

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

MAHE Julien

Présentée et soutenue publiquement le 19 Avril 2005

**Narcolepsie-cataplexie : avancées physiopathologiques
et thérapeutiques.**

Président : Mr. Alain Pineau, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

Mme Béatrice NOGUES, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier.

Mr et Mme Laplace, Pharmaciens d'officine

SOMMAIRE

Introduction.....	10
-------------------	----

Partie I : Généralités sur la narcolepsie-cataplexie

1 DESCRIPTION DE LA NARCOLEPSIE.....	6
1.1 SIGNES CLINIQUES.....	6
1.2 EVOLUTION DE LA MALADIE.....	8
2 EPIDÉMIOLOGIE	8
2.1 PRÉVALENCE	8
2.2 INFLUENCE DU SEXE ET DE L'ÂGE	9
2.3 IMPACT SOCIAL.....	10
3 ETIOLOGIE.....	11
3.1 LES FACTEURS GÉNÉTIQUES.....	11
3.2 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	15
4 PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL	16
4.1 ORGANISATION DU SOMMEIL	17
4.2 MÉCANISME DE L'ÉVEIL.....	18
4.3 MÉCANISME DU SOMMEIL LENT.....	20
4.4 MÉCANISMES DU SOMMEIL PARADOXAL	21
4.5 LA RÉGULATION VEILLE/SOMMEIL	22
5 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NARCOLEPSIE.....	24
5.1 ALTÉRATION DE LA RÉGULATION VEILLE/SOMMEIL.....	24
5.2 PROCESSUS AUTO-IMMUN ?	25
5.3 ANALYSE PHARMACOLOGIQUE.....	26
5.4 NEUROBIOLOGIE DES CATAPLEXIES	27
5.5 BILAN	29
6 DIAGNOSTIC	29
6.1 LA CLINIQUE.....	29
6.2 LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	30
6.3 NOUVEAUX OUTILS.....	32
6.4 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.....	33
6.5 ETUDE D'UN CAS CLINIQUE.....	34

Partie II: Les hypocrétines dans la narcolepsie-cataplexie

1 LES HYPOCRÉTINES.....	39
1.1 DÉCOUVERTE.....	39
1.2 STRUCTURE	39
1.3 LOCALISATION	40

1.4	LES RÔLES PHYSIOLOGIQUES	42
2	DU MODÈLE ANIMAL À L'HOMME.....	44
2.1	ETUDE CHEZ LE CHIEN	44
2.2	ETUDES CHEZ LA SOURIS	48
2.3	ETUDE CHEZ L'HOMME	52
3	NARCOLEPSIE ET MALADIE AUTO-IMMUNE.....	56
3.1	RAPPELS IMMUNOLOGIQUES	56
3.2	ETUDES IMMUNOLOGIQUES	57
3.3	CONCLUSION	59

Partie III : Traitements et perspectives

1	LES MÉTHODES NON MÉDICAMENTEUSES.....	61
2	LES MÉTHODES MÉDICAMENTEUSES	62
2.1	TRAITEMENT DE LA SOMNOLENCE	62
2.2	TRAITEMENT DES CATAPLEXIES.....	69
2.3	RÉCAPITULATIF DES THÉRAPEUTIQUES.....	78
2.4	TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT	79
2.5	TRAITEMENT CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU QUI ALLAITE	79
3	PERSPECTIVES.....	80

Conclusion.....87

Bibliographie.....88

Liste des Figures.....94

Liste des Tableaux.....96

Liste des Abréviations.....97

Table des matières.....99

INTRODUCTION

Nous passons 30% de notre temps à dormir, c'est dire l'importance de ce phénomène. Les bienfaits du sommeil ne sont à l'heure actuelle pas tous élucidés mais c'est un processus vital. Or celui-ci peut-être affecté, conduisant alors à des troubles plus ou moins handicapants. La narcolepsie-cataplexie est une pathologie du sommeil appartenant à la classe des hypersomnies. Cette maladie est rare et se caractérise par des endormissements irrésistibles et inopinés, auxquels s'ajoutent des pertes de tonus musculaires : les cataplexies.

Cependant, cette maladie est de mieux en mieux connue et ceci grâce à la découverte de nouveaux neurotransmetteurs que sont les hypocrétines, qui semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de cette maladie.

Ce travail a pour but scientifique de décrire les connaissances actuelles sur cette pathologie, d'analyser le lien narcolepsie-cataplexie et hypocrétines et enfin de faire une mise au point des thérapeutiques utilisées.

**PARTIE I : Généralités sur la narcolepsie-
cataplexie**

1 Description de la narcolepsie

La première description de la maladie remonte en 1877. Elle est due à C. Westphal (neurologue Allemand) qui décrivait un homme atteint d'accès de sommeil soudains et d'épisodes d'inhibition motrice et de langage.

Ce n'est que trois ans plus tard que J. Gelineau rapporte l'histoire d'un tonnelier de 36 ans victime d'endormissements involontaires dans la journée et de chutes en rapport avec les émotions. Il donne à cette maladie le nom de narcolepsie (du grec *narkê*=assoupissement et *léptikos*=qui prend).

Cependant il faut bien différencier les termes de narcolepsie et maladie de Gelineau : la narcolepsie se manifeste seulement par la présence d'accès de sommeil, alors que la maladie de Gelineau présente des accès de sommeil associés à la présence de cataplexies. Nous étudierons dans cette thèse la maladie de Gelineau mais dans un but de simplification seul le terme de narcolepsie sera employé.

C'est une maladie rare, classée dans les maladies orphelines. Elle entraîne des troubles du sommeil caractérisés par des accès des sommeils importants et des accès cataplectiques qui peuvent exister à des degrés très variables.

A ces deux symptômes majeurs, s'ajoutent divers troubles qui sont évocateurs mais inconstamment retrouvés, comme les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil.

1.1 Signes cliniques.

1.1.1 Somnolence diurne

Ce symptôme est toujours présent et essentiel au diagnostic de la narcolepsie. Cette somnolence se caractérise par des accès brusques de sommeil de quelques minutes à quelques heures. Ce sommeil est directement suivi d'un retour à un état normal de la vigilance et il est réparateur. Une des particularités de la somnolence diurne chez les narcoleptiques c'est l'endormissement fréquent directement en phase de sommeil paradoxal.

Dans le but d'appréhender ces définitions de façon plus ressentie, voici le témoignage d'une patiente narcoleptique : (Julie 21 ans)

« La somnolence diurne est quelque chose de pénible...entre les envies irrépessibles de dormir, les deux à trois siestes par jour et les nuits de onze heures...c'est dur de garder le contact avec la société... »

1.1.2 Cataplexie

Les cataplexies entraînent un brusque relâchement du tonus musculaire sans altération de la conscience. Ce relâchement peut s'avérer partiel, on observe alors une atteinte de quelques muscles squelettiques (faiblesse des genoux ; chute de la tête ;...)

Mais il existe des cataplexies généralisées qui entraînent une chute et une incapacité de se mouvoir.

Les crises de cataplexie sont en relation directe avec une émotion quelle qu'elle soit.

Voici un autre témoignage : (Séverine 26 ans)

« Les crises de cataplexies apparaissent après une émotion forte et durent plus ou moins longtemps par exemple après un rire cela peut durer deux minutes, mais on n'a pas la notion du temps quand ça arrive.

Cela débute par des fourmis et après je m'écroule comme un château de carte.

La fréquence des crises varie mais cela peut m'arriver deux à trois fois par semaine... »

1.1.3 Hallucinations hypnagogiques

Ce sont des visions qui interviennent lors de l'endormissement. Ces hallucinations coïncident avec un épisode de sommeil paradoxal qui se déclenche dans les minutes qui suivent le début du sommeil. Elles peuvent être auditives ou visuelles.

Julie 21 ans témoigne :

« Tout se confond : rêve et réalité. Ce ne sont jamais des images idylliques mais plutôt des visions cauchemardesques.

Ca paraît si réel que quand la réalité reprend le dessus c'est plutôt la réalité qui semble être une illusion... »

1.1.4 Paralysies du sommeil

Ces paralysies accompagnent souvent les hallucinations et sont assez fréquentes chez les sujets narcoleptiques.

Elles se caractérisent par une incapacité à mouvoir les membres ou à ouvrir les yeux. Le malade veut bouger mais il en est incapable, c'est une situation ressentie comme très angoissante.

La durée de ces paralysies peut atteindre quelques minutes.

1.2 Evolution de la maladie.

L'évolution de cette maladie est très variable et difficile à systématiser.

D'une manière générale, la maladie reste stable durant plusieurs années. Ceci est du probablement à une meilleure connaissance de la maladie et donc à un meilleur aménagement des horaires entre les moments d'activité et les siestes.

De plus au cours des années, le sujet apprend à contrôler ses émotions et peut ainsi appréhender les situations aptes à déclencher les crises de cataplexie.

D'autres sujets évoluent vers une amélioration de leur état avec l'âge, tandis que plus rarement on observe une aggravation progressive chez certains patients.

A noter cependant que le traitement actuel permet une nette amélioration des conditions de vie de ces malades.

2 Epidémiologie

2.1 Prévalence

La narcolepsie est une maladie rare et très méconnue.

A l'échelon mondial, la prévalence de la narcolepsie est estimée à 0,02-0,05%.**(28)**

Mais au regard des études effectuées dans différents pays on peut noter des écarts de prévalence très importants : au Japon, la prévalence est de 0,59% (c'est la prévalence maximale) alors qu'en Israël on atteint un chiffre de 0,00023% (prévalence minimale). **(28)**

Ainsi on peut observer des variations considérables en fonction des caractéristiques ethniques des populations étudiées.

Tableau I : Prévalence de la narcolepsie (28)

Pays	Prévalence (%)
République Tchèque	0,02-0,03
Finlande	0,026
Hongkong	0,001-0,04
Israël	0,00023
Italie	0,04
Japon	0,16-0,59
Royaume-Uni	0,04
Etats-Unis	0,02-0,05

En France des études téléphoniques ont été réalisées et on a pu montrer que la prévalence était proche de celle de la sclérose en plaques, mais ce n'est qu'en 1998 dans le département du GARD qu'une étude a été réalisée à l'aide de questionnaires structurés sur le sommeil et remis aux médecins. (51)

16 272 questionnaires ont été dépouillés, 29 sujets ont été contactés pour la réalisation d'exams complémentaires et 3 d'entre eux ont été diagnostiqués narcoleptiques.

D'où une prévalence de 0,021% dans le département du GARD.

2.2 Influence du sexe et de l'âge

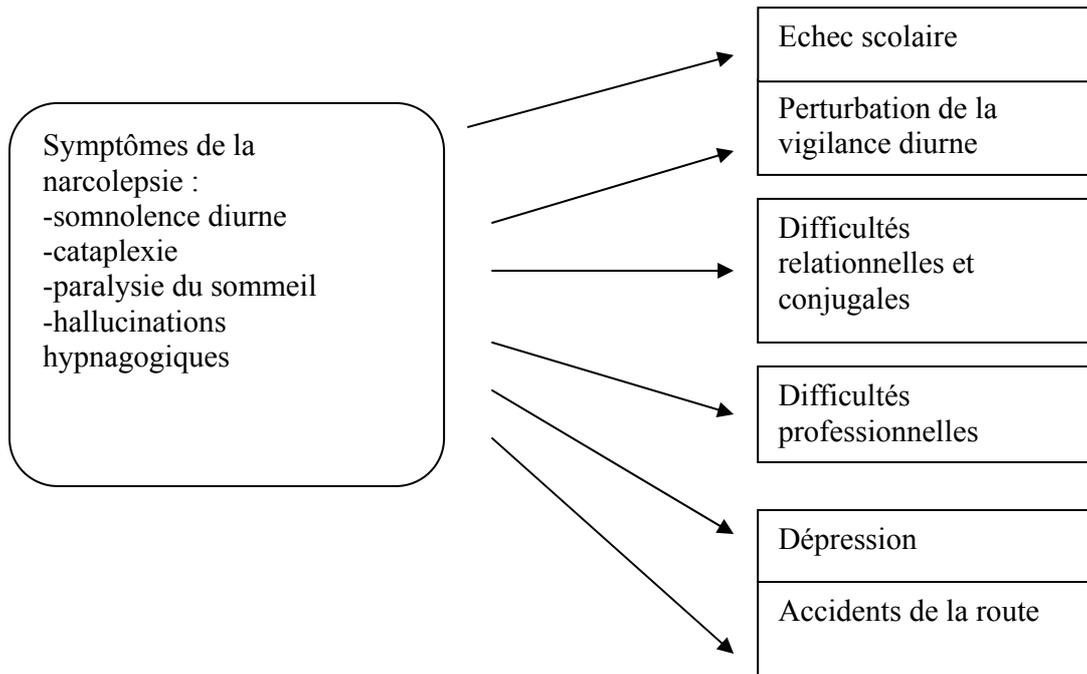
Une prédominance masculine est habituellement observée : le sex-ratio est de deux hommes pour une femme.

L'âge de début est variable, de la première enfance à la cinquantaine, avec un pic principal vers 15 ans et un pic secondaire vers 36 ans. (2)

2.3 Impact social

Comme nous l'avons vu précédemment, cette pathologie se montre très invalidante dans la vie quotidienne par la présence des deux symptômes majeurs que sont cataplexie et somnolence diurne.

Tableau II : Symptômes et conséquences psychosociales de la narcolepsie (5)



On peut voir sur le tableau ci-dessus que l'impact psychosocial se fait ressentir dans tous les domaines.

Voici un témoignage d'une patiente narcoleptique (Julie 21 ans) :

« Une jeune fille de 21 ans qui ne peut pas aller au cinéma ou en boîte sur un coup de tête car elle n'a pas pu faire de sieste avant et décaler sa prise de médicament, honnêtement jolie ou non, intelligente ou pas, ça ne tient pas la route...Pour ce qui est de mes études, je suis actuellement en DEUG dans un service pour étudiants handicapés...Il est donc difficile de prévoir quoi que se soit avec cette « foutue » maladie, là j'essaie de digérer le fait que je ne pourrai jamais passer mon permis de conduire. »

Ces quelques lignes permettent de comprendre un peu mieux le ressenti des personnes narcoleptiques et à quel point cette maladie s'insinue dans la vie de tous les jours.

En ce qui concerne la sécurité routière, un arrêté du 7 Mai 1997 stipule que les personnes narcoleptiques doivent se déclarer à la commission du permis de conduire. Cependant, les

malades jugent cette mesure discriminatoire, car les personnes diagnostiquées sont traitées et de ce fait possèdent une meilleure vigilance qu'une personne qui ignore sa maladie et par conséquent n'est pas traitée. Il est souligné toutefois que le danger existe avec le risque de somnolence qui subsiste même avec le traitement. (66)

Bien sûr, les conséquences sociales et psychologiques varient d'un individu à l'autre, car les symptômes ne sont pas toujours présents et se manifestent de manière très variable. D'autre part le vécu de cette maladie dépend grandement de l'âge et du patient lui-même.

Mais ce qui importe le plus c'est de donner un nom à cet état, car de nombreuses personnes ne sont pas diagnostiquées, vivent dans l'angoisse et sont confrontées au rejet ou à l'incompréhension de leur entourage. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

3 Etiologie

L'étiologie exacte de la narcolepsie reste encore inconnue.

On peut dire que c'est une affection multifactorielle impliquant de nombreux facteurs génétiques dont l'expression est influencée par des facteurs environnementaux.

3.1 Les facteurs génétiques.

Du fait d'un risque d'apparition de la narcolepsie qui est 10 à 40 fois plus élevé chez les sujets apparentés au premier degré à un patient atteint de cette maladie que dans la population générale (43), on a recherché des facteurs génétiques qui pourraient en expliquer l'origine.

3.1.1 Le système HLA (human leukocyte antigen)

Les molécules HLA siègent sur les membranes des cellules et dépendent de gènes : les gènes HLA, qui sont situés sur des régions du chromosome 6. On leur donne le nom de complexe HLA ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Ces gènes marquent la personnalité de l'individu, la surveillent, la défendent car il existe une implication dans la réponse immunitaire.

On distingue quatre séries alléliques d'antigènes HLA (A, B, C et D), qui sont constitués de molécules glycoprotéiques.

On a pu démontrer qu'il existe une association étroite entre la narcolepsie et ce système. Ce sont les molécules HLA.D qui sont impliquées. Il s'agit d'antigènes de classe II, que l'on retrouve spécifiquement à la surface des macrophages, lymphocytes B et des cellules épidermiques.

Les molécules HLA D peuvent être subdivisées en trois familles : DP, DQ et DR.

D'après une étude de Honda (31), la totalité des narcoleptiques étaient HLA DR2 positifs, or la prévalence de ce typage sérologique à l'échelon mondial est proche de 20%, ce qui est loin de la prévalence de la narcolepsie.

