dosage	Latence moyenne d'endormissement (minute)	ESS (score)	Incidences hebdomadaires de cataplexie
30mg	23,9	-12,2	0,27
90mg	27,4	-13,5	1,14
180mg	32,6	-15,1	0,88
Placebo	<2,5	-2,1	5,83

(95)

Pour conclure, **l'efficacité clinique de TAK-994 a été démontrée**, en effet :

- La molécule augmente considérablement le temps à l'endormissement ;
- Le score d'Epworth est également nettement amélioré, en effet, celui-ci diminue proportionnellement à l'augmentation du dosage ;
- Les incidents de cataplexie diminuent avec la molécule d'intérêt mais cela n'est pas proportionnelle au dosage.

d) L'essai de prolongation : TAK 994

Les patients intégrés à la partie B de l'étude clinique ont pu bénéficier de l'essai de prolongation de TAK-994.

Sur les 73 patients, seul **26** ont poursuivi l'étude avec l'essai d'extension et étaient également randomisés en quatre groupes comme suit :

- Les patients sous **placebo**,
- Les patients sous **TAK-994 30mg**,
- Les patients sous **TAK-994 90mg**,
- Et les patients sous **TAK-994 180mg**.

Par la suite, les patients étant sous placebo lors de leur entrée dans l'essai d'extension sont également randomisés afin de bénéficier de l'administration d'un des **trois dosages du TAK-**

994. Au contraire, les patients, ayant déjà été randomisés dans l'un des trois groupes de dosage doivent y rester.

Pour finir, une **dernière étape de randomisation** a lieu, les patients sont aléatoirement affiliés soit au groupe placebo ou alors ils continuent avec le même dosage de la molécule s'ils sont tirés au sort dans le second groupe.

Comme nous pouvons le voir, **8 patients ont réussi à atteindre cette dernière étape**, cela est due aux nombreuses interruptions prématurées de l'essai en raison de l'hépatotoxicité.

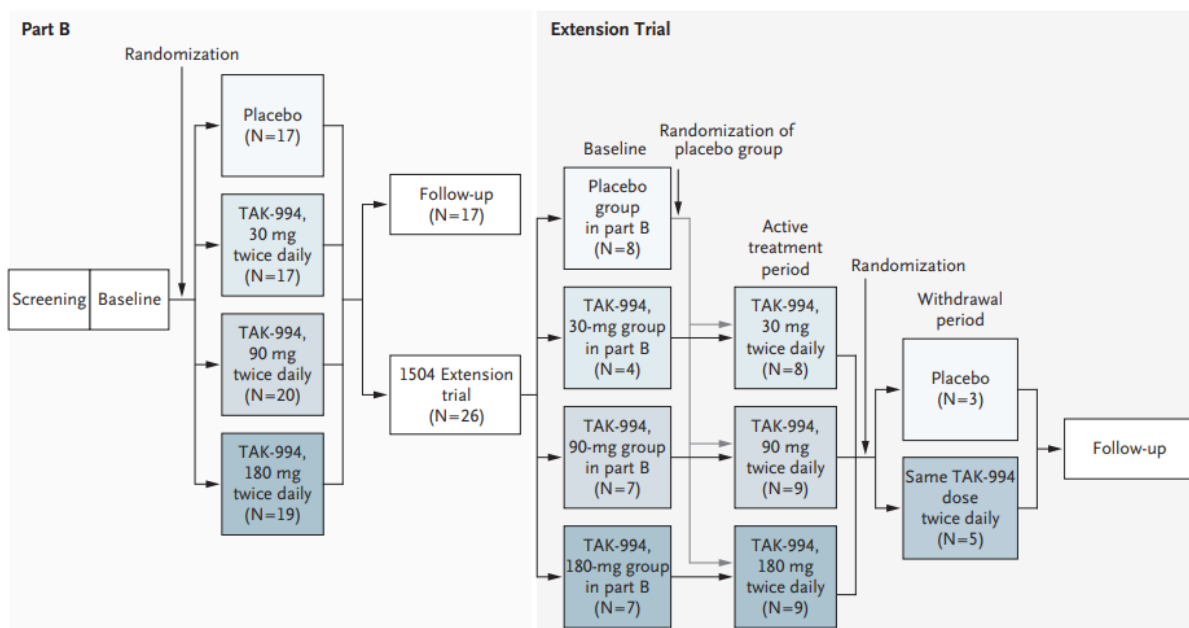


Figure 24 : Le design de l'étude clinique (95)

e) Les résultats de la cohorte B de l'étude

Cette cohorte a démontré une réelle efficacité thérapeutique de la molécule. En effet, nous retrouvons :

- Un accroissement de **14 minutes de la durée moyenne de latence d'endormissement** ;
- Une différence accentuée de **8 points pour le score d'ESS** ;
- Et un taux d'incidence de **cataplexie hebdomadaire amoindri de 0,50**.