Avec le développement moléculaire, les recherches ont permis d'affiner cette association HLA-narcolepsie, et plusieurs gènes de susceptibilité à la narcolepsie ont été incriminés :

HLA DRB1*1501 et HLA DQB1*0602

Cependant selon l'origine du groupe ethnique auquel appartiennent les sujets narcoleptiques étudiés, on observe une variation importante dans l'expression du génotype : l'absence de HLA DRB1*1501 est fréquente pour les origines afro-américaines alors que sa présence est souvent retrouvée chez les caucasoïdes et les mongoloïdes. (43)

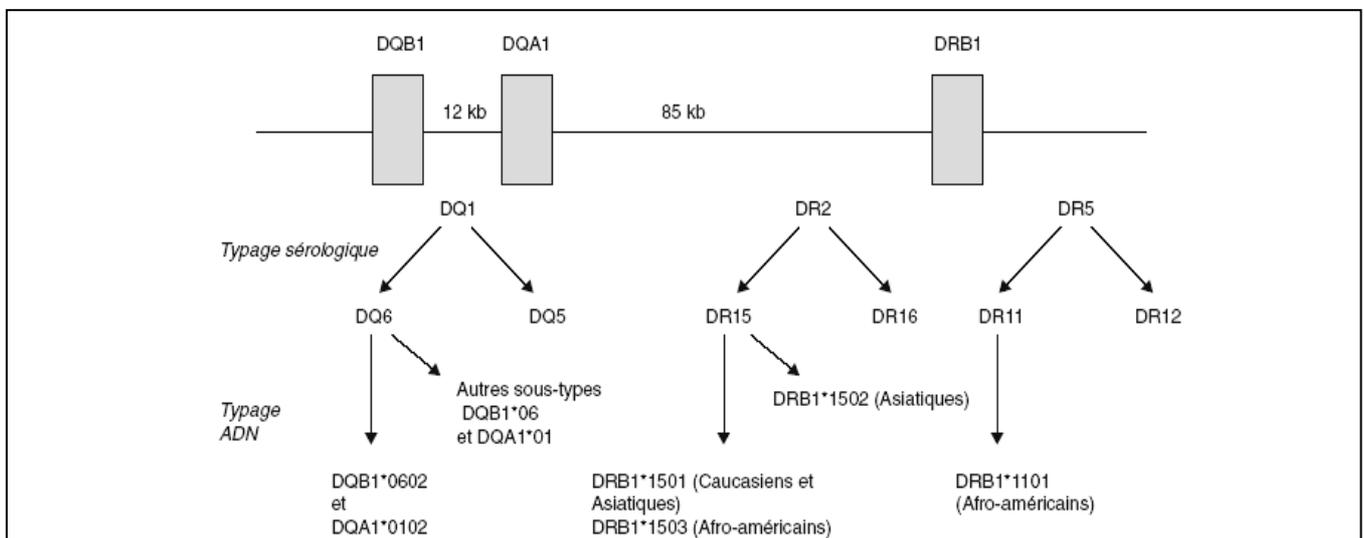


Figure 1 : HLA DR et HLA DQ les plus observés dans la narcolepsie selon l'appartenance ethnique. (43)

A travers ces différents groupes ethniques, le marqueur le plus spécifique de la narcolepsie semble être HLA DQB1*0602.

Cela signifie que les sujets homozygotes pour ces allèles ont un risque plus élevé de développer la maladie, mais la présence seule de ces allèles n'est ni suffisante ni nécessaire pour être narcoleptique.

Une telle association entre narcolepsie et le système HLA fait évoquer deux hypothèses que nous étudierons dans la seconde partie de ce travail :

1. L'implication du système HLA dans un processus dysimmunitaire ce qui pourrait expliquer que la physiopathologie de la narcolepsie suive un mécanisme auto-immun.
2. Ce sont des gènes de susceptibilité de la maladie.

3.1.2 Les gènes non liés au système HLA

Comme le système HLA est ni nécessaire, ni suffisant pour le développement de la maladie, d'autres gènes ont été étudiés. En effet, les cas familiaux sont souvent HLA DQB1*0602 négatifs ce qui suggère le rôle d'autres gènes.

3.1.2.1 Les gènes MAO-A et MAO-B (25)

L'hypofonctionnement monoaminergique retrouvé dans la narcolepsie ainsi que l'association parfois retrouvée entre cette affection et la maladie de NORRIE (c'est une dysplasie rétinienne héréditaire, dont le gène est localisé en Xp11.3/p11.4 proche de MAO-A et MAO-B), ont fait rechercher un polymorphisme particulier du gène codant pour les monoamines oxydases. L'étude du polymorphisme de l'ADN est utile en tant que marqueur génétique pour identifier les allèles à un locus donné. On recherche soit une variation allélique sur un seul nucléotide : *SNP* (*single nucleotid polymorphism*), soit une variation allélique qui diffère par le nombre de répétitions de courtes séquences nucléotidiques de l'ADN : *VNTR* (*variable number of tandem repeats*).

Ces monoamines oxydases sont des enzymes qui catalysent la désamination oxydative des monoamines, avec toutefois une nuance à faire : deux enzymes coexistent la MAO-A (spécifique de la dégradation de la noradrénaline et sérotonine) et la MAO-B (spécifique de la dégradation de la dopamine).

Une première étude (25) réalisée sur 28 sujets narcoleptiques, a montré une différence significative du VNTR intron1 du gène MAO-A entre les sujets narcoleptiques et les sujets contrôles.

Ceci n'a pas été démontré dans une autre étude réalisée par Dauvilliers *et al* (10), incluant 97 narcoleptiques avec cataplexies.

3.1.2.2 Les gènes COMT

Les COMT (catécholamines-O-méthyl transférase) sont des enzymes dégradant les amines vasopressives comme la dopamine, l'adrénaline, et la noradrénaline.

Il a été démontré un dimorphisme sexuel dans l'activité du gène codant pour les COMT ainsi qu'un effet sur la sévérité de la somnolence diurne. (10)

Ces résultats suggèrent que COMT est plus impliquée que MAO-A en faveur d'une altération plus critique des voies dopaminergiques et noradrénergiques que sérotoninergiques dans la narcolepsie.

L'impact de l'activité COMT sur les différents symptômes de la narcolepsie n'est pas encore élucidé. Cependant, ces observations semblent indépendantes de son implication directe dans la narcolepsie.

Ceci semble indiquer la présence d'un autre gène de susceptibilité.

3.1.2.3 Les gènes TNF α

Les modifications du rythme veille/sommeil sont un bon marqueur de la mise en route des défenses immunitaires. En effet, quand la réponse immune se met en place, il existe toujours d'importantes perturbations du sommeil et le principal médiateur semble être le TNF α qui est une cytokine entraînant la nécrose cellulaire. En dehors de son rôle de médiateur durant la réaction inflammatoire, le TNF α a sans doute un effet sur la régulation du sommeil physiologique.

On a donc recherché la présence d'un SNP fonctionnel dans le promoteur de TNF α , mais il existe des résultats discordants dans les études effectuées. (11)

Cependant une étude réalisée récemment a retrouvé une association entre narcolepsie et un polymorphisme sur le gène codant pour le récepteur 2 du TNF α . (29)

3.1.2.4 Les gènes à hypocretine

Cet élément fera l'objet d'une étude plus poussée dans la seconde partie.

Les hypocretines ou orexines 1 et 2, sont des neuropeptides de découverte récente. Ils dérivent d'un précurseur : la pré-pro-hypocretine.

Le groupe de neurones produisant l'hypocretine se situe dans l'hypothalamus latéral. Ces neurones se projettent sur le tronc cérébral et plus précisément sur les noyaux pédonculo-pontin,

le raphé dorsal et le locus coeruleus, d'où leur rôle probable dans la régulation du sommeil paradoxal.

Avec le modèle canin, on a pu mettre en évidence la cause de la narcolepsie chez le chien: c'est une mutation du gène codant pour le récepteur 2 de l'hypocrétine. (38)

Sur le modèle humain, plusieurs polymorphismes ont été retrouvés plus fréquents au sein des gènes codant pour les récepteurs à hypocrétines que pour les gènes codant pour la pré-pro-hypocrétine. Cependant une étude récente rapporte un rare polymorphisme codant pour la pré-pro-hypocrétine. (21)

3.1.3 Bilan

Au terme de ces différentes études, l'identification des gènes responsables est complexe, du fait de la difficulté à connaître précisément le rôle attribué à chacun des gènes candidats.

Dans les formes familiales, la contribution de HLA semble faible, reste à ce jour à découvrir le gène dominant.

Dans les formes sporadiques de la narcolepsie, c'est l'intrication des gènes HLA, hypocrétinergiques et monoaminergiques qui est probablement impliquée.

3.2 Les facteurs environnementaux

La narcolepsie humaine n'est pas due seulement à une mutation génétique, comme c'est le cas pour la narcolepsie canine.

Le fait que la narcolepsie soit moins souvent familiale que non familiale et qu'il existe une discordance entre des jumeaux monozygotes dans la maladie, suggère le rôle de facteurs environnementaux dans le développement de la maladie.

Honda *et al.*(30) ont réalisé une étude sur une paire de jumelles monozygotes (se dit de jumelles ayant un placenta commun, provenant de la division anormale d'un œuf unique). Cette paire de jumelles possède un diagnostic confirmé pour la narcolepsie et se montre HLADQB1*0602 positif.

La seconde née montre une évolution typique de la maladie, avec des accès de sommeil récurrents à l'âge de 12 ans et des cataplexies à 13 ans. Au cours de sa vie, son état s'améliore en parallèle d'une stabilité financière et sentimentale.

La première née, montre elle une évolution atypique. Les accès de sommeil n'apparaissent qu'à 45 ans et les cataplexies débutent à 50 ans. On peut l'expliquer par son vécu : à l'adolescence, elle se droguait ce qui lui a conféré une protection vis-à-vis de la maladie. A 45 ans, son fils devient délinquant, elle subit donc un stress émotionnel, ce qui correspond au début de ces symptômes.

Ce cas confirme une cause multifactorielle pour le développement de la narcolepsie, et que les jumeaux discordants pour la maladie peuvent au cours de leur vie, par différentes situations de stress, développer cette pathologie.

Il pourrait donc y avoir un lien, mais non démontré avec un facteur déclenchant, tel qu'un traumatisme physique ou psychique, une infection ou une modification du rythme veille-sommeil.

4 Physiologie du sommeil

Le sommeil est un état qui a toujours été mystérieux. Aujourd'hui encore beaucoup d'inconnus demeurent. On sait que le sommeil ne résulte pas d'un état passif et ne correspond pas à une « petite mort ». Au contraire de nombreux systèmes neuronaux sont mis à contributions.

On peut déterminer différentes phases : le sommeil lent (SL), le sommeil paradoxal (SP) et enfin l'éveil. Nous allons détailler chacune de ces phases.

Les structures physiologiques les plus importantes dans cette physiologie sont représentées dans la figure ci-dessous.

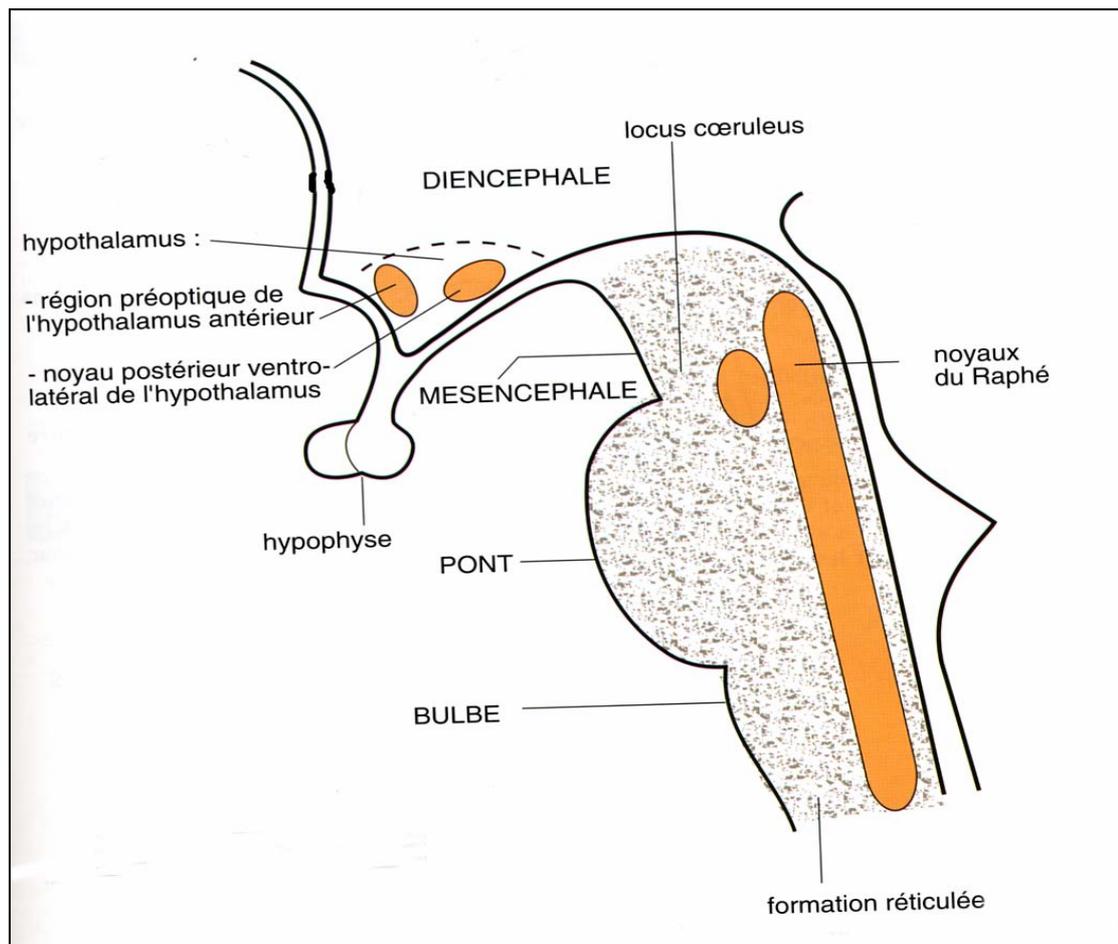


Figure 2 : Structures neurologiques impliquées dans les états de veille et de sommeil (67)

4.1 Organisation du sommeil

Les études sur la structuration du sommeil se sont faites grâce à l'utilisation de l'électro-encéphalogramme (EEG) Ce procédé sera détaillé dans la partie diagnostic de ce travail.

Le sommeil se structure en différents stades :

- Stade 0 : C'est le stade de l'éveil.
Les ondes enregistrées sont rapides, ce sont les ondes alpha et bêta.
- Stade 1 : C'est l'endormissement.
On observe un remplacement des ondes alpha et bêta par des ondes plus lentes : les ondes thêta.
- Stade 2 : Apparition de « fuseaux du sommeil » ou « spindles », de fréquence rapide et dont l'amplitude augmente puis diminue.
On voit apparaître des complexes κ qui sont des ondes bi phasiques et aussi des ondes delta qui représente moins de 20% des ondes totales.
- Stade 3 et 4 : C'est le sommeil à ondes lentes dit profond.
Les ondes delta sont spécifiques (lentes, amples et régulières).
On compte 20% à 50% d'ondes delta au stade 3 et plus de 50% au stade 4. La fréquence des « spindles » diminue.
On observe un tonus musculaire à l'EMG.
- Sommeil paradoxal : Mélange d'ondes alpha et thêta
Mouvements oculaires rapides
Atonie musculaire.

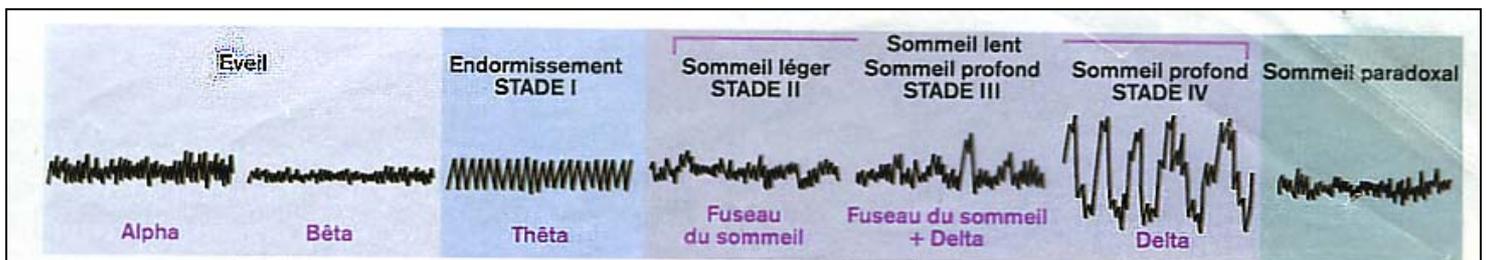


Figure 3 : Les ondes du sommeil. (69)

Ces ondes sont enregistrées par électro-encéphalogramme et varient selon l'état de conscience.

Ainsi une nuit de sommeil se fragmente en cycles. Chaque cycle comportant la succession des ces stades. En moyenne on compte quatre à cinq cycles de 90 minutes chacun.

4.2 Mécanisme de l'éveil.(7)

C'est l'éveil qui est à l'origine de l'état de veille de notre organisme ; toutes nos activités conscientes tiennent de cet état.

Sur le plan neurophysiologique, on observe à l'EEG un tracé d'ondes rapides et de faible amplitude, c'est la **désynchronisation corticale**. Cet état de veille est maintenu par des stimuli extérieurs (auditifs, sensitifs, visuels,...) ou par des stimuli endogènes d'ordre végétatif, affectif,...

On peut distinguer deux états de veille :

- **La vigilance**

C'est la capacité d'attention. Cet état se manifeste, entre autre, lors d'un danger et se caractérise par une agitation. Sont impliqués des neurones monoaminergiques.

- **La performance**

C'est la capacité de réalisation. On observe cet état lors d'une réflexion, pour résoudre un problème...C'est la voie histaminergique du système diffus de l'hypothalamus postérieur qui régule cet état.

L'éveil est la conséquence de deux mécanismes :

- *Inhibition des réseaux du sommeil.*
- *Activation des réseaux de l'éveil, qui est commandée par notre horloge interne.*

Ce réseau actif de l'éveil est constitué de plusieurs systèmes neuronaux :

1. **Système histaminergique de l'hypothalamus postérieur** .La fréquence de décharge est élevée durant l'éveil, diminuée durant le sommeil lent et nulle lors du sommeil paradoxal.
2. **Système du télencéphale basal** ou substance innommée, contenant des neurones cholinergiques et GABAergiques.
3. **Système thalamique** des noyaux intra laminaires.
4. **La formation réticulée.**
5. Système noradrénergique du **locus coeruleus**.

6. **Système sérotoninergique du raphé antérieur**, contrôlant l'activation corticale et comportementale durant l'éveil. Cette zone est également impliquée dans la préparation du sommeil.
7. **Système cholinergique mésencéphalique**.

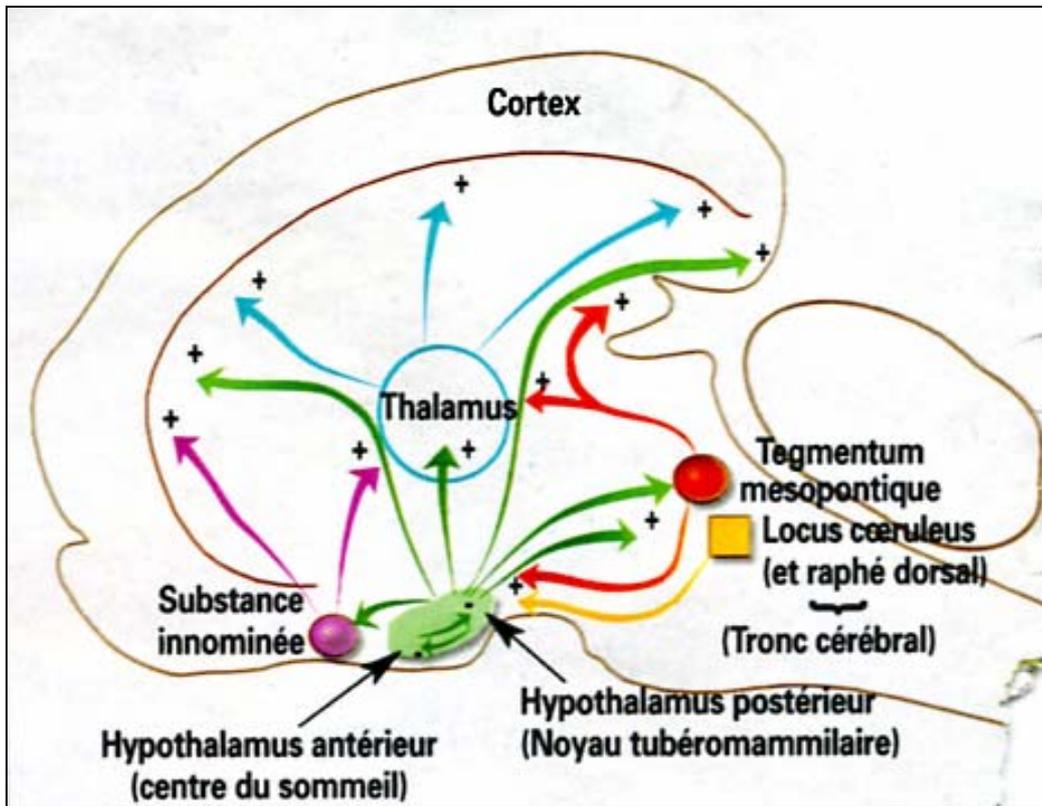


Figure 4 : Les structures neurologiques participant à la désynchronisation corticale (69)

L'éveil résulte donc d'une interaction entre ces différents systèmes neuronaux. Certains de ces réseaux sont clairement individualisés comme le **système histaminergique de l'hypothalamus postérieur** ou le **réseau noradrénergique du locus coeruleus**. Pour les autres le travail est plus complexe et tout cela reste à l'état de supposition.

4.3 Mécanisme du sommeil lent.(7)

Cet état correspond à une diminution des fonctions nerveuses se traduisant par une **synchronisation corticale**. En effet on observe des tracés de faible amplitude sur l'EEG. Deux ensembles majeurs semblent impliqués :

La région préoptique de l'hypothalamus antérieur tient un rôle prépondérant dans la genèse du sommeil lent. En effet Gallopin *et al* (19) ont permis de localiser des neurones situés dans le noyau ventrolatéral préoptique (VLOP). Ces neurones contiendraient le neurotransmetteur GABA et seraient inhibés par la noradrénaline, l'acétylcholine et la sérotonine qui sont des neurotransmetteurs de l'éveil. Ces neurones possèdent, d'autre part, des projections sur les neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur (structure régulant l'éveil).

Les noyaux intra laminaires et les noyaux réticulaires du thalamus, qui permettent un maintien du sommeil lent.

L'endormissement serait du à deux actions simultanées :

- *Une activation de la région préoptique qui résulterait de l'action des neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal. La 5HT libérée par le noyau du raphé dorsal (NRD) va stimuler l'air préoptique de l'hypothalamus antérieur et permet, après accumulation, d'activer les réseaux du sommeil lent. L'éveil provoque donc sa propre inhibition avec un certain délai.*
- *Une inhibition par la région préoptique de l'hypothalamus postérieur et de la formation réticulée.*

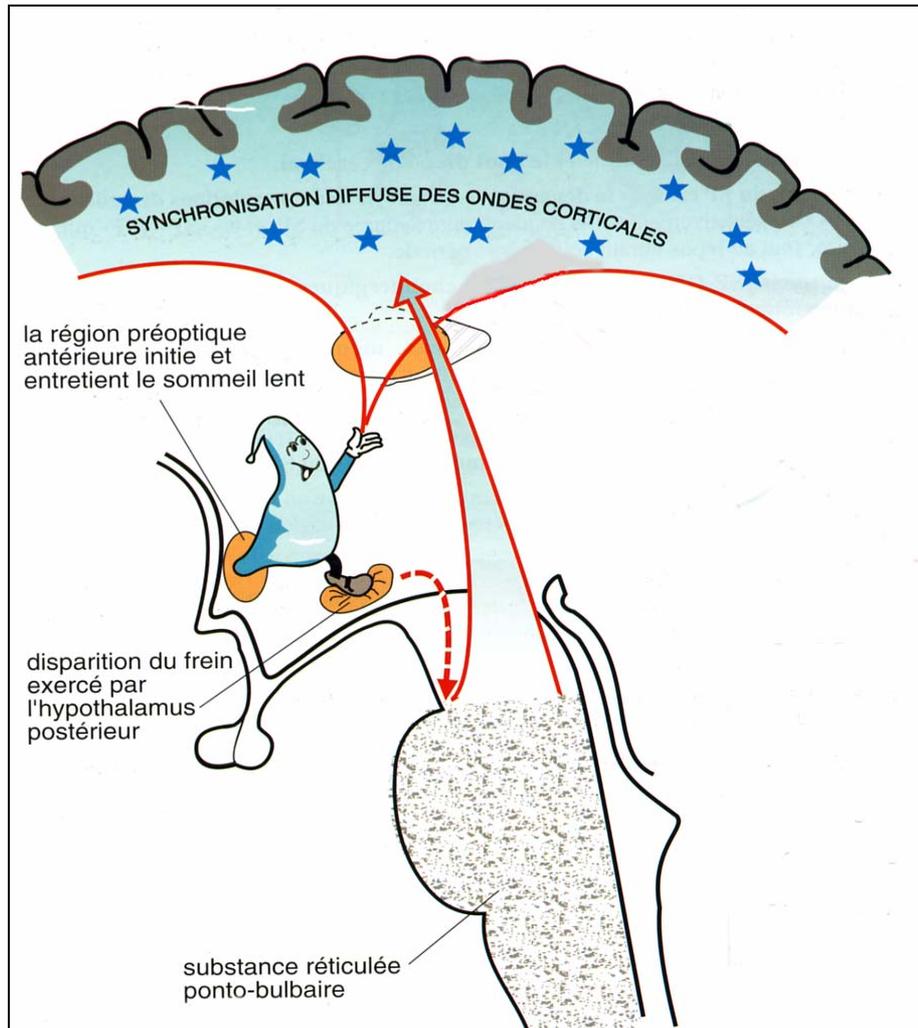


Figure 5 : Les mécanismes du sommeil lent.(67)

La région préoptique de l'hypothalamus postérieur exerce une action inhibitrice sur l'hypothalamus postérieur et permet une synchronisation corticale.

4.4 Mécanismes du sommeil paradoxal (7)

Il tient son nom de son état paradoxal car il associe des signes profonds du sommeil avec une activité cérébrale intense : le corps n'a plus aucun tonus musculaire, seuls les yeux effectuent des mouvements très rapides.

Ce sommeil paradoxal fait intervenir un réseau exécutif et un réseau permissif.

Le réseau exécutif est constitué de neurones cholinergiques situés dans la formation réticulée (responsables de l'activation corticale) et dans le noyau pédonculo pontin tégmental (responsables de l'activation corticale et des mouvements oculaires); ce sont les neurones SPon. Ils sont responsables de l'atonie musculaire.

Opposé à ce réseau exécutif, existe un réseau qui lui est permissif; il est composé de neurones monoaminergiques, les neurones SPoff.

Tout se passe comme si au début du sommeil paradoxal, les neurones SPoff s'éteignent et lèvent l'inhibition sur les neurones SPon.

C'est donc le système permissif qui contrôle l'apparition du sommeil paradoxal et empêche son apparition durant l'état de veille.

Il existe une alternance entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal, cette alternance définit le rythme ultradien.

4.5 La régulation veille/sommeil (7)

Les états de veille et de sommeil sont des phénomènes qui sont liés. Leur alternance se réalise à travers des interactions réciproques entre les réseaux neuronaux renfermant des neurones de nature :

EV-on (monoamines de l'hypothalamus postérieur et du NRD)

SL-on (région préoptique)

SP-on (neurones cholinergiques du pont et du bulbe)

Mais cette alternance est régie par deux processus :

- **Régulation circadienne**

C'est l'horloge interne qui définit un rythme d'environ 24 heures. Ce rythme est généré par des neurones situés dans l'hypothalamus antérieur, au niveau de la région préoptique.

Cette horloge est responsable du contrôle temporel du cycle veille/sommeil.

Les facteurs qui déterminent ce rythme sont des facteurs extérieurs comme la température, le conditionnement social, ou encore des facteurs hypnogènes ; des substances telles que le facteur S (muramyl dipeptide) ou encore le VIP (vaso intestinal peptid) s'accumulent dans le cerveau au cours de l'éveil et au-delà d'un certain seuil peuvent déclencher le sommeil.

- **Régulation homéostatique**

C'est un phénomène accumulatif qui augmente pendant l'état de veille et diminue progressivement lors de la période du sommeil. Tout retard en sommeil, se ressent par de la

fatigue Cette dette de sommeil pourrait s'expliquer par l'accumulation de la sérotonine au niveau hypothalamique.

On a également découvert récemment le rôle du monoxyde d'azote NO qui est un neurotransmetteur gazeux. Son implication est sujette à de nombreuses incertitudes, mais cela démontre bien la complexité de cette régulation. On ne connaît certainement pas tous les acteurs à l'heure actuelle.

La régulation veille/sommeil ferait donc intervenir :

- **L'horloge biologique avec le rythme circadien**
- **Les réseaux exécutifs de l'éveil**
- **Les deux « pace makers » que sont le sommeil lent et le sommeil paradoxal, définissant le rythme ultradien.**

La figure suivante récapitule cette régulation.

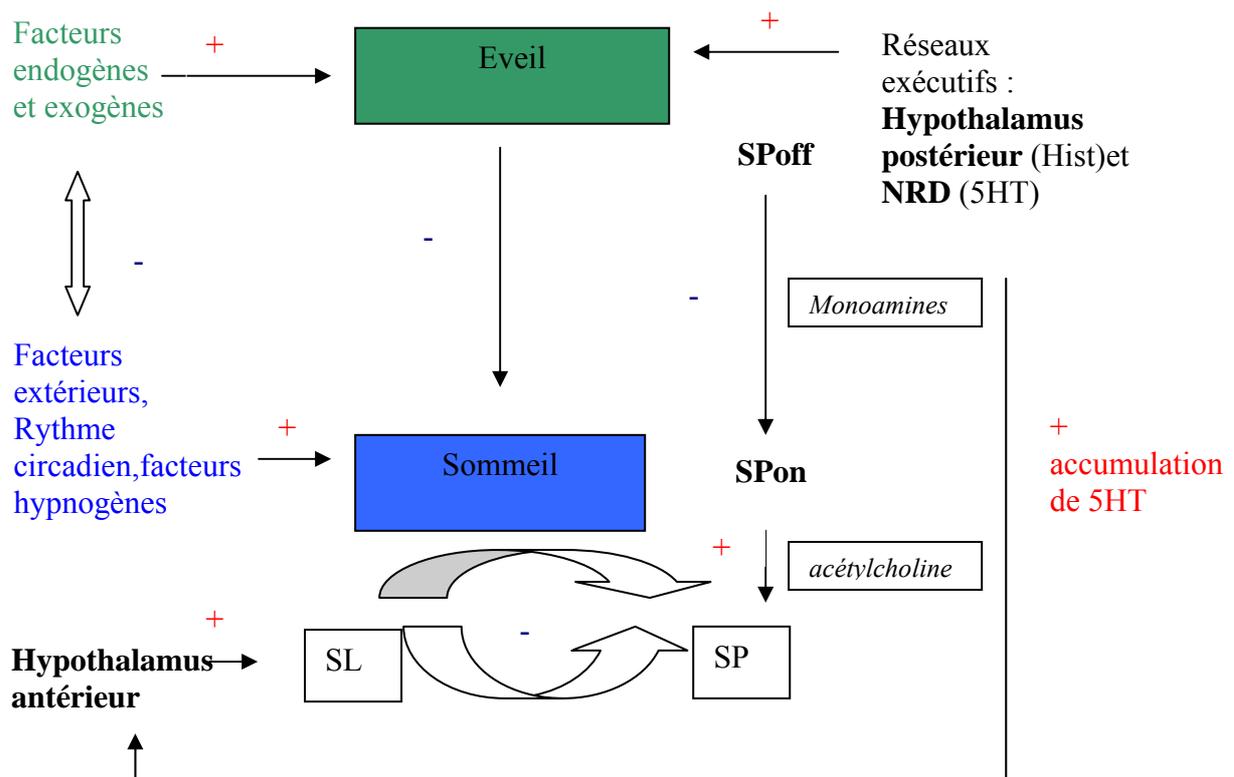


Figure6. Synthèse des mécanismes de régulation veille/sommeil (56)

5 Physiopathologie de la narcolepsie

La physiopathologie de la narcolepsie a bénéficié d'avancées avec notamment la découverte des hypocrétines.

Cependant de nombreux éléments restent incompris ou à l'état d'hypothèses.

5.1 Altération de la régulation veille/sommeil

Comme nous l'avons vu précédemment la régulation veille/sommeil fait appel à trois processus :

- Processus homéostatique
- Processus circadien
- Processus ultradien

La narcolepsie a été considérée comme une pathologie du sommeil paradoxal. En effet, les sujets narcoleptiques s'endorment la plupart du temps en sommeil paradoxal (c'est ce qui est d'ailleurs utilisé pour diagnostiquer cette maladie). Mais quelquefois, l'endormissement ne se fait pas directement en sommeil paradoxal, d'où la considération de la narcolepsie comme une maladie de la veille et du sommeil avec des manifestations pathologiques du sommeil paradoxal.

A savoir maintenant lequel ou lesquels des trois processus est altéré ?

5.1.1 Le processus homéostatique (61)

La fonctionnalité du processus homéostatique peut-être mis en évidence par des études de privation du sommeil. On sait que la propension du sommeil peut-être appréciée par la quantification de l'activité à ondes lentes. Cette activité croît exponentiellement pendant la journée et décroît de la même manière au cours du sommeil.

Tafti *et al* (61), dans une étude menée sur des sujets narcoleptiques et sujets contrôles après privation de sommeil de 16 à 24 heures, suggèrent que le processus homéostatique du sommeil lent est fonctionnel dans la narcolepsie.

5.1.2 Le processus circadien

Dans la narcolepsie le processus circadien d'alternance veille/sommeil est altéré. (15)
Les narcoleptiques ont en effet un sommeil de nuit fragmenté et un accroissement du sommeil diurne en comparaison à des sujets contrôles.
Ainsi on peut dire que le niveau d'éveil est augmenté pendant la nuit et réduit pendant la journée.

5.1.3 Le processus ultradien

Celui-ci est très fort chez les narcoleptiques, démonstration faite par les épisodes de sommeil diurne intervenant avec la même périodicité que l'alternance sommeil lent et sommeil paradoxal. Ces épisodes sont donc la continuité des cycles de sommeil nocturne. (15)
On peut l'expliquer par la faiblesse du processus circadien, qui permet l'émergence d'une composante ultradienne très forte modulant l'alternance veille/sommeil.
On peut conclure à une rythmicité du sommeil lent à quatre heures et du sommeil paradoxal à deux heures, ce qui pourrait expliquer la symptomatologie de la maladie.

En effet certains symptômes associent des composantes de l'éveil et du sommeil paradoxal :

- les cataplexies correspondent à l'atonie musculaire observée en phase de sommeil paradoxal.
- les hallucinations, quand à elles, correspondent à l'activité onirique survenant en état de veille partiel.