Pour information, le recrutement de ses patients s'est déroulé de janvier à septembre 2021.

Les sujets présentaient les caractéristiques suivantes :

- Âge moyen de **31 ans**,
- Les cohortes étaient constituées **en majorité de femme** (58%),
- La latence moyenne de sommeil était **d'environ 5,8±6,5 minutes**,
- Le score ESS moyen était de **17,5±3,5**,
- Et le taux hebdomadaire moyen de cataplexie était de **14,4±12,1 épisodes**.

Au bout de 8 semaines de traitement, un enregistrement de la latence moyenne d'endormissement a été effectué et le score de l'ESS a été réévaluer sur 42 patients. De plus, le nombre de crises cataplexiques a également été recensé sur 35 patients.

Tableau 8 : L'efficacité de la molécule d'intérêt

Dosage	MWT	ESS	Crises cataplexiques
Placebo	4,1 ± 3,9 minutes VS 6,0 ± 8,3 minutes au début	13,9 ± 5 VS 16,6 ± 3,8 au départ	10,6 ± 13,5 VS 15,9 ± 13,2 au départ
30mg	30,8 ± 10,1 minutes VS 6,1± 5,9 minutes au début	5,5 ± 5,2 VS 18,5 ± 3.0 au départ	1,2 ± 1,6 VS 15 ± 16,5 au départ
90mg	35,5 ± 10,04 minutes VS 6,1± 5,9 minutes au début	3,6 ± 3,9 VS 17,5 ± 3,7 au départ	1,3 ± 2,2 VS 11,7 ± 7,7 au départ
180mg	39,6 ± 1,2 minutes VS 4,9 ± 6,4 minutes au début	1,2 ± 2,1 VS 17,4 ± 3,3 au départ	1,2 ± 2,2 VS 15,4 ± 10,9 au départ

La molécule démontre par conséquent un intérêt thérapeutique significatif. En effet, nous remarquons un accroissement de la latence moyenne d'endormissement, une diminution du score d'ESS ainsi que des crises cataplexiques lorsque les patients sont tous TAK-994.

En ce qui concerne, le placebo, les différences ne sont pas remarquables. Néanmoins, le nombre de crises cataplexiques à légèrement diminuées au bout de 8 semaines de traitement. Nous pouvons émettre l'hypothèse que celui-ci joue un rôle psychologique sur les patients.

f) Les effets indésirables provoqués par TAK-994

Parmi les 73 patients enregistrés dans l'essai clinique, plus de moitié soit 51 ont présenté au moins un effet indésirable. Parmi eux, 48 faisaient partis de la cohorte B du TAK-994.

L'effet indésirable le plus fréquent rencontré autre que l'hépatotoxicité était de nature urinaire. Concernant l'hépatotoxicité celle-ci est provoquée car TAK-994 provoque une augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT.

Enfin, la pression artérielle était également touchée, avec un accroissement de celle-ci chez 3 patients ayant reçu la dose de 90mg. (95)

CONCLUSION

La narcolepsie est une **pathologie orpheline psychique** grave invalidant les patients dans leur vie quotidienne. Les traitements symptomatiques déjà existant n'étant pas concluant, l'industrie pharmaceutique souhaite innover d'avantage et **effectue des recherches sur de nouvelles molécules d'intérêts**.

De nos jours, afin de lutter contre les symptômes de somnolence, plusieurs conseils sont transmis aux patients afin d'effectuer un cycle de sommeil avantageux. Cependant, malgré une bonne hygiène de sommeil et des molécules traitant la symptomatologie une vie « classique » est tout de même impossible.

Dans ma thèse j'ai exprimé deux essais cliniques terminés : **l'armodafinil et le JZP-110**. Ces deux molécules ont diminué significativement la somnolence des patients en augmentant la durée d'endormissement. De plus, dans les deux cas les patients ont fait part à leur clinicien d'un véritable changement concernant leur sommeil.

Enfin, j'ai également fait référence à une autre étude beaucoup plus récente, dont l'inclusion des patients a eu lieu en 2021. Il s'agit de l'étude concernant l'efficacité thérapeutique de **TAK-994**.

De nouvelles études vont probablement voir le jour d'ici peu. Je souhaiterais rajouter que selon moi la mise en place de formations aux pharmaciens officinaux est primordiale afin de sensibiliser un grand nombre de patient à propos de cette pathologie peu connue. Pour finir, il serait intéressant de faire intervenir les professionnels de santé auprès des institutions/organismes afin de sensibiliser dès le plus jeune âge les méfaits de cette maladie et de rappeler la nécessité d'un bon cycle de sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

1. Larousse É. Définitions : sommeil - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sommeil/73405>
2. Lambert I. AMUpod. 2020 [cité 27 juin 2024]. DFGSM3_Physiologie et exploration du sommeil, bases physiopathologiques_2020.mp4. Disponible sur : https://amupod.univ-amu.fr/video/8860-dfgsm3_physiologie-et-exploration-du-sommeil-bases-physiopathologiques_2020mp4/
3. Inserm. 2017 [cité 27 juin 2024]. Sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
4. Inserm [Internet]. 2017 [cité 27 juin 2024]. Insomnie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
5. Synthèse narcolepsie de type 1 et 2 [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/synthese_mg_narcolepsie_de_type_1_et_2.pdf
6. Barateau L, Pizza F, Chenini S, Peter-Derex L, Dauvilliers Y. Narcolepsies, update in 2023. Rev Neurol (Paris). 1 oct 2023;179(7):727-40.
7. La narcolepsie [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/16/lanarcolepsie.pdf>
8. La narcolepsie de type 2 [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Han/Int/fr/Narcolepsie-type2_FR_fr_HAN_ORPHA83465.pdf
9. Léger D. Chapitre II. Les maladies du sommeil les plus fréquentes. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2022 [cité 27 juin 2024]. p. 29-97. (Que sais-je ?; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-du-sommeil--9782715411425-p-29.htm>
10. Arnulf I. Orphanet: Kleine-Levin syndrome [Internet]. 2018 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/33543>
11. Barateau L, Dauvilliers Y. Orphanet: Narcolepsy type 2 [Internet]. 2020 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/83465>
12. Barateau L, Dauvilliers Y. Orphanet: Narcolepsy type 1 [Internet]. 2020 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2073>
13. Delves JP. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2024 [cité 27 juin 2024]. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-systeme-immunitaire/systeme-de-l-human-leukocyte-antigen-hla>

14. Ravel JM, Mignot EJM. Narcolepsie : une maladie auto-immune affectant un peptide de l'éveil liée à un mimétisme moléculaire avec des épitopes du virus de la grippe. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(3-4):87-108.
15. De Saint-Hilaire Z. Le sommeil. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2006 [cité 27 juin 2024]. p. 7-33. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-Insomnie--9782130558644-p-7.htm>
16. Ballesteros N. Le sommeil, indispensable au bon équilibre de l'organisme ! [Internet]. 2020 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/le-sommeil-indispensable-au-bon-equilibre-de-lorganisme>
17. Vecchierini MF. EM-Consulte. 2013 [cité 27 juin 2024]. Le sommeil : régulation et phénoménologie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/856676/le-sommeil-regulation-et-phenomenologie>
18. Polysomnographie [Internet]. Le sommeil et ses troubles. 2017 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://sommeiltroubles.wordpress.com/polysomnographie/>
19. Heraut F. Comprendre son sommeil. *Lett Enfance Adolesc*. 2008;71(1):25-32.
20. N.R. La lumière des écrans nuit-elle vraiment au sommeil ? [Internet]. *Science et vie*. 2019 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.science-et-vie.com/article-magazine/la-lumiere-des-ecrans-nuit-elle-vraiment-au-sommeil>
21. Le système neuroendocrinien | Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine-tumours/what-are-neuroendocrine-tumours/the-neuroendocrine-system>
22. Régulation de la veille et du sommeil : les acteurs moléculaires – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2011 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/regulation-de-la-veille-et-du-sommeil-les-acteurs-moleculaires/>
23. Valatx JL. Schéma du sommeil paradoxal [Internet]. 1998 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/schema7.php?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR0ZpCrqh-dM2WyOL0WhIVWzRepuH_bxYUWDGQCqXE1ilyc09N_3SFyXPqc_aem_ZmFrZWR1bW15MTZieXRlcw
24. Le sommeil [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://universite-citoyenne-thouars.fr/wp-content/uploads/2019/03/Sommeil-UCT13088.pdf?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR07xYVREPppbrsP9f2Y5dSpjD2JdE082iFYL7ZfdqRkiJ3fXX1uD7kMU9w_aem_ZmFrZWR1bW15MTZieXRlcw
25. VIDAL [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Comment savoir si l'on est narcoleptique ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/narcolepsie-hypersomnie/diagnostic.html>
26. Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Claret A. Chapitre 8. TDAH, somnolence et troubles du sommeil. In: *Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité de l'enfant à*