5.2 Processus auto-immun ?

La narcolepsie du fait de son association avec le système HLA a fait supposer une origine auto-immune (6). La polyarthrite rhumatoïde ou le diabète de type I sont des maladies supposées d'origine auto-immune avec lesquelles il existe une transmission héréditaire de certains anti-gènes HLA.

Or les études classiques de neuro-immunologie sont restées négatives pour l'essentiel.

Depuis la découverte de l'hypocrétine et de son rôle dans le sommeil, les recherches sont en bonne voie pour expliquer la physiopathologie de la narcolepsie.

En effet, les neurones à hypocrétine de l'hypothalamus sont détruits chez les patients par un processus probablement inflammatoire.

Nous verrons dans la seconde partie, comment évolue cette théorie en fonction des recherches menées.

5.3 Analyse pharmacologique

L'existence d'un modèle animal a permis l'investigation pharmacologique de la narcolepsie. En effet le chien partage avec l'homme les cataplexies, la somnolence diurne et l'endormissement en sommeil paradoxal. (34)

5.3.1 Analyse du système cholinergique.

Les agonistes cholinergiques de type muscarinique exagèrent les cataplexies tandis que les antagonistes (atropine, scopolamine) les diminuent. (12)

On a pu mettre en évidence une *up-régulation* des récepteurs de type M2 dans la formation réticulée chez les chiens narcoleptiques, ceci étant corrélé par le fait qu'en injectant du carbachol (agoniste cholinergique) à dose de 10 nmol, on observe une cataplexie chez les chiens malades, alors qu'il faut une dose de 50 nmol chez les contrôles pour voir apparaître les mêmes symptômes. (33)

De plus ces récepteurs M2 sont situés dans le système muscarinique cholinergique basal qui est en relation directe avec le système limbique, qui est le centre régulateur des émotions. (22)

5.3.2 Analyse de système monoaminergique (16) (47)

Les résultats des études montrent que les récepteurs β_1 et β_2 n'ont pas de rôle dans l'induction des cataplexies.

Les récepteurs α_1a , quand ils sont antagonisés, entraînent une amélioration des symptômes à la différence des récepteurs α_1b , qui antagonisés par la prazosine, induisent une aggravation des symptômes.

Les récepteurs α_2 antagonisés par la yohimbine entraînent une aggravation.

On a observé en effet un déficit monoaminergique dans la narcolepsie, d'où une diminution de l'activité des neurones SPoff et de par la même une diminution de l'efficacité du système permissif. Cette observation permettrait d'expliquer la symptomatologie de la narcolepsie notamment les anomalies du sommeil paradoxal.

Ceci semble être corrélé avec l'anomalie des voies hypocrétinergiques car ces neurones possèdent des projections sur le locus coeruleus contenant de nombreux neurones noradrénergiques. Il se peut donc que la diminution de l'activité monoaminergique soit reliée à la diminution de l'hypocrétine.

5.3.3 Analyse du système dopaminergique (48) (49)

Des études chez le chien ont permis de constater que de petites doses d'agonistes dopaminergiques, augmentent les crises de cataplexie. Ce qui prouve l'implication de ce système dans la survenue des cataplexies. Ce sont les récepteurs D2 et D3 qui sont concernés.

Les inhibiteurs de la recapture de la dopamine (mazindol ou amineptine) n'ont pas d'effets sur la cataplexie alors qu'ils possèdent un effet éveillant puissant, or ces produits ont peu d'effets sur le sommeil paradoxal en comparaison avec les produits noradrénergiques et sérotoninergiques, leur effet principal étant une diminution du sommeil lent profond.

5.4 Neurobiologie des cataplexies (32)

Pendant la phase d'éveil (figure 7), les neurones hypothalamiques cholinergiques du noyau latérodorsal (LDT) et pédonculopontin (PPT) sont inhibés par les régions aminergiques du cerveau, comme le locus coeruleus et le noyau du raphé. Or les neurones cholinergiques possèdent des projections au niveau de la médulla médiane qui possède elle-même une activité inhibitrice sur les motoneurones. De plus les neurones du locus coeruleus ont des projections activatrices au niveau de ces mêmes motoneurones. Ceci explique le tonus musculaire durant l'éveil.

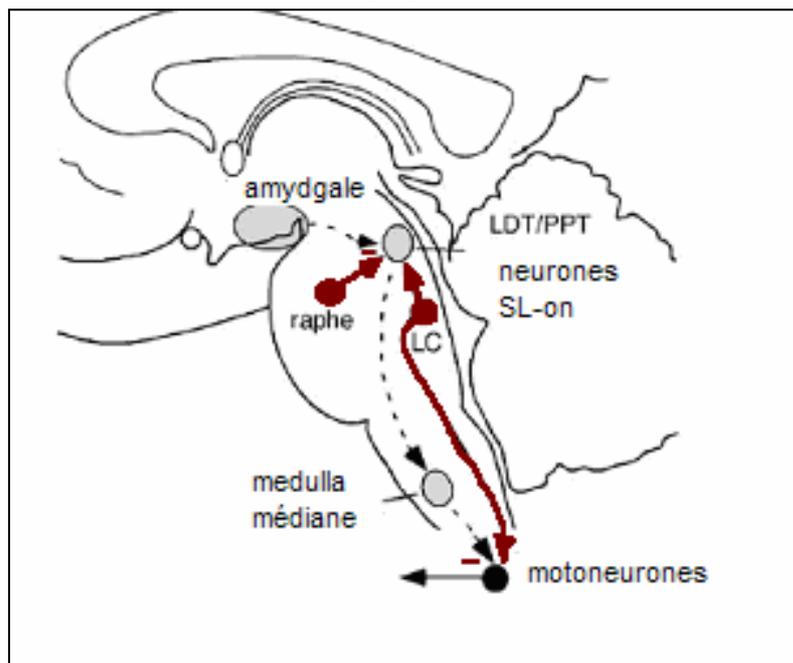


Figure 7 : Neuropharmacologie lors de l'éveil (32)

Au contraire, **pendant le sommeil paradoxal**, les neurones aminergiques sont silencieux, permettant ainsi une levée d'inhibition des neurones cholinergiques qui peuvent ainsi exercer leur activité stimulatrice sur la médulla médiane provoquant une atonie musculaire. Cette région de la médulla médiane présente en plus des projections inhibitrices sur le locus coeruleus.

Lors d'une cataplexie, (*Figure 8*) la physiologie est probablement la même que celle décrite pendant le sommeil paradoxal, à la seule différence que les neurones du locus coeruleus sont silencieux mais pas ceux du noyau du raphé, ce qui explique probablement que la conscience soit préservée durant ces attaques de cataplexie. Les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé permettent une préservation de la conscience mais leur activité stimulante n'est pas assez forte pour inhiber significativement le mécanisme d'atonie musculaire.

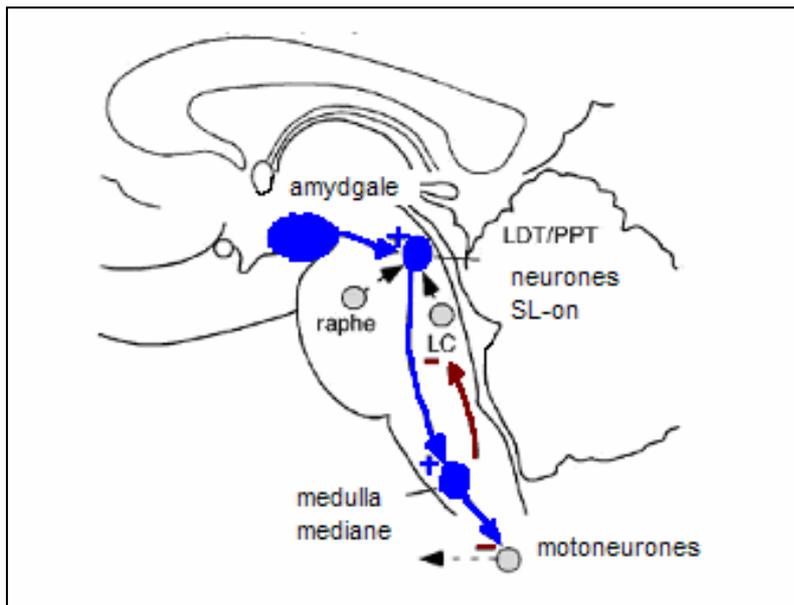


Figure 8: Neuropharmacologie lors des cataplexies (32)

5.5 Bilan

Ainsi la somnolence diurne et les crises de cataplexie sont contrôlées par des systèmes pharmacologiques différents. La somnolence est principalement sous le contrôle dopaminergique et les cataplexies sont quand à elles, sous l'influence du système noradrénergique et cholinergique.

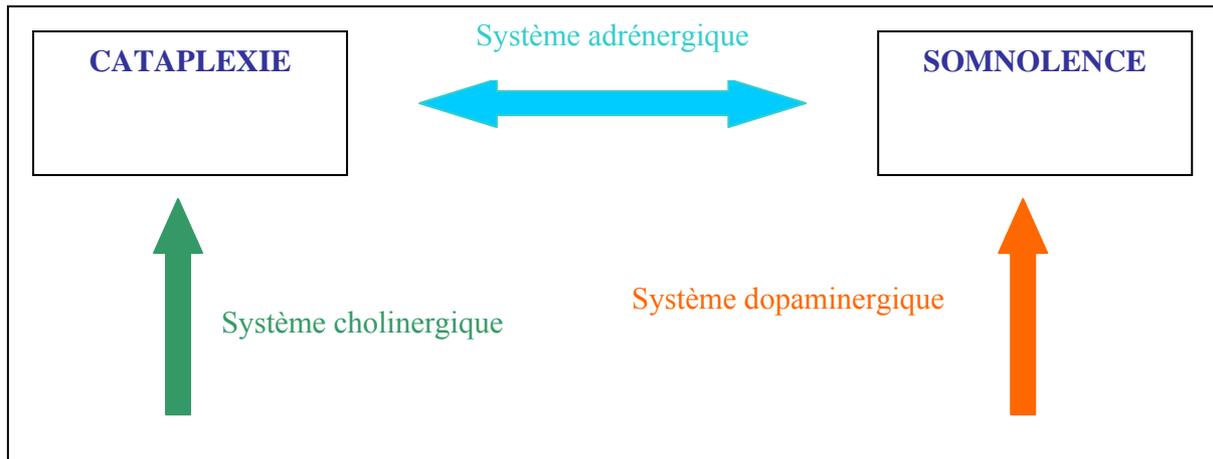


Figure 9 : Implications des neurotransmetteurs dans la narcolepsie-cataplexie

6 Diagnostic

Les critères pour le diagnostic de la narcolepsie évoluent concomitamment avec les études menées pour mieux comprendre cette maladie.

On se base actuellement sur deux éléments essentiels que sont la clinique et les examens complémentaires.

6.1 La clinique

Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes de la narcolepsie (cataplexie, somnolence diurne, paralysies du sommeil et hallucinations hypnagogiques) sont utilisés comme critères pour le diagnostic, mais seuls les deux premiers sont obligatoires.

Mais ces symptômes n'apparaissent pas chez tous les patients (hormis la somnolence diurne) et se manifestent avec une intensité variable, ce qui complique le diagnostic.

Il est donc nécessaire d'effectuer des examens complémentaires quand la clinique seule ne permet pas d'affirmer le diagnostic.

6.2 Les examens complémentaires

Il en existe deux la polygraphie du sommeil et le typage HLA.

6.2.1 La polygraphie

6.2.1.1 Principe

Le principe est simple : il consiste à enregistrer un certain nombre de paramètres du sommeil à l'aide d'électrodes placées sur le patient.

- On utilise des électrodes placées au niveau du cuir chevelu en des endroits spécifiques : c'est l'EEG (électroencéphalogramme). Il enregistre l'activité cérébrale correspondant à des influx nerveux.
- D'autres électrodes sont placées à l'angle externe des yeux, on obtient ainsi l'EOG (électro-oculogramme), qui renseigne sur les mouvements oculaires.
- Enfin, d'autres électrodes sont placées au niveau du menton, ce qui permet de connaître le tonus musculaire. C'est l'EMG (électromyogramme).

Grâce à cette technique on peut définir deux états de sommeil :

- **Le sommeil lent**, lui-même découpé en stades de 1 à 4.
- **Le sommeil paradoxal**, caractérisé par des mouvements oculaires rapides et par une activité cérébrale intense.

L'enregistrement continu d'une nuit de sommeil permet de déterminer l'enchaînement et la durée des différents types et stades de sommeil. La représentation schématique de cet enchaînement s'appelle **l'hypnogramme**.

6.2.1.2 En pratique

Pour le diagnostic de la narcolepsie on utilise cette technique pour un suivi polygraphique du sommeil de nuit permettant de mettre en évidence plusieurs perturbations :

- Un endormissement rapide le soir
- Une précocité du sommeil paradoxal (50% des cas seulement)
- Des éveils nombreux durant la nuit.

On utilise également ce procédé polygraphique pour réaliser un TILE (test itératif de latence d'endormissement).

Ce test se réalise la journée de 10 heures à 18 heures. Le sujet est alors invité à se coucher toutes les deux heures (soit cinq fois dans la journée) et essaie de s'endormir.

Si le sujet s'endort, on poursuit l'enregistrement pendant, au maximum, quinze minutes, afin de rechercher la présence de sommeil paradoxal.

La latence d'endormissement est le temps écoulé entre l'extinction de la lumière et l'endormissement du sujet.

Pour conclure au diagnostic de la narcolepsie (accès de sommeil) il faut une moyenne des latences d'endormissement inférieure à sept minutes pour les cinq tests.

On recherche également les phases de sommeil paradoxal, car un sujet narcoleptique s'endort fréquemment dans cette phase : il faut au moins deux endormissements en sommeil paradoxal pour diagnostiquer un sujet narcoleptique.

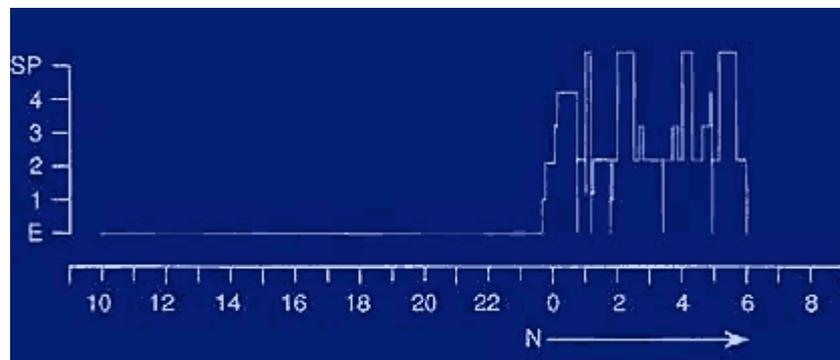


Figure 10 : Hypnogramme d'un sujet normal.(69)

L'endormissement nocturne débute par un sommeil lent. Pendant la nuit (N), on retrouve quatre épisodes de sommeil paradoxal (SP).

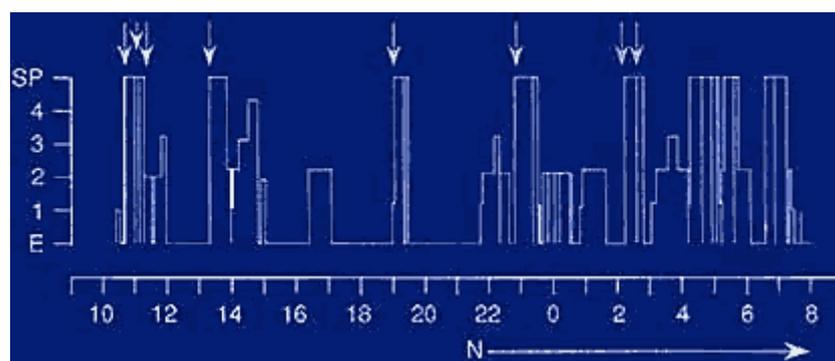


Figure 11 : Hypnogramme d'un sujet narcoleptique.(69)

Le sommeil nocturne est fragmenté par de nombreux éveils (E). Les flèches correspondent aux endormissements en SP durant la journée et la première partie de la nuit.

6.2.1.3 Le test de maintien d'éveil

Ce test de maintien d'éveil, est pour certains plus pertinent que la mesure du temps d'endormissement.

Les enregistrements sont réalisés par périodes de 30 minutes et répétés toutes les deux heures. Le sujet est installé dans un fauteuil confortable avec une luminosité normale. On lui demande de résister alors à la somnolence.

Ce test permet de différencier un sujet normal d'un sujet « pathologique ».

6.2.2 Typage HLA

La narcolepsie étant liée au système HLA, il est intéressant de rechercher les marqueurs. Un examen sanguin permet de mettre en évidence les séquences HLA DR2 et HLA DQB1*0602. L'intérêt diagnostique que revêt le groupage HLA est certain. Certains sujets présentant des éléments cliniques incomplets, l'absence des marqueurs HLA écarte pratiquement la narcolepsie. Mais en aucun cas la présence seule de ces marqueurs permet de diagnostiquer un patient.

6.3 Nouveaux outils

Suite à la découverte de l'hypocrétine, Nishino *et al* (50) ont rapporté des concentrations diminuées d'hypocrétines 1 dans le LCR de personnes narcoleptiques.

Ce dosage semble être un nouvel outil pour le diagnostic particulièrement sensible et spécifique. Il se fait par RIA (*radio immuno assay*). On considère un taux normal lorsque la concentration est supérieure à 200 pg/mL et lorsque la concentration est inférieure à 110 pg/mL le taux est anormalement faible.