- l'adulte [Internet]. Paris: Dunod; 2016 [cité 27 juin 2024]. p. 170-80. (Psychothérapies). Disponible sur: <https://www.cairn.info/trouble-deficit-de-l-attention--9782100749409-p-170.htm>
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2019 [cité 27 juin 2024]. Hypothyroïdie : ressenti du patient, clinique & TSH sont essentiels. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974156/fr/hypothyroidie-ressenti-du-patient-clinique-tsh-sont-essentiels
 28. Schwab RJ. Manuels MSD pour le grand public. 2023 [cité 27 juin 2024]. Insomnie et somnolence diurne excessive (SDE) - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-epiniere-et-des-nerfs/troubles-du-sommeil/insomnie-et-somnolence-diurne-excessive-sde>
 29. La polysomnographie au centre de médecine du sommeil à Genève aux HUG - HUG [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/laboratoire-du-sommeil/polysomnographie>
 30. Baron JC. Chapitre 15. Imagerie fonctionnelle. In: Traité de neuropsychologie clinique [Internet]. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2008 [cité 27 juin 2024]. p. 195-210. (Neurosciences & cognition). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-de-neuropsychologie-clinique--9782804156787-p-195.htm>
 31. Analyse ESEV. EVA Sommeil - Encephale . Ventilation . Analyse. [cité 27 juin 2024]. Test d'endormissement (TILE). Disponible sur: https://www.evasommeil.com/26-test-d-endormissement-tile?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR3pGTxhnmFAq-CKP1G1YzPj1WLv1fx8WMtHVYQ4JBDteNKBil7iOk4Fns_aem_tkRgq23z2Np4IyD_RH4thw//
 32. Test du maintien de l'éveil - explication - à Genève aux HUG - HUG [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/laboratoire-du-sommeil/test-du-maintien-veil>
 33. Polyclinique Grande Synthe. Qu'est-ce qu'un test de maintien de l'éveil ? [Internet]. Polyclinique Grande-Synthe. 2023 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.polyclinique-grande-synthe.com/quest-ce-quun-test-de-maintien-de-leveil/>
 34. Analyse ESEV. EVA Sommeil - Encephale . Ventilation . Analyse. [cité 27 juin 2024]. Test de résistance au sommeil (TME). Disponible sur: https://www.evasommeil.com/27-test-de-resistance-au-sommeil-tme?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR0_bM9dnvRWBwpxV7qscAxp9BYY6-b2AplT8hSQqkTUiMT_H0Ybhs2DRYE_aem_JFphNnAkYsTSSnq05pJ7uA//
 35. Echelle-Epworth [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2019/02/Echelle-Epworth-1.pdf?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1AHgcrC5WTT_gzKXdf_YxYZzJSNLpzHl4kaN5smBQL_tERKa7C1nFsFeY_aem_oYWiPxEVdMtfUBmY-2wgzQ
 36. Centre du Sommeil - Centre de Compétences Narcolepsie et Hypersomnies rares - Service Épileptologie et Rythmologie Cérébrale - Hôpital de la Timone | AP-HM [Internet].