Mignot *et al* (45) ont étudié 275 sujets avec des troubles du sommeil et ont dosé les concentrations de l'hypocrétine dans le LCR en comparaison à des sujets contrôles.

Il s'est avéré que quasi tous les sujets avec narcolepsie et cataplexie et HLA positifs ont des taux très bas en hypocrétine, alors que les sujets sans cataplexies et les sujets HLA négatifs ont rarement des taux bas d'hypocrétine.

La sensibilité de ce test est de 87% et la spécificité est de 99% seulement lorsqu'il y a présence de cataplexie. Sinon la sensibilité est de 60% et la spécificité de 87% en l'absence de cataplexie.

La mesure de l'hypocrétine 1 dans le LCR devient donc un outil pertinent pour le diagnostic de la narcolepsie et serait même le plus spécifique avec la cataplexie.

Mais du fait de son caractère invasif (il faut réaliser une ponction lombaire), il doit être réservé aux formes atypiques rendant un diagnostic incertain.

6.4 Diagnostic différentiel

Du fait de ses symptômes et sa faible prévalence, le diagnostic de la narcolepsie peut-être difficile et confondu avec d'autres pathologies.

Même si la **cataplexie** est reconnue comme quasi-pathognomonique de la narcolepsie, on peut la retrouver dans d'autres désordres neurologiques :

-Maladie de NIEMAN-PICK : trouble du métabolisme lipidique entraînant une lipoïdose hépatosplénique (surcharge lipidique au niveau du foie et de la rate).

Les manifestations de cette maladie sont des œdèmes, de la fièvre, un arrêt du développement et une hypotonie musculaire.

-Tumeurs cérébrales.

Ainsi il faut bien définir ces cataplexies qui doivent répondre à cinq critères **(31)** :

1. perte du tonus musculaire brutale
2. provoquée par une émotion
3. de courte durée
4. amélioration par un traitement avec clomipramine ou imipramine
5. pas de perte de conscience ou de la mémoire.

Il peut y avoir aussi des confusions avec le **syndrome d'apnée du sommeil**.

C'est un trouble du sommeil s'accompagnant de troubles ventilatoires avec une respiration périodique allant même vers un arrêt respiratoire mortel.

D'où l'intérêt d'étudier la respiration durant l'examen polygraphique du sommeil.

Enfin on peut citer l'étude entreprise par *Bassetti et Aldrich (3)* Ils ont analysé les différences cliniques entre un groupe de sujets narcoleptiques avec ou sans cataplexies et un groupe de sujets atteints d'autres hypersomnies (apnées du sommeil, syndrome d'impatience des membres inférieurs)

Ceci a permis d'établir un score clinique qui dépend de la réponse à 5 questions :

1. difficulté de résister au sommeil
2. le sommeil a un aspect « rafraîchissant »
3. présence d'une sieste le midi
4. déverrouillage des genoux
5. chute de la mâchoire.

Ainsi on peut avoir une sensibilité du diagnostic à 96% et une spécificité à 98% sur la narcolepsie grâce a ce test.

6.5 Etude d'un cas clinique

Pour illustrer cette première partie, voyons un cas réel qui va résumer l'aspect clinique de la narcolepsie, les examens réalisés, la difficulté du diagnostic et un aspect particulier du traitement par le Modiodal®=modafinil

6.5.1 Présentation du sujet

Monsieur X né en 1974

Il est marié avec un enfant

Il est cycliste professionnel depuis 8 ans

6.5.2 Consultation du 31/12/2002

Elle est effectuée par un médecin neurologue.

Mr.X, se plaint de malaises intenses qui apparaissent lors d'un éclat de rire, lorsqu'il s'énerve ou encore lorsqu'il tousse.

Il se plaint également d'un sommeil perturbé et d'une asthénie persistante.

Par ailleurs, aucun problème particulier. Il continue à s'entraîner.

Cependant les premiers troubles sont apparus à la suite d'une chute, ayant entraîné un choc violent au mois de Juillet lors du tour de France.

Au total

On suppose une malformation de charnière cervico-occipitale, d'où un examen IRM programmé.

Celui s'avère par la suite normal.

Les troubles du sommeil sont attribués à la naissance d'un enfant en Septembre.

6.5.3 Consultation du 18/02/2003

Les malaises de Mr X persistent.

Dans le cadre du cyclisme professionnel, il est suivi par un cardiologue de façon régulière. Celui-ci pense que les malaises liés à une émotion ou à un rire, se situent dans le cadre de malaises vagues.

Ceci peut s'expliquer par son entraînement intensif (plusieurs heures par jour) et par le fait que son cœur bat naturellement lentement.

Au total

Rectification de son programme d'entraînement.

6.5.4 Consultation du 29/03/2003

Mr.X retourne voir le médecin neurologue car il reste gêné par ses malaises.

Il se dit toujours fatigué dans la journée mais peut continuer son métier au prix de nombreux efforts.

Ces problèmes de somnolence sont handicapants notamment au volant où il lutte contre le sommeil, après les repas,...

En parallèle de ses troubles de vigilance est apparu un sommeil de nuit de mauvaise qualité avec de nombreux éveils cependant de courte durée.

Au total

Il est demandé un examen polysomnographique de son sommeil pour rechercher un syndrome d'apnée du sommeil.

Bilan de l'examen polygraphique nocturne

Au total 467 minutes de sommeil, répartis de la façon suivante :

Stade 1 et 2	Stade 3 et 4	Sommeil paradoxal
215 minutes	97 minutes	155 minutes

On note de nombreux micro-éveils : 160 soit 20 par heure.

Par contre on note une absence d'apnées lors du sommeil de Mr.X.

On peut donc exclure le diagnostic de syndrome d'apnée du sommeil.

Toutefois on peut noter une légère déstructuration du sommeil avec la présence de nombreux micro-éveils.

6.5.5 Consultation du 24/06/2003

Mr X est pris en charge par le centre du sommeil de Nantes à la demande du médecin de l'équipe et du service de médecine du sport du CHU de Nantes.

Il est en arrêt de travail depuis 6 semaines à la suite d'une fracture du bras gauche ; il signale une légère amélioration de sa somnolence diurne mais ces malaises persistent.

On demande donc un TILE et un typage HLA.

Résultats

Le TILE montre un endormissement en 4 minutes à tous les tests avec un EEG évocateur d'un sommeil paradoxal à deux reprises.

Les deux phénotypes retrouvés sont DRB15 et DQB1*0602.

Au total

À la vue de ces résultats, le diagnostic de narcolepsie-cataplexie ne fait aucun doute.

Il est prévu de compléter le dossier par un nouvel enregistrement de nuit et par des tests de maintien d'éveil, le premier n'étant pas en possession du centre de sommeil de Nantes.

6.5.6 Commentaires de ce cas

On réalise bien ici la difficulté de poser le diagnostic si celui-ci est mal orienté. Cette maladie reste en effet très méconnue des médecins non spécialistes.

Notons aussi le fait que ces symptômes apparaissent après une chute violente, on peut donc faire le lien avec l'étiologie de la maladie. En effet nous avons vu que les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans le processus d'apparition de la narcolepsie, il est également supposé qu'un traumatisme psychique ou physique soit un facteur déclenchant, ce qui rejoint le cas décrit. Enfin arrêtons-nous un instant sur le traitement mis en place. (Les traitements seront détaillés ultérieurement)

Ici il semble impératif de mettre en place un traitement par le modafinil, stimulant non amphétaminique qui possède une efficacité sur la somnolence diurne mais pas sur les accès de cataplexie.

Un problème se pose ici, du fait que Mr X est un sportif de haut niveau et il y a donc nécessité d'une demande d'autorisation pour utiliser ce médicament.

Des recherches ont été effectuées par le laboratoire commercialisant ce médicament.

Des cas similaires ont été rapportés entre autre, une joueuse de golf qui est sous traitement depuis 2000, avec une nette amélioration de son état.

Mr X est mis sous traitement et la déclaration auprès des autorités est faite. Toutefois, aujourd'hui la demande n'est pas encore acceptée et Mr X n'a pas le droit de participer à des compétitions avec ce traitement.

**PARTIE II : Les hypocretines dans la
narcolepsie-cataplexie.**

La découverte de deux nouveaux neuropeptides, que sont les hypocrétines ou orexines, a permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de la narcolepsie. C'est le modèle animal qui est à l'origine de cette avancée, avec la découverte d'un dysfonctionnement du système hypocrétinergique, responsable de la narcolepsie chez le chien et la souris. Chez l'homme, on pourrait envisager un mécanisme physiopathologique faisant intervenir les hypocrétines.

1 Les hypocrétines

1.1 Découverte

L'identification de ces deux molécules est relativement récente. En effet ce n'est qu'en 1998 que deux équipes à quelques mois d'intervalle, isolent cette nouvelle molécule présentant des traits communs avec un neurotransmetteur, mais de fonction inconnue.

La première équipe De lecea *et al.* (13) décrit un ARNm spécifique de l'hypothalamus qui encode pour la préprohypocrétine, semblant être le précurseur de l'hypocrétine 1 (Hcrt1) et de l'hypocrétine 2 (Hcrt2). Le nom de ces neuropeptides est donné de part leur localisation hypothalamique et de part leur ressemblance avec l'hormone sécrétine (hormone de la muqueuse duodénale stimulant les sécrétions pancréatiques) avec laquelle ils présentent une longue séquence homologue. Cette équipe démontre aussi l'effet neuroexcitateur de ces neuropeptides.

La deuxième équipe Sakurai *et al.* (57) étudie des récepteurs couplés à la protéine G dont on ne connaît pas de ligands. Deux peptides stimulant un récepteur orphelin (dénommé HFGAN72) sont isolés et nommés orexine A et orexine B, de part leur effet stimulant sur la prise alimentaire. Puis on découvre un second récepteur orphelin, ayant des homologies très fortes avec le récepteur HFGAN72, qui est activé par ces mêmes peptides. On peut donc distinguer deux récepteurs que l'on nomme récepteurs 1 et 2 à l'orexine.

Il s'avère que ces deux études ont mis en évidence les mêmes neuropeptides : hypocrétine et orexine. Dans la suite de ce travail nous n'utiliserons que le terme d'hypocrétine (Hcrt).

1.2 Structure

Chez l'homme Hcrt1 et Hcrt2 dérivent du même précurseur et sont synthétisés exclusivement dans et autour de l'hypothalamus antérieur. Les neurones contenant ce neuropeptide possèdent des innervations très diffuses dans le système nerveux central.

1.2.1 Le gène de la préprohypocrétine

Hcrt1 et hcrt2 dérivent du même précurseur, celui-ci étant la préprohypocrétine.

Ce précurseur est constitué de 130 acides aminés et subit une protéolysation activatrice : une cyclisation en sa partie N-terminale et une amidation en C-terminal.

Le gène codant pour la préprohypocrétine se situe sur le chromosome 17 et possède deux exons et un intron distribués sur 1432 paires de bases. (58)

1.2.2 Les récepteurs

On distingue donc deux récepteurs :

- Le récepteur à l'hypocrétine 1 : **Hcrtr-1**
- Le récepteur à l'hypocrétine 2 : **Hcrtr-2**

Le Hcrtr-1 se lie spécifiquement avec Hcrt1, au contraire de Hcrtr-2 qui se lie avec une même affinité avec Hcrt1 et Hcrt2. Ces deux récepteurs sont couplés avec une protéine Gq, et lors de la stimulation par les neuropeptides, on observe une augmentation du taux calcique intracytoplasmique, ce qui entraîne un relargage du GABA et du glutamate. Ceci est une spécificité, car on a relargage du neurotransmetteur le plus excitateur (le glutamate) et du neurotransmetteur le plus inhibiteur (le GABA) (13)

1.3 Localisation (53)

Ces neuropeptides sont produits exclusivement par un groupe bien défini de neurones (seulement 15000 à 20000 chez l'homme), ce qui confère une certaine vulnérabilité au système. Ces neurones siègent dans l'hypothalamus latéral.

Ils possèdent par ailleurs des projections axonales très diffuses. Ces projections se retrouvent au niveau du bulbe olfactif, du cortex cérébral, de l'hypothalamus et sur le tronc cérébral impliquant des structures importantes pour leurs rôles dans la régulation veille/sommeil : locus coeruleus, noyaux du raphé et formation réticulée bulbaire.

Ainsi l'aire du système limbique (amygdale, noyaux accubens), les groupes de cellules monoaminergiques du locus coeruleus (adrénergiques), les noyaux du raphé (sérotoninergiques) et les noyaux tubéromamillaires histaminergiques, sont innervés de manière très dense.

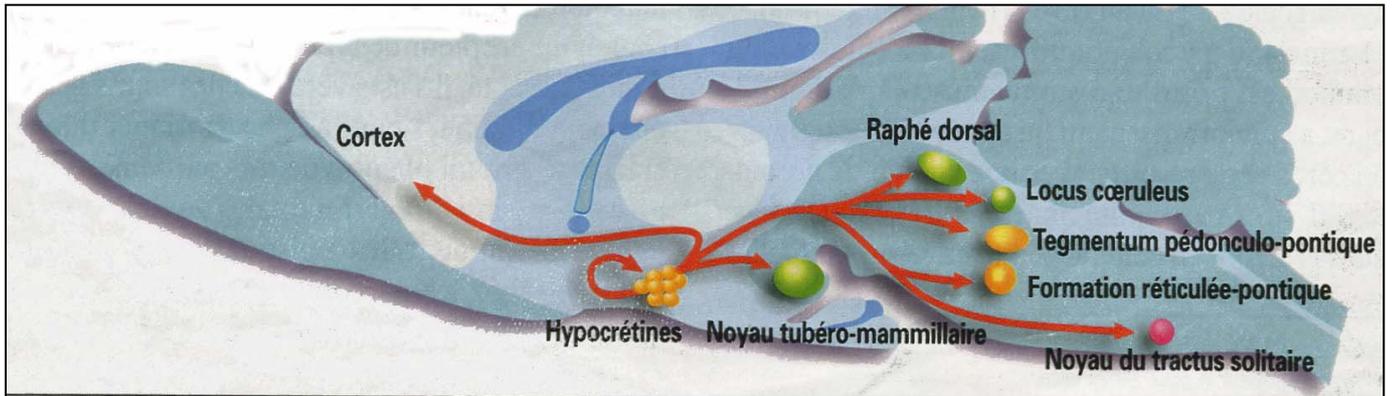


Figure 12 : Localisation des neurones hypocrétinergiques et leurs projections.(69)
 Par leurs projections les hypocrétines stimulent des groupes de neurones intervenant dans la régulation du SP (en orange), dans la régulation de l'éveil (en vert) et dans la régulation de l'appétit (en rose).

De plus une étude histochimique sur les cerveaux de rats a permis de mettre en évidence des zones de distributions différentes des récepteurs. (44)

Tableau III : Distribution de l'ARN m de Hcrtr-1 et Hcrtr-2 dans le cerveau du rat par histochimie (44)

Région du cerveau	Hcrtr-1	Hcrtr-2
Cortex	-	+
Noyau accumbens	+	++
Noyau du raphé	++	++
Noyau tuberomamillaire	-	++
Locus coeruleus	++	-

L'ARNm de Hcrtr1 est plus abondant dans le locus coeruleus alors que l'ARNm de l'Hcrtr2 est lui en plus grande proportion dans le noyau accumbens et dans le noyau tuberomamillaire.

1.4 Les rôles physiologiques

1.4.1 Dans le comportement alimentaire. (44)

Le rôle de l'hypothalamus dans la régulation de la prise alimentaire est bien établi. En effet, des lésions de l'hypothalamus latéral, entraînent une hypophagie : c'est le syndrome de l'hypothalamus latéral. Alors qu'une stimulation de l'hypothalamus ventromédian cause un comportement alimentaire excessif.

De nombreux neuropeptides hypothalamiques sont impliqués dans la régulation alimentaire.

On trouve :

- *La leptine* : qui régule les adipocytes via un mécanisme contrôlé par la prise alimentaire et le métabolisme énergétique.
- *La MCH* (Melanin-Concentrating Hormone), qui possède un effet stimulant sur la prise alimentaire
- *Le neuropeptide Y* qui stimule également la prise alimentaire.

Les neurones à hypocrotines se trouvent, comme précisé précédemment, dans l'hypothalamus latéral, ce qui suggère un rôle primaire de ces peptides dans la régulation alimentaire et de l'appétit. De plus, on a pu démontrer que l'expression de l'ARNm codant pour la préprohypocrotine subit une up-régulation lors de l'administration intracérébrale d'Hert, stimulant ainsi la prise alimentaire.

Enfin, les projections axonales des neurones hypocrotinergiques sont en contact direct avec les neurones du noyau « arcuat » qui expriment les récepteurs du neuropeptide Y et qui expriment la leptine, suggérant d'autant plus leur rôle dans la stimulation alimentaire.

Une fois sécrétés ces peptides contrôlent le métabolisme énergétique. On peut ainsi expliquer que chez les narcoleptiques, on observe une légère augmentation de leur indice de masse corporelle, du fait que les calories sont moins bien oxydées en raison d'une déficience en hypocrotines.

On peut donc dire que la synthèse des hypocrotines dépend de l'état énergétique permettant ainsi une meilleure coordination de la balance énergétique.

1-4-2 Dans la régulation du sommeil (44)

Le lien entre sommeil et nourriture a toujours été suggéré : en effet après un repas trop riche, on a tendance à s'assoupir et au contraire lorsqu'on a faim, notre instinct nous pousse à

rester éveillé. Il restait donc à expliquer ce phénomène. Les hypocretines permettent d'esquisser quelques réponses.