- 2015 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <http://aphm-hds.fr/service/centre-du-sommeil-hopital-timone>
37. Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
38. Sommeil et Santé - Annuaire des centres de sommeil en France [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur :
https://www.sommeilsante.asso.fr/trouvez/annuaire_centres.php?region=13&fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR2WJGtiSmYsjZSn1H6dk55rigPA733ihUHEo6DdzOm4gblr_oyQhY3-8aQ_aem_ntLeDXjY5CCExdb2nn04TA
39. Centre de référence constitutif des narcolepsies et hypersomnies rares | Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://pitieosalpetriere.aphp.fr/centre-de-referance-constitutif-narcolepsies-hypersomnies-rares/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR2BX_ByRa6ZkOREWLN4aZFOuSkvSZ9_BPSLgLLobHjTF3U93eRysUM7USE_aem_2NM4KavbXxzvqOMpMRlh1w
40. Narcolepsies et Hypersomnies rares | BRAIN-TEAM [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://brain-team.fr/les-maladies/narcolpesies-et-hypersomnies-rares/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR2qnNTSafSHNbwZ30RtW-i7OTfs3WMJoRhu9u1-Ou-PThdeWS0j8pkew3k_aem_55F5RYhxjeG9TNj1EpAFSA
41. Barateau L, Dauvilliers Y. Orphanet: Idiopathic hypersomnia [Internet]. 2020 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur:
https://www.orpha.net/en/disease/detail/33208?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR36V4xOuzVdo1cwi_2Ux39f8kOwqYanzSgmZXrLLXlvrx9r3Aty1gRni8_aem_B6dFlej0bvV6JrX84CQ5Aw
42. Schwab RJ. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022 [cité 27 juin 2024]. Hypersomnie idiopathique - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-sommeil-et-de-la-vigilance/hypersomnie-idiopathique>
43. Institut National Du Sommeil et de la Vigilance. 10 recommandations de nos médecins du sommeil pour bien dormir ! [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/>
44. VIDAL [Internet]. 2013 [cité 27 juin 2024]. Modafinil: substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/modafinil-5886.html>
45. HAS. WAKIX [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT20257_WAKIX_PIC_EI_AvisDef_CT20257.pdf?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR0QpW3thzIgpFYvvcE2BdRtAYIdIMWu7JJpGFVWvwkOQeQicKWb_dicoQ_aem_dDB-pjwqiznpKpm_IL3Hkg
46. VIDAL [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2024]. Pitolisant: substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pitolisant-24219.html>

47. Catécholamines [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://stress.pagesjaunes.fr/astuce/voir/655825/catecholamine?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1gtUVAMVw6NV8ma_IeN2-zP91PNKYrn1WGGoB6XcAHtp4UHHbGZsr0fsU_aem_x2taHI-aEaODIQLY2PAn1A
48. Jazz P. Study Details | A Study of the Safety and Effectiveness of ADX-N05 for Excessive Daytime Sleepiness in Subjects With Narcolepsy | ClinicalTrials.gov [Internet]. 2021 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01681121>
49. Jazz P. Jazz Pharmaceuticals Announces Acquisition From Aerial Biopharma Of Rights To A Late Stage Investigational Compound For Excessive Daytime Sleepiness | Jazz Pharmaceuticals plc [Internet]. 2014 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-announces-acquisition-aerial-biopharma/>
50. Ruoff C, Swick TJ, Doekel R, Emsellem HA, Feldman NT, Rosenberg R, et al. Effect of Oral JZP-110 (ADX-N05) on Wakefulness and Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Phase 2b Study. *Sleep*. 1 juill 2016;39(7):1379-87.
51. Laboratoire Lescuyer. Les bienfaits de la L-phénylalanine [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.laboratoire-lescuier.com/nos-actifs/l-phenylalanine>
52. RCP Sunosi [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230922160553/anx_160553_fr.pdf?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1gtUVAMVw6NV8ma_IeN2-zP91PNKYrn1WGGoB6XcAHtp4UHHbGZsr0fsU_aem_x2taHI-aEaODIQLY2PAn1A
53. PHARMACOMédicale.org. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. 2024 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1gtUVAMVw6NV8ma_IeN2-zP91PNKYrn1WGGoB6XcAHtp4UHHbGZsr0fsU_aem_x2taHI-aEaODIQLY2PAn1A
54. VIDAL [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Oxybate de sodium : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxybate-de-sodium-4515.html>
55. PHARMACOMédicale.org. Méthylphénidate [Internet]. 2024 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/methylphenidate?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR2JSJZsxoywtHFIEaGb4_JWRjYAQXUpdUJyoxIO5WOLJyc6grpctpArCV8_aem_lbFngGkJuJZiLL11d7Jk2Q
56. Staner L. Chapitre 8. Psychopharmacologie du sommeil. In: *Sommeil et psychiatrie* [Internet]. Paris: Dunod; 2016 [cité 27 juin 2024]. p. 251-72. (Psychothérapies). Disponible sur: <https://www.cairn.info/sommeil-et-psychiatrie--9782100749560-p-251.htm>
57. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Amphetamine: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug->

profiles/amphetamine_fr?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR1FCBiDAngNrknMP1Av17HfC1nN2QCjh7Az0fjodvDuKz5AnSpeiP7p8I8_aem_MSRV4ZU9MjthadUeZb0yIw