En effet nous venons de voir leur implication dans la régulation alimentaire et plusieurs études ont suggéré un rôle de ces molécules dans la régulation du sommeil normal. Lors de l'injection centrale d'Hcr1, il y a stimulation de l'éveil et diminution du sommeil paradoxal. De plus les projections des neurones hypocretinergiques se situent en des endroits importants pour la régulation veille/sommeil (locus coeruleus, noyaux du raphé, noyau tubéromammillaire).

En injectant directement l'hypocrétine dans le locus coeruleus d'un rat éveillé et libre de ses mouvements, on peut observer chez l'animal une augmentation de la propension d'éveil et surtout une suppression quasi-totale du sommeil paradoxal ; cet effet est régulé par le Hcrtr-1, dont la stimulation accroît l'activité des neurones du locus coeruleus ; c'est dans cette zone que siègent les neurones noradrénergiques contribuant à la vigilance et à l'éveil. (24)

Le locus coeruleus ne permet pas à lui seul d'expliquer cette régulation. D'autres projections se retrouvent au niveau du noyau du raphé, qui contient lui des neurones sérotoninergiques possédant, comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, un rôle dans la régulation veille/sommeil.

A l'éveil, les neurones à hypocretines ont une action excitatrice sur les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, sur les neurones histaminergiques du noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus postérieur et sur les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal.

Durant le SL, tous les neurones impliqués dans l'éveil diminuent graduellement leur activité jusqu'à devenir silencieux.

Enfin, **pendant le SP**, la diminution d'activité des neurones à hypocretines entraîne une déshinhibition des neurones cholinergiques SP-on de la formation réticulée pontique et du noyau pédonculo pontin tégmental.

1.4.2 Autres rôles (44)

Les fibres à hypocretines se retrouvent au niveau du système limbique (zone régulant les émotions), on peut donc penser que les Hcr1 et Hcr2 peuvent y jouer un rôle. Le noyau du raphé, hormis le fait de son rôle dans la régulation de la veille/sommeil, possède un rôle dans l'anxiété, le stress et la dépression par l'intermédiaire des neurones à sérotonine ; on peut donc là aussi penser que les hypocretines y trouvent un rôle régulateur.

Ainsi les hypocretines semblent être des neuropeptides jouant de nombreux rôles sur le plan alimentaire, sur le comportement cognitif et dans le sommeil.

2 Du modèle animal à l'homme

Le rôle de l'hypocrétine dans la narcolepsie a pu être connu par des études effectuées dans un premier temps chez l'animal (chien et souris). Nous allons donc, décrire ces différentes études et expliquer comment l'hypocrétine est probablement impliquée dans la physiopathologie de la narcolepsie.

2.1 Etude chez le chien (38)

2.1.1 Historique

La narcolepsie a été observée chez les animaux, mais a été intensivement étudiée chez les chiens. Pour la première fois en 1973 Knecht *et al.* (34) ont rapporté une observation d'un caniche partageant avec l'homme, les cataplexies, la somnolence diurne, les fragmentations du sommeil et l'endormissement en sommeil paradoxal. Depuis, de nombreuses études physiologiques et pharmacologiques ont permis de démontrer que certaines espèces canines possèdent une étroite similitude avec la narcolepsie humaine. Chez les chiens, la cataplexie débute après avoir ingéré de la nourriture, après l'acte sexuel ou encore après l'excitation du jeu. Ces crises durent quelques secondes et affectent les pattes arrière. La fragmentation du sommeil est mise en évidence par l'enregistrement EEG.

On a pu mettre en évidence que chez les dobermans pinschers et chez les labradors retrievers, la maladie est transmise comme un trait autosomique récessif avec une pénétrance complète, dont le gène a été désigné sous le nom de canarc-1. Chez les animaux homozygotes pour canarc-1, on observe tous les symptômes de la narcolepsie, alors que les animaux hétérozygotes pour canarc-1, sont asymptomatiques la plupart du temps, mais peuvent présenter de brefs épisodes de cataplexies. Une maladie autosomique récessive est une maladie mettant en jeu la transmission d'un caractère autosomique, c'est-à-dire qui touche un unique locus génétique, de manière récessive : la maladie ne peut s'exprimer qu'à l'état d'homozygotie de ce locus. Il existe donc un risque de 25% pour qu'un descendant soit atteint.

2.1.2 Détermination des gènes candidats.

La découverte de cette transmission autosomale récessive a conduit à la réalisation de nombreuses études tentant de mettre en évidence des gènes candidats.

Compte tenu de l'association de la narcolepsie humaine avec le système HLA, une association avec l'équivalent canin, le DLA (dog leucocyte antigen) a été recherchée dans les cas sporadiques et familiaux de narcolepsie canine ; aucun résultat ne s'est avéré positif.

Une autre étude (44) fait part de la découverte d'une liaison avec un gène homologue μ -switch, qui chez l'homme participe à la synthèse des immunoglobulines.

On en déduit logiquement qu'il s'agissait de l'équivalent de l'association HLA ; en réalité cette liaison témoigne seulement d'une très grande proximité du locus μ -switch avec le gène véritablement impliqué : gène du Hcrtr-2. Ce gène a été identifié par la méthode du clonage positionnel, qui consiste à identifier un gène d'intérêt à partir de la seule connaissance de sa localisation chromosomique.

Lin *et al* (38) ont réussi à montrer que ce gène est situé sur le chromosome 6 canin, présentant de fortes homologies avec le chromosome 12 humain.

Ensuite les étapes du clonage positionnel sont les suivantes :

1. localisation primaire de la région contenant le gène d'intérêt
2. construction d'une trame à l'aide d'ADN cloné qui contient la totalité de la séquence d'intérêt.
3. inventaire des gènes présents dans cette région. Ceci est effectué par un criblage avec de l'ADNc (ADN complémentaire) ; cet ADNc est une séquence monobrin complémentaire de l'ARNm d'une séquence d'ADN codant pour un gène d'intérêt. L'homologie entre le chromosome 6 canin et le chromosome 12 humain, facilite la production de marqueur et permet ainsi un criblage plus efficace.
4. Identification du gène. Cette identification est réalisée par l'étude des mutations.

2.1.3 Etude de la mutation sur Hcrtr-2 (38)

On prépare de l'ADNc spécifique de Hcrtr-2 à partir de 4 cerveaux de dobermans narcoleptiques et quatre autres cerveaux appartenant à des dobermans sains.

Après amplification de l'ADNc produit, on observe une différence de taille : 1,5kb chez les narcoleptiques versus 1,6kb pour les contrôles. Ceci suggère donc une délétion dans le transcript des dobermans narcoleptiques.

La séquence génomique déterminée, met en évidence un SINE (short interspersed nucleotide element). Ce SINE de 226 paires de bases est inséré en amont du site d'épissage du quatrième exon du gène au Hcrtr-2 chez les dobermans narcoleptiques, de telle sorte que dans les transcripts de ces animaux, l'exon 3 est épissé directement à l'exon 5.

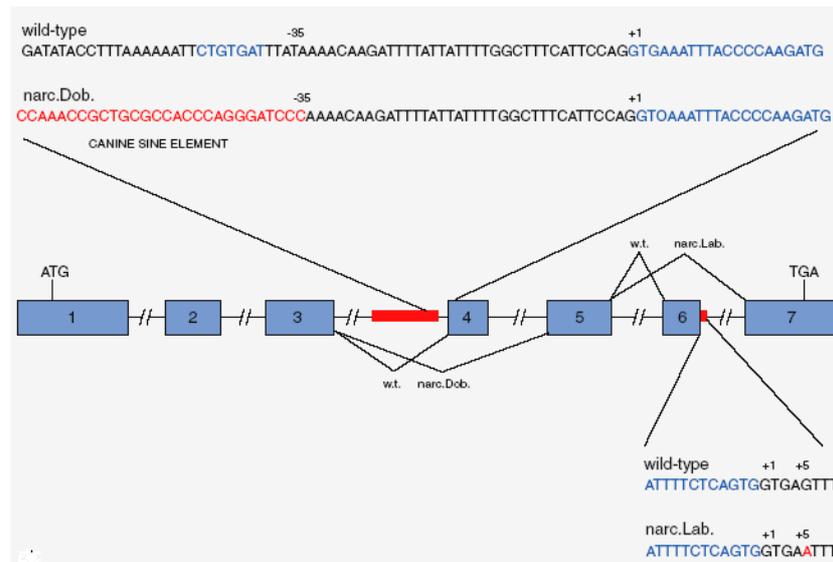


Figure 13 : Séquençage du génome de Dobermans narcoleptiques.

Un SINE est inséré entre les exons 3 et 4. Cette mutation s'accorde avec le mode de transmission autosomal récessif. (38)

Ce SINE est découvert chez tous les dobermans narcoleptiques étudiés mais absents des animaux contrôles.

Dans d'autres races connues pour avoir une transmission autosomale récessive, comme le labrador retriever, ce SINE n'est pas observé, prouvant qu'une autre mutation sur le gène de l'Hcrtr-2 est à l'origine de la maladie ; en effet la délétion s'effectue au niveau du 6^{ème} exon chez cette race de chien.

On peut donc conclure que l'étiologie de la narcolepsie familiale est d'origine génétique, en affectant d'une mutation le gène du récepteur 2 à l'hypocrétine. Ceci étant, les cas sporadiques de narcolepsie, ne présentent quant à eux aucune trace de mutation affectant ce gène, suggérant donc une étiologie différente.

2.1.4 Narcolepsies canines familiales et sporadiques

Ripley *et al* (55) se sont intéressés aux concentrations d'hypocrétines dans les deux causes de narcolepsie canine, à savoir familiale et sporadique. Précédemment, diverses études avaient suggérés deux étiologies différentes pour ces deux formes de narcolepsie ; en effet le début de la maladie apparaît plus tôt pour les formes familiales (1 à 4 mois) versus (2,5 à 84 mois) pour les formes sporadiques.

De plus, le nombre d'anomalies sur le plan neurochimique, c'est-à-dire des neurotransmetteurs au niveau du cerveau et du liquide céphalo rachidien (LCR), est plus élevé chez les cas sporadiques.

Dans cette étude, on compare des Dobermans ayant une narcolepsie sporadique, une narcolepsie familiale et des chiens contrôles, le but étant de mesurer le taux d'Hcr1 dans le SNC.

Tableau IV : Taux d'Hcr1 dans le cerveau des Dobermans qui sont soit sains soit narcoleptiques avec une cause sporadique ou familiale. (55)

<i>Dobermans étudiés</i>	<i>Taux d'Hcr1 en pg/mL</i>
Cas sporadiques	< 24
Cas familiaux	275
Contrôles	285

On peut donc affirmer qu'il existe bien **deux causes étiologiques** différentes pour expliquer cette déficience de neurotransmission hypocrétinergique :

- .soit une perte des ligands, dans les cas sporadiques
- .soit une perte des récepteurs, dans les causes familiales

Cela confirme aussi la clinique, car les crises de cataplexies sont beaucoup plus prononcées dans les cas sporadiques, car une perte des ligands cause plus de bouleversements neurochimiques qu'une perte des récepteurs.

2.2 Etudes chez la souris (8)

2.2.1 Rappels génétiques

Pour mieux comprendre cette étude qui utilise des souris génétiquement modifiées, voyons quelques rappels permettant de mieux appréhender cette partie.

- **Phénotype et génotype**

Les notions de génotype et phénotype se réfèrent à l'information génétique portée par un locus donné. Le locus ou gène, est le site du chromosome où se situe l'information génétique.

Les différentes formes possibles de l'information génétique portée à un locus donné sont nommées allèles. Ces allèles sont différenciés selon qu'ils peuvent être reconnus à l'état hétérozygote ou homozygote. S'ils peuvent être reconnus à l'état hétérozygote, on les dit dominants. Au contraire, s'ils sont reconnus à l'état homozygote, ils sont dits récessifs.

Ainsi plus il y a d'allèles, plus il existe des génotypes différents. Prenons pour exemple le système ABO du groupe sanguin : ce système contient trois allèles soit 6 génotypes (A/A, A/O, B/B, B/O, A/B, O/O) mais on observe seulement quatre phénotypes c'est-à-dire quatre caractères identifiables (groupe sanguin A, groupe sanguin B, groupe sanguin AB et groupe sanguin O).

- **Souris knock-out**

Pouvoir inactiver spécifiquement un gène offre l'opportunité de comparer les conséquences de la présence normale d'un gène et de celles de son inactivation, et d'étudier ainsi la fonction normale du gène d'intérêt. Ceci permet d'obtenir des informations sur le rôle que joue un gène dans le développement ou dans une autre fonction.

Les souris génétiquement modifiées ou souris knock-out, ont été créées dans ce but. En effet pour obtenir ces souris, on introduit un ADN supplémentaire à l'intérieur d'un gène pour empêcher son expression et produire ainsi un allèle nul. La reproduction à partir d'un animal possédant un allèle nul peut produire un homozygote « knock-out » qui ne possède aucune copie du gène actif.

La méthode nécessite l'utilisation de cellules souches embryonnaires (cellules ES) ; ces cellules sont pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de donner naissance à différentes sortes de cellules mais pas à un corps entier. Ces cellules ES sont modifiées, par remplacement de l'allèle normal par un allèle muté permettant ainsi d'interrompre cet allèle et sont ensuite intégrées dans un blastocyste de souris. Elles participent alors au développement embryonnaire permettant ainsi

à une souris de produire des sujets homozygotes pour une mutation introduite dans un gène spécifique.

Le problème est de sélectionner les cellules ES qui ont intégré le vecteur à leur génome.

L'isolement des cellules ES de souris nécessite donc une sélection positive et une sélection négative.

Un gène bactérien conférant une résistance à la néomycine (néoR) est ajouté dans l'ADN cloné à partir du gène d'intérêt. Le gène de la thymidine kinase (tk+) du virus de l'herpès simplex est alors lui aussi ajouté au vecteur, à l'extérieur de la séquence d'homologie.

Ce vecteur est ensuite ajouté aux cellules ES mises en culture, sur un milieu contenant de la néomycine et du ganciclovir. Ainsi les cellules qui n'auront pas intégré le vecteur vont être sensibles à la néomycine et vont donc mourir (sélection positive) et si la recombinaison s'est faite de manière non homologue alors les cellules ES auront encore la séquence tk+ et seront donc sensibles au ganciclovir (sélection négative).

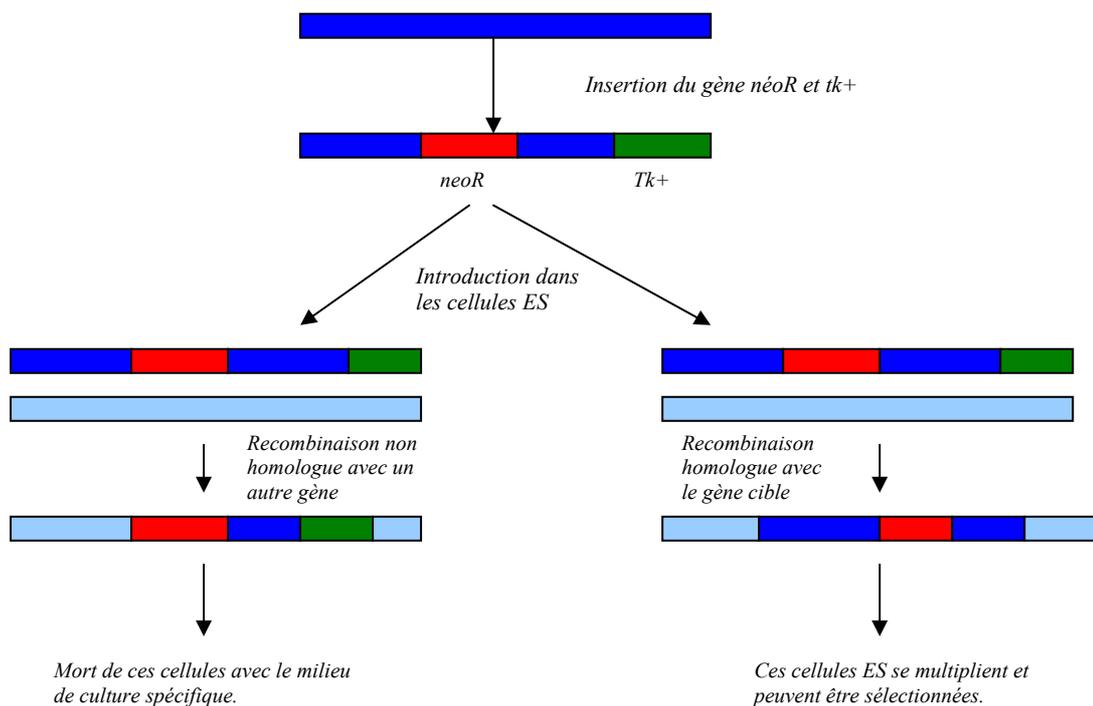


Figure 14 : Double sélection des cellules ES contenant le gène interrompu. (68)

2.2.2 Résultats

Cette étude (8) utilisant des souris knock-out pour le gène de l'hypocrétine, avait initialement pour but de mettre en évidence le rôle des hypocretines dans la régulation de l'homéostasie énergétique. On utilise 9 souris homozygotes, 4 souris hétérozygotes et 5 souris contrôles.

Mais durant son déroulement, il a été observé une réduction de l'activité des souris pendant la phase nocturne, qui est normalement une phase d'activité pour le rongeur.

Pour comprendre ce comportement il a été utilisé la caméra infra-rouge qui a mis en évidence de brèves périodes d'arrêt comportemental exclusivement chez les souris homozygotes. Ces arrêts comportementaux sont décrits comme étant une cessation du comportement moteur soudain accompagné d'un changement brusque de posture. On exclut la possibilité d'une hypoglycémie par une prise de sang qui ne montre aucune anomalie. On compare donc ces épisodes à des « attaques narcoleptiques », car il est impossible de différencier les épisodes sans ou avec conscience (cataplexies).

Les graphiques suivants, donnant les résultats obtenus par la caméra infra-rouge sur les souris homozygotes, renseignent :

- .sur le nombre d'épisodes et leur durée moyenne
- .sur le moment d'apparition de ces épisodes en fonction du comportement adopté par la souris.

Tableau V: Comportement des souris avant et après chaque épisode narcoleptique. (8)

Comportement	Avant (nb d'observation)	Après (nb d'observation)
manger	5	44
boire	2	24
Se soigner	36	31
Se promener	63	21
Creuser	17	0
Grimper	11	0
Autres	20	34

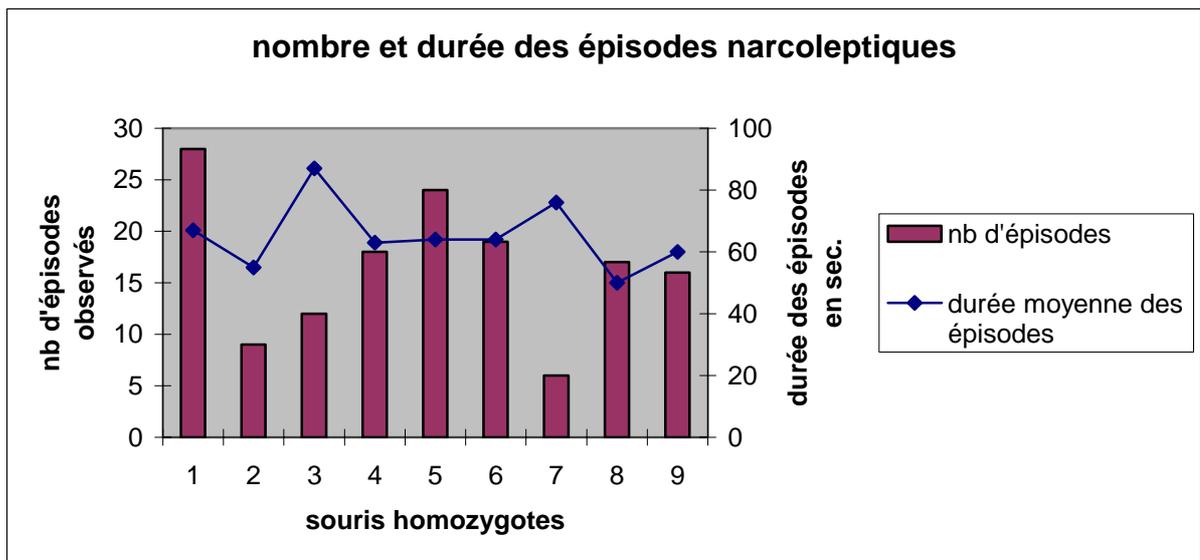


Figure 15 : *Etudes des épisodes narcoleptiques observés chez les souris homozygotes. (8)*

Un enregistrement de 24 heures couplant EEG et EMG est réalisé pour déterminer les causes de ces attaques. Les résultats obtenus permettent de conclure à une affection du sommeil paradoxal chez les souris homozygotes pendant la phase nocturne avec une augmentation du temps total de ce sommeil ($41 \pm 2,3$ min chez les homozygotes versus $22,2 \pm 3,0$ min chez les contrôles.)

De plus, on montre une atténuation marquée de l'EMG durant ces attaques narcoleptiques.

2.2.3 Discussion

Le phénotype de ces souris knock-out pour le gène à hypocretine, présente des caractéristiques très proches avec la narcolepsie humaine et canine. On retrouve cette perte d'activité pendant la phase nocturne, dite d'activité chez la souris, accompagnée d'une fragmentation du sommeil avec une perturbation du sommeil paradoxal.

Chez le chien et l'homme les motifs enregistrés par l'EEG lors d'une cataplexie sont identiques (observation des motifs caractéristiques du sommeil paradoxal et transition par une brève période en sommeil lent avant le réveil), accompagné d'une atonie musculaire visible à l'EMG.

Chez la souris on observe durant ces attaques narcoleptiques une transition directe en sommeil paradoxal et un EMG atténué ; il est donc tentant de conclure que ces attaques chez les souris knock-out sont identiques aux cataplexies observées chez l'homme ou chez le chien narcoleptique. Mais sans pouvoir confirmer que la conscience est conservée (caractéristique des cataplexies), on ne peut pas affirmer cette hypothèse.

Enfin cette étude montre que le déficit en hypocretine entraîne des symptômes de dérégulation du sommeil qui sont proches de la narcolepsie humaine ou canine, ce qui démontre bien son rôle clef dans la régulation du sommeil paradoxal et par la même son probable rôle dans la physiopathologie de cette maladie.

2.3 Etude chez l'homme

La découverte du dysfonctionnement du système hypocrétinergique responsable de la narcolepsie chez le chien et les études sur les souris knock-out pour le gène à l'hypocretine, ont poussé à étendre les études chez l'homme.

Cependant la narcolepsie humaine et la narcolepsie canine sont différentes (moindre sévérité des cataplexies chez l'homme, absence de fortes concordances phénotypiques des jumeaux monozygotes, rareté des formes familiales et absence de transmission autosomique récessive dans les familles de narcoleptiques), indiquant probablement une étiologie différente.

Différentes études effectuées sur l'homme permettent d'appréhender le rôle des hypocretines dans la narcolepsie humaine.

2.3.1 Dosage de l'hypocretine dans le liquide céphalo-rachidien.

L'hypothèse de l'origine de la narcolepsie humaine est une perturbation de la neurotransmission hypocrétinergique ; mise en évidence par les études effectuées sur le modèle animal.

Nishino *et al.* (50) ont mesuré le taux d'hypocretine dans le LCR de 9 patients narcoleptiques en comparaison à 8 personnes contrôles. Le diagnostic de la narcolepsie et la présence de cataplexies sont confirmées par des médecins spécialistes.

Tous ces patients sont HLA-DR2/DQB1*0602 positifs.

On prélève donc 1mL de LCR et on dose Hcrt-1 par de la iode-125.

Tous les contrôles possèdent un taux détectable d'Hcrt1 dans leur LCR avec des variations inter individuelles minimales.

Chez les patients narcoleptiques, 7 patients possèdent des taux d'Hcrt1 non détectable par la méthode employée (<40pg/mL). Les deux autres malades qui ont pourtant un diagnostic de narcolepsie indiscutable, montrent des taux similaires voir plus élevés que les contrôles (255pg/mL et 638 pg/mL versus 285 pg/mL chez les contrôles.)

Ces résultats montrent que la neurotransmission hypocrétinergique est déficiente chez la plupart des patients narcoleptiques, et montrent aussi que cette déficience contribue au développement de la narcolepsie (en accord avec résultats obtenus sur le modèle animal).

Concernant les deux patients ayant un taux détectable, une explication plausible, pourrait être que la déficience ne vient pas de la production en hypocrétine mais plutôt des récepteurs : en effet chez les dobermans narcoleptiques on observe les mêmes résultats (33pg/ml versus 9pg/mL chez les contrôles). Le haut niveau s'explique par une up-régulation de la production d'Hcrt1 à la suite de cette déficience en récepteurs.

Cependant chez les patients narcoleptiques ne présentant pas de cataplexies, seulement 20% d'entre eux possèdent un taux bas d'Hcrt-1.

2.3.2 Etude sur les cerveaux humains

On mesure les concentrations de Hcrt1 et Hcrt2 dans les tissus de cerveaux humains (8 contrôles et 6 narcoleptiques) par radioimmunochimie. (53)

Les concentrations des deux peptides sont mesurées dans le cortex et dans les structures connues pour recevoir des projections hypocrétinergiques.

Dans tous les contrôles on peut détecter Hcrt1 et Hcrt2 avec des concentrations plus élevées dans les ponts que dans le cortex.

Chez les patients narcoleptiques Hcrt1 et Hcrt2 possèdent des taux indétectables dans les deux structures étudiées, hormis un narcoleptique présentant un taux détectable mais bas dans le cortex.

Ceci montre bien l'absence des ces deux peptides chez les patients narcoleptiques

2.3.3 Etudes des mutations hypocrétinergiques

Sur le gène de la préprohypocrétine

Ce gène code pour le précurseur commun aux hypocrétines. Il est constitué de deux exons et un intron.

Pour définir une possible implication des variations génétiques de ce gène dans la narcolepsie, a été entreprise une étude avec 178 individus narcoleptiques et 189 sujets contrôles. (21)

L'analyse révèle une variation de séquence C3250T, cet allèle est présent chez 6 des 178 narcoleptiques versus 1 des 189 sujets contrôles ; c'est une différence significative.

On peut donc suggérer une implication directe de ce gène dans l'étiologie de la narcolepsie.

Criblage des mutations sur le gène de Hcrt, Hcrtr-1 et Hcrtr-2

Peyron et al. (52), ont rapporté la première mutation du gène codant pour l'hypocrétine (substitution de la leucine en arginine dans le peptide signal) chez un narcoleptique parmi 70 patients et 152 témoins analysés. Ce patient étant toutefois atypique par la sévérité de sa somnolence diurne, de ses cataplexies et par un âge de début très précoce (6 mois). Par ailleurs, 14 polymorphismes ont été identifiés au sein des gènes codant pour l'hypocrétine et ses récepteurs, sans interaction directe retrouvée avec la narcolepsie mais laissant suggérer une possible interaction avec l'expressivité de la maladie.

Conclusion

Le criblage des mutations ne permet de mettre en évidence que quelques cas de mutations sur le gène à l'hypocrétine, tout en excluant une mutation sur les récepteurs de ce neuropeptide. Toutefois, il faut être prudent car ces cas sont atypiques de part la sévérité des symptômes et de part le commencement de la maladie avant la puberté :

- **chez les sujets qui ont une narcolepsie familiale** et qui sont **HLA DQB1*0602 négatifs**, on trouve des taux normaux d'Hcrt1, ce qui suggère donc un Hcrtr-2 mutant (comme pour le modèle canin)
- **chez les sujets qui ont une narcolepsie familiale** mais qui sont **HLA DQB1*0602 positifs** le taux de Hcrt1 est indétectable dans le LCR.
Ceci montre bien l'hétérogénéité de la narcolepsie familiale.
- Pour les **cas sporadiques** les polymorphismes de Hcrtr-1 et Hcrtr-2 ne sont pas impliqués dans la prédisposition de la narcolepsie

2.3.4 Rôle des hypocrétones dans la physiopathologie de la narcolepsie humaine.

Il apparaît donc clairement que ces neuropeptides sont impliqués dans la physiopathologie de la narcolepsie, mais leur rôle exact est encore assez flou...

Il reste en effet à découvrir où se fait l'interface entre les neurones hypocrétonergiques et les autres réseaux neuronaux du tronc cérébral responsable du sommeil paradoxal et de l'atonie musculaire l'accompagnant.

Le fait que l'inactivation des hypocrétones entraîne la narcolepsie suggère néanmoins que ces peptides en conditions normales inhibent indirectement ou directement les systèmes neuronaux responsables de l'atonie du sommeil paradoxal.

Plusieurs hypothèses sont actuellement émises :(59)

- Les projections axonales des neurones à hypocrélines sont denses au niveau du locus coeruleus qui permet le contrôle de la vigilance. Plusieurs études ont montré l'effet excitateur des hypocrélines sur les neurones noradrénergiques du locus coeruleus. **Les neurones à hypocrélines seraient donc actifs pendant l'éveil et stimuleraient directement les systèmes permettant de rester éveillé.**
- Une autre possibilité serait une **action inhibitrice directe des hypocrélines sur les systèmes responsables du sommeil paradoxal** ; en effet de nombreuses fibres hypocrélinergiques se projettent sur les systèmes neuronaux responsables du sommeil paradoxal.
- Enfin, **les hypocrélines pourraient agir au niveau du système limbique**, elles empêcheraient ainsi le passage direct de l'éveil au sommeil paradoxal lors de stimuli à forte composante émotionnelle.

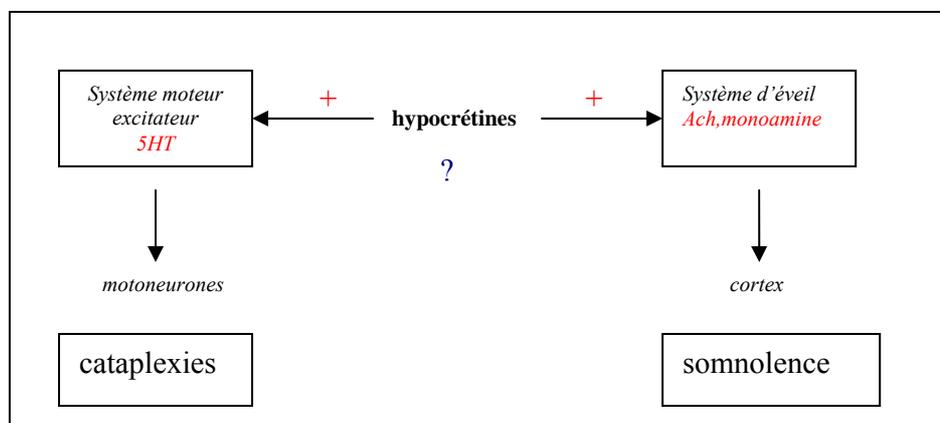


Figure 16 : Rôle hypothétique des hypocrélines et effets physiopathologiques.(59)

3 Narcolepsie et maladie auto-immune

3.1 Rappels immunologiques

3.1.1 Notion de tolérance auto-immun

La tolérance auto-immune désigne un état de non réponse, qui est spécifique d'un antigène.

La tolérance est induite vis à vis d'antigènes de l'environnement ou vis-à-vis d'antigènes du soi, ce qui empêche le système immunitaire de détruire les propres constituants de l'organisme, car ce risque existe du fait que les récepteurs aux antigènes (TCR) sont produits au hasard. Le TCR reconnaît des peptides logés dans la cavité des molécules CMH, cette interaction commande la spécificité immunologique, car un peptide peut s'associer à une molécule du CMH d'un haplotype particulier sous forme d'une structure unique reconnue par le TCR.

Les cellules T se développent dans le thymus en subissant une double sélection :

- **Sélection positive** : les récepteurs possèdent une affinité avec des régions polymorphiques des molécules du CMH. Cette sélection confère aux cellules T matures de ne reconnaître que des peptides associés aux molécules du CMH du soi.
- **Sélection négative** : par exposition aux antigènes du soi. Les cellules auto-réactives sont éliminées par interaction avec les peptides du soi présentés par les cellules médullaires.
- Malgré cette double sélection, on trouve chez des individus sains des cellules T potentiellement auto-agressives. Ces cellules circulent soit parce que l'auto-anticorps correspondant n'est pas exprimé dans le thymus soit parce que le TCR des lymphocytes a une affinité trop faible pour le peptide du soi associé au CMH.

Les molécules du système HLA apparaissent donc comme essentiel à ce mécanisme, en effet la nature de cette molécule va influencer sur la nature de la réaction immunitaire. On explique aussi que des affections de nature auto-immune soient associées à un ou plusieurs allèles de ce système.

3.1.2 Les maladies auto-immunes

Ces maladies sont caractérisées par la production d'anticorps capables de reconnaître les constituants du soi.

On peut les classer en deux grandes catégories :

- .les maladies non spécifiques d'organes
- .les maladies spécifiques d'organes, dont l'expression clinique dépend de l'atteinte d'un organe cible unique.

Les facteurs déclenchants de ces maladies peuvent être environnementaux ou encore génétiques (prédisposition familiale, association avec le système HLA,...).

A l'état normal des cellules auto-réactives sont présentes mais on ne sait pas quel signal entraîne leur activation.

La pathogénie n'est pas encore connue mais des hypothèses sont émises :

- Réaction auto-immune responsable de lésions caractéristiques de la maladie.
- Lésions tissulaires entraînant secondairement l'apparition d'auto-anticorps.
- Facteur provoquant directement des lésions et des manifestations auto-immunes.

De nombreuses observations concernant la narcolepsie vont dans le sens d'un processus auto-immun ce qui pousse donc à explorer cette hypothèse.

3.2 Etudes immunologiques

Dans la première partie de ce travail, nous avons vu que la narcolepsie est étroitement liée au système HLA. Deux hypothèses peuvent donc être émises :

- Ou bien le système HLA est impliqué dans un **processus dysimmunitaire**, comme de nombreuses maladies auto-immunes.
- Ou bien le système HLA est seulement un **marqueur de la maladie**.

3.2.1 Recherche d'anomalies immunitaires systémiques et localisées.

La démonstration d'une auto-immunité, repose sur la preuve d'une attaque cellulaire ou humorale dirigée sur une cible précise.