58. Danel Vincent. Amphétamines [Internet]. 2017 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sfm.u.org/toxin/DROGUES/MONOGRAP/AMPHETAM/AMPHETA0.HTM?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTAAAR2mZcgc0Yw5ZIKAXEw5dZaiidJW_23AIIBfcm-X_ZRqzJmMu7ESMBxqUCg_aem_KpzIJ2we_mx_d37fAZhDJQ
59. VIDAL [Internet]. 2013 [cité 27 juin 2024]. Clomipramine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clomipramine-6746.html>
60. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 27 juin 2024]. VENLAFAXINE ALMUS. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/venlafaxine-almus-41071.html>
61. VIDAL [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2024]. FLUOXETINE BIOGARAN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fluoxetine-biogaran-18307.html>
62. Vilain C. CultureSciences-Chimie. 2020 [cité 27 juin 2024]. De la molécule au médicament. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/de-la-molecule-au-medicament>
63. Inserm [Internet]. 2021 [cité 27 juin 2024]. La recherche clinique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/>
64. ANSM [Internet]. 2024 [cité 27 juin 2024]. Actualité - Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-des-medicaments>
65. "Code de Nuremberg" Inserm [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
66. Ordomec [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Déclaration d'Helsinki. Disponible sur: <https://ordomec.be/fr/international/declaration-of-helsinki>
67. Marimbert J. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - Légifrance [Internet]. 2006 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000001882050?init=true&page=1&query=observation+signe+clinique&searchField=ALL&tab_selection=all
68. ICHGCP [Internet]. [cité 27 juin 2024]. LIGNE DIRECTRICE Bonnes pratiques cliniques E6(R2), Addenda intégré de l'E6(R1) ICH. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/home>
69. Inserm [Internet]. 2017 [cité 27 juin 2024]. Les recherches conduites chez l'humain · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/ethique/recherches-conduites-chez-humain/>

70. La loi Huriet [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
71. Lair PM. Les différentes procédures réglementaires à respecter dans le domaine de la recherche en santé en Haute Normandie: élaboration d'un outil d'aide informatique. 12 déc 2017;
72. HERON AM. La loi Jardé en 4 minutes [Internet]. SoEpidemio. 2020 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>
73. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche | Santé.fr [Internet]. 2020 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
74. ORELy | Connaître et comprendre les essais cliniques [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.orely.org/articles/2/comment-sont-realises-les-essais-cliniques.html>
75. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance [Internet]. déc 5, 2022. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/2022-12-05/eng>
76. Phases-essai-clinique [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf>
77. Les différentes phases des essais cliniques | Ligue contre le cancer [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/articles/les-differentes-phases-des-essais-cliniques>
78. Neyrand L. (6) Les quatre phases d'un essai clinique | LinkedIn [Internet]. 2021 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/les-quatre-phases-dun-essai-clinique-louis-neyrand/>
79. Loland CJ, Mereu M, Okunola OM, Cao J, Priszczano TE, Mazier S, et al. R-MODAFINIL (ARMODAFINIL): A UNIQUE DOPAMINE UPTAKE INHIBITOR AND POTENTIAL MEDICATION FOR PSYCHOSTIMULANT ABUSE. *Biol Psychiatry*. 25 avr 2012;72(5):405-13.
80. Drugs.com [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Nuvigil (armodafinil) FDA Approval History. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/nuvigil.html>
81. NUVIGIL® (armodafinil) tablets. févr 2017;
82. FDA - Nuvigil [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021875s0211bledt.pdf
83. Themes UFO. 11: Psychotropes | Medicine Key [Internet]. 2017 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/11-psychotropes/>

84. Inserm [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=42>
85. ResearchGate [Internet]. [cité 27 juin 2024]. FIG. 6. The role of cGMP in phototransduction in vertebrate rods. Light... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-role-of-cGMP-in-phototransduction-in-vertebrate-rods-Light-hv-activates-in_fig3_20329440
86. Sanis Health Inc. [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00067207.PDF
87. Fiocchi EM, Lin YG, Aimone L, Gruner JA, Flood DG. Armodafinil promotes wakefulness and activates Fos in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 mai 2009;92(3):549-57.
88. Cephalon. Study Details | Safety and Efficacy Study of Armodafinil (CEP-10953) in the Treatment of Excessive Sleepiness Associated With Narcolepsy | ClinicalTrials.gov [Internet]. 2013 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00078377>
89. Alexandre J. Principes de Pharmacocinétique. 18 mai 2015;
90. Garnock-Jones KP, Dhillon S, Scott LJ. Armodafinil. *CNS Drugs.* 1 sept 2009;23(9):793-803.
91. CBIP.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.appl.be/Upload/CBIP.pdf>
92. Différents types d'essais cliniques [Internet]. S.E.F.O. 2014 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differents-types-dessais-cliniques/>
93. ARS Pays de la Loire [Internet]. 2022 [cité 27 juin 2024]. Evénements indésirables graves associés aux soins (EIGS). Disponible sur: <https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-eigs>
94. New England Journal of Medicine Publishes TAK-994 Phase 2 Narcolepsy Type 1 Study [Internet]. 2023 [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2023/the-new-england-journal-of-medicine-publishes-data-from-phase-2-study-of-first-oral-orexin-receptor-2-agonist-TAK-994-in-patients-with-narcolepsy-type-1/>
95. Dauvilliers Yves, Mignot Emmanuel, del Río Villegas Rafael, Du Yeting, Hanson Elizabeth, Inoue Yuichi, et al. Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1. *N Engl J Med.* 26 juill 2023;389(4):309-21.
96. Dr Andrieu. 2022-2023 - Cours de Pharmacie (filière industrie) - 5^{ème} année

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : L'étiologie de la narcolepsie de type 1	20
Figure 2 : Les différents stades du cycle du sommeil	22
Figure 3 : Le tracé EEG des différents stades de sommeil.....	23
Figure 4 : Le rythme circadien	26
Figure 5 : Les différents neurotransmetteurs impliqués dans le sommeil paradoxal.	30
Figure 6 : La physiologie du sommeil.....	31
Figure 7 : Questionnaire concernant l'échelle de somnolence d'Epworth.....	37
Figure 8 : Les 10 recommandations pour mieux dormir	39
Figure 9 : Organisation des cohortes de l'étude selon le protocole de JZP-110.....	42
Figure 10 : Différence du temps d'endormissement entre JZP-110 et le placebo	46
Figure 11 : Efficacité JZP-110 VS placebo sur 5 périodes	46
Figure 12 : ESS entre JZP-110 et placebo.....	48
Figure 13 : Effet de PGI-C et CHI-C en fonction en du nombre de semaine	49
Figure 14 : Les différentes molécules utilisées pour traiter les symptômes de la narcolepsie. 54	
Figure 15 : Evaluation du candidat médicament par l'ANSM.....	56
Figure 16 : les différentes étapes de développement d'un médicament.....	56
Figure 17 : La Vigilance à suivre concernant les recherches impliquant la personne humaine	65
Figure 18 : De la conception à la publication des données d'un essai clinique	70
Figure 19 : Les 4 phases d'un essai clinique	74
Figure 20 : Mélange racémique du modafinil	75
Figure 21 : La lumière perçue par les photorécepteurs et le rôle de la PDE VI.....	79
Figure 22 : Comparaison de la molécule d'intérêt au placebo lors d'une étude randomisée en double aveugle.....	87
Figure 23 : Profil de tolérance de l'Armodafinil (ARM) par rapport au placebo (PL).....	89
Figure 24 : Le design de l'étude clinique	94

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : L'action exercée par l'armodafinil sur les cytochromes	85
Tableau 2 : Exemples de substrats du cytochrome 3A4.....	85
Tableau 3 : Exemple de substrats cytochrome 2C19	85
Tableau 4 : Comparaison placebo VS Armodafinil sur les 176 patients.....	88
Tableau 5 : Bras d'étude de l'essai clinique TAK-994.....	90
Tableau 6 : Parties de l'étude TAK-994	91
Tableau 7 : L'évolution des différents critères primaires et secondaires de l'étude	93
Tableau 8 : L'efficacité de la molécule d'intérêt	95

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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