En ce qui concerne la narcolepsie, des études au niveau sanguin ont été effectuées : **(6)**

- Les taux d'immunoglobulines et de complément se sont avérés normaux, y compris au tout début de l'affection c'est-à-dire à une période où pourrait être détecté l'agression auto-immune
- L'étude des sous populations lymphocytaires n'a pas été fructueuse, même si un premier travail japonais Matsuki *et al.*(41) faisait état d'une augmentation des cellules exprimant les antigènes de classe II. Mais une étude plus récente Hinze-sclech *et al.* (26) est essentiellement négative.
- A la différence des autres désordres auto-immuns, la narcolepsie humaine n'est pas associée avec un taux détectable d'auto-anticorps circulants.
- Le taux de cytokines, cellules T activées, de lymphocytes CD4 et CD8 ainsi que le taux de CRP sont normaux.

En neuroimmunologie, l'étude du LCR permet de démontrer une activité inflammatoire persistante. La seule étude systémique effectuée (17) sur 15 patients a retrouvé 2 cas de bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation des IgG. Toutefois ce pourcentage est similaire à ce qui est retrouvé dans les affections non auto-immunes.

En conclusion, on peut donc dire que les tentatives pour démontrer une étiologie auto-immune de la narcolepsie sont restées vaines pour l'instant.

3.2.2 Anatomopathologie

Comme la narcolepsie est une affection non létale, les autopsies pratiquées sont rares. Sur les quelques autopsies réalisées, il est question de gliose (c'est une prolifération du réseau névroglie, qui est le tissu de soutien du système nerveux central et qui comprend la macroglie, la microglie et les cellules épendymaires).

Lors d'une affection auto-immune, la névroglie sécrète des cytokines pro-inflammatoires, des facteurs cytotoxiques,...d'où une prolifération de ce réseau.

Ici les structures dans lesquelles sont retrouvées les glioses sont l'hypothalamus antérieur et la substance noire. Cependant ces résultats n'ont pas été affirmés par la suite. (55)

Avec la découverte des hypocrétines et leur rôle hypothétique dans la narcolepsie, de nouveaux espoirs ont vu le jour.

Récemment chez l'homme, une étude neuropathologique sur deux cerveaux de narcoleptiques (comparé à 13 contrôles) a permis de rapporter une disparition ciblée (dans l'aire hypothalamique) des neurones hypocrétinergiques (d'autres neurones de la même région étant préservés) sans gliose ni réaction inflammatoire associée (52). L'absence de gliose retrouvée peut-être

artefactuelle, en effet, un délai d'environ 50 ans existe entre l'âge du début de la maladie et le décès du patient.

Encore plus récemment, Thannickal *et al* (63), ont confirmé cette perte ciblée de neurones à hypocrégine dans 4 cerveaux de narcoleptiques, avec toutefois comme différence notable, la présence de gliose associée.

3.3 Conclusion

Les résultats obtenus avec le modèle animal (chien et souris génétiquement modifiés), montrent sans ambiguïté que le dérèglement des systèmes hypocréginergiques entraîne l'apparition de la narcolepsie.

En ce qui concerne la narcolepsie humaine, on élimine la possibilité d'une transmission autosomique récessive similaire à celle mise en évidence chez le Doberman, Golden retrievers, ... car elle est plus souvent sporadique que familiale.

On a démontré également que les gènes codants pour Hcrtr-1 et Hcrtr-2 ne sont pas mutés chez les hommes.

En revanche, l'association du système HLA avec cette pathologie reste élevée et oriente les recherches et les hypothèses vers un processus auto-immun. De plus le fait que le taux d'Hcrtr1 soit indétectable dans le LCR et qu'il existe une absence de transcrits dans les cerveaux examinés, suggère le fait que les neurones à hypocrégines sont soit détruits, soit dans l'incapacité de produire de l'hypocrégine chez les patients narcoleptiques.

Enfin, il apparaît important de distinguer les deux causes de narcolepsie : sporadique ou familiale, qui semblent avoir deux étiologies différentes.

Les hypothèses actuelles sont donc celles-ci :

- **Narcolepsie canine familiale, due à un dysfonctionnement primaire d'origine génétique (mutation sur le gène de l'Hcrtr2)**
- **Narcolepsie sporadique humaine et canine, liée à une déficience de la production d'hypocrégine supposée liée à un mécanisme auto-immun non démontré.**
- **Narcolepsie humaine familiale, qui est plus complexe, à la vue des rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux qui varient d'un sujet à l'autre**

**PARTIE III : TRAITEMENTS ET
PERSPECTIVES**

Le traitement de la narcolepsie vise à maintenir le mieux possible la vigilance diurne et à diminuer la fréquence des crises de cataplexies quand celles-ci sont présentes.

Les stratégies thérapeutiques ont connu des modifications importantes et cela grâce à l'évolution des connaissances pharmacologiques et grâce aux travaux de recherche entrepris sur la narcolepsie. De plus, la découverte de l'hypocrétine et sa probable implication dans cette pathologie laisse présager l'apparition de nouvelles thérapeutiques.

1 Les méthodes non médicamenteuses

La première étape du traitement est l'éducation du patient et de sa famille ; il faut bien expliquer la nature de cette pathologie pour bien l'appréhender et ne pas rester dans l'incompréhension, car l'entourage peut mal interpréter les symptômes. Certaines personnes en effet peuvent y voir des signes de paresse, des troubles du caractère ou encore des troubles du comportement.

Un traitement non médicamenteux pour des patients qui n'ont pas d'obligations professionnelles ou sociales peut parfois suffire. Dans d'autres cas, ces mesures ont un effet bénéfique sur la sévérité des symptômes. (27)

Il faut respecter des règles concernant le sommeil :

- Avoir une quantité de sommeil adéquate
- Avoir une bonne régularité du rythme veille/sommeil
- Si possible, programmer cinq petits sommes par jour de 10 à 20 minutes.

Ensuite il faut essayer d'organiser sa journée pour réaliser les activités nécessitant une grande attention, lorsque la somnolence est la moins marquée. Ceci s'apprend avec le temps, c'est ce que nous avons vu dans la première partie.

Un malade narcoleptique doit s'efforcer d'avoir une hygiène de vie la plus favorable possible: activité physique régulière, alimentation saine et équilibrée en évitant la consommation excessive de caféine ou de glucides. En effet, précédemment nous avons vu que les patients narcoleptiques présentent un IMC un peu plus élevé que la moyenne, s'expliquant par le déficit en hypocrétine. Ainsi le maintien d'un poids corporel stable semble être un élément favorable à l'amélioration des symptômes.

Enfin, ces patients doivent éviter les situations propices à déclencher les symptômes (notamment les cataplexies..) et ils doivent aussi éviter les activités susceptibles de provoquer des accidents

(conduite automobile ; travail dans des conditions dangereuses)...(71) mais cela s'acquiert aussi avec l'âge et l'expérience de la maladie.

2 Les méthodes médicamenteuses

Lorsque les méthodes non médicamenteuses ne suffisent pas pour obtenir des résultats optimaux, il faut y associer une stratégie thérapeutique.

Le traitement médicamenteux de la narcolepsie comporte deux approches différentes : d'une part le traitement de la somnolence diurne par des stimulants qui améliorent la vigilance et d'autre part le traitement des cataplexies qui s'effectuent majoritairement par différentes familles d'anti-dépresseurs.

2.1 Traitement de la somnolence

On utilise donc des noo-analeptiques qui sont des stimulants de l'éveil. Tous exposent à un usage abusif et tous ont un potentiel dopant ou toxicomanogène.

Nous allons ici traiter les molécules utilisées les plus fréquemment par ordre d'intention dans le traitement de ce symptôme.

2.1.1 Modafinil = MODIODAL®

C'est un psychostimulant non amphétaminique.

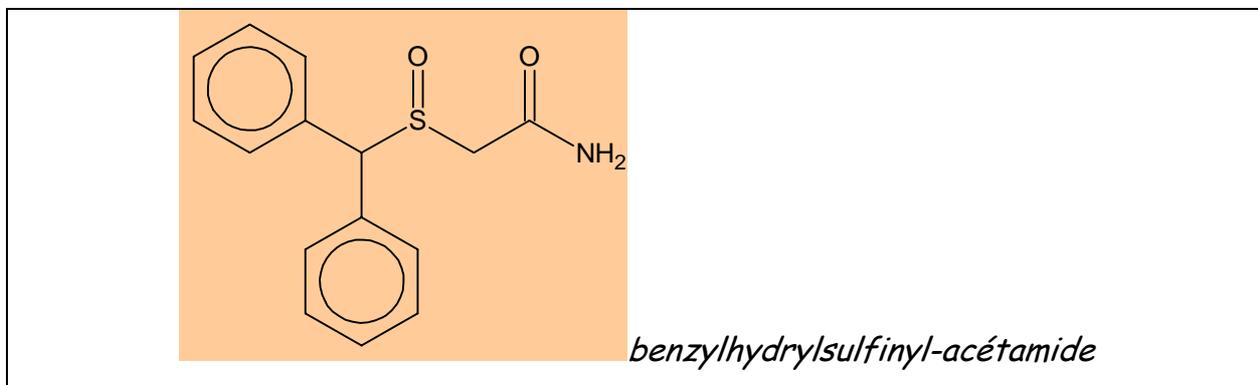


Figure 17 : Structure du modafinil.

Mode d'action

Différents systèmes sont concernés :

- Systeme Gabaergique. (62)

Le modafinil agirait en inhibant la neurotransmission du GABA. C'est l'hypothèse la plus probable. En effet cette molécule diminue significativement la libération du neurotransmetteur GABA dans le cortex du cobaye et dans le noyau accumbens du rat.

- Systeme sérotoninergique.(62)

On observe un blocage de l'activité du modafinil en utilisant des antagonistes sérotoninergiques comme le méthysergide (antagoniste non spécifique) ou la kétansérine (antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 2), ce qui indique une participation de ce système dans l'action anti-narcoleptique du modafinil.

- Systeme dopaminergique (46)

A la différence des amphétamines et dérivés, cette molécule ne semble pas agir sur ce système.

- Systeme adrénergique (14)

In vitro, aucune liaison du modafinil n'est retrouvée avec les récepteurs adrénergiques. Toutefois un traitement préalable par la prazosine (antagoniste des récepteurs $\alpha 1$) ou par la résépine (diminue les réserves en catécholamines), réduit l'augmentation de l'activité locomotrice chez la souris induite par le modafinil.

Ces données suggèrent donc que l'intégrité du système adrénergique est nécessaire à l'activité du modafinil bien qu'il ne soit pas un agoniste direct.

- Le glutamate (36)

On a pu observer une augmentation de la libération du glutamate chez le rat, dans l'hippocampe et dans les aires thalamiques. Cette augmentation de libération serait de nature à accélérer la transmission interneuronale dans les zones concernées.

- Systeme hypocrétinergique (8)

On a voulu connaître le rôle du modafinil sur les neurones à hypocrétines, sachant que le mode d'action n'est à ce jour pas connu. Pour cela, deux groupes de souris sont utilisés : le premier comporte des souris saines auxquelles on injecte 150mg/kg de modafinil en intraveineuse. Au deuxième groupe de souris saines on injecte un placebo.

On sacrifie ensuite les souris deux heures après les injections et on étudie leur cerveau par immunomarquage sur les neurones à hypocrétines et sur la protéine FOS, qui est un facteur de transcription classiquement utilisé pour détecter l'activité neuronale.

Le groupe traité par le modafinil présente une immunoréactivité des protéines FOS trois fois plus élevée que le groupe traité par placebo.

Ainsi, dans l'hypothalamus latéral, **le traitement par le modafinil est associé à une activation des neurones à hypocrétines.**

Efficacité

L'efficacité de cette molécule a été évaluée dans de nombreux essais cliniques menés en non comparatif ou en comparatif. (70)

Dans ces premières études, on a pu mettre en évidence l'efficacité du modafinil dans la somnolence diurne excessive des narcoleptiques. En effet 64% des personnes narcoleptiques ont jugé le traitement bon ou excellent. Cependant les doses répétées de modafinil entraînent une perte d'efficacité ce qui peut conduire à l'arrêt du traitement.

Par contre, on n'observe pas de phénomène de rebond sur le sommeil, ni d'effets résiduels à l'arrêt du traitement.

Dans les études comparatives versus placebo, on constate une amélioration significative de la vigilance :

- .Temps de latence d'endormissement diurne augmenté
- .Durée de somnolence diurne diminuée
- .Amélioration de la performance psychomotrice
- .Pas d'altération des paramètres du sommeil nocturne et pas d'altération sur la possibilité de faire une sieste

Le modafinil améliore de façon dose dépendante la qualité de vie relative à la santé chez les patients narcoleptiques. Cependant ces résultats sont limités à une population de patients narcoleptiques ne présentant pas de cataplexies.

Tolérance (69)

Le modafinil est généralement bien toléré. Dans les essais cliniques, les principaux événements indésirables ont été significativement plus fréquents sous modafinil que sous placebo. Ces effets indésirables sont des céphalées légères à modérées, des nausées, de la nervosité et de l'anxiété.

Dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle menée sur 283 patients, le pourcentage de sorties d'essai pour causes d'effets indésirables était de 1% dans le groupe

modafinil à 200 mg, de 12% pour le groupe traité par modafinil à 400 mg et nul dans le groupe placebo.

Sur le long cours, le traitement par le modafinil semble aussi bien toléré : parmi 140 patients traités de façon prolongée (jusqu'à 114 mois), 23% se sont plaints d'effets secondaires comme nausées, céphalées, hypertension et hypersudation mais seulement 4% d'entre eux ont arrêté le traitement.

Notons aussi que la métabolisation du modafinil est hépatique. Ainsi chez les insuffisants hépatiques il faut diminuer de moitié la dose initiale recommandée chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

Pouvoir toxicomanogène

A ce jour, les études réalisées indiquent que le modafinil est moins susceptible d'induire des phénomènes d'addiction que les amphétamines classiques. Chez les patients narcoleptiques rien n'indique l'existence de phénomènes de sevrage (autres qu'une réapparition de la somnolence) ou d'une dépendance physique après l'arrêt brutal du traitement.

L'abus de psycho stimulants est rare chez les patients souffrant de narcolepsie mais ces molécules sont considérées comme faisant encourir un risque considérable d'abus s'ils sont mis à la disposition de sujets vulnérables de la population générale, d'où l'inscription du modafinil au tableau IV (classification Américaine précisant que c'est un médicament dont l'abus peut aboutir à une dépendance physique ou psychologique moindre qu'avec les substances inscrites au tableau III). Cependant le modafinil est insoluble dans l'eau et le cyclohexane et n'est que partiellement soluble dans le méthanol et l'acétone. Ainsi le risque d'abus par injection est limité (18). De plus cette molécule se décompose aux températures élevées, si bien qu'il ne peut-être fumé.

Pharmacocinétique (70)

La concentration maximale est atteinte après deux à quatre heures. Globalement la biodisponibilité orale n'est pas modifiée par la prise alimentaire, bien que la résorption peut-être retardée d'une heure si la prise médicamenteuse se fait pendant le repas.

In vitro, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 60% et se fait essentiellement avec l'albumine.

Le temps de demi-vie d'élimination est de 15 heures.

Métabolisation hépatique et élimination rénale sous forme de métabolites inactifs.

Interactions (70)

Une des limitations de l'utilisation de cette molécule provient de son métabolisme.

Le modafinil est un inhibiteur réversible de l'iso enzyme 2C19 du cytochrome P450, c'est pourquoi lors de l'administration conjointe de modafinil et de médicaments métabolisés par cet enzyme (diazépam, propranolol, ...) on observe une augmentation des concentrations circulantes. De plus, on associe des antidépresseurs tricycliques ou des IRS au modafinil lorsque le patient présente des cataplexies. Or ces anti-dépresseurs sont métabolisés en grande partie par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP2C19. Cependant on peut observer un déficit en CYP2D6 (7 à 10% des sujets de race blanche), ainsi la part du CYP2C19 augmente dans la métabolisation de ces molécules, si bien que le modafinil peut entraîner une augmentation de leurs concentrations plasmatiques.

Enfin le modafinil peut également induire la CYP3A4 et de ce fait réduire les concentrations des substances administrées en même temps comme les stéroïdes contraceptifs.

Posologie et délivrance

Les résultats des études cliniques réalisées, confirmés par l'expérience accumulée depuis la commercialisation du modafinil, conduisent à recommander son utilisation dans le traitement de la narcolepsie aux doses quotidiennes de 200 à 400 mg. On peut augmenter la posologie jusqu'à 800mg par jour dans certains centres.

Le médicament est administré soit en une seule prise la matin ou fractionnée en deux prises (matin et midi).

Chez les insuffisants hépatiques il faut diminuer de moitié les doses et chez les insuffisants rénaux, l'élimination du modafinil est ralentie, mais aucune recommandation spécifique n'existe. Une prudence accrue doit être observée lors de l'utilisation chez les patients porteurs d'hypertensions sévères ou modérées.

La spécialité commercialisée est le Modiodal®. C'est un médicament à prescription restreinte, dont la PIH doit être rédigée par un spécialiste en neurologie ou en centre de sommeil. Le renouvellement peut-être réalisé par un médecin de ville.

Place dans le traitement de la narcolepsie

Le modafinil s'est avéré efficace dans le traitement de la somnolence diurne excessive des patients narcoleptiques. Des études ont montré que des doses quotidiennes de 200 à 400 mg administrées pendant neuf semaines, réduisent de façon significative la somnolence diurne et les latences d'endormissement, mais ne suppriment pas les cataplexies.

C'est donc le traitement efficace de première intention de la somnolence diurne excessive de la narcolepsie.

2.1.2 Méthylphénidate = RITALINE®

C'est un psychostimulant du système nerveux central. C'est un dérivé amphétaminique.



Figure 18 : Structure du méthylphénidate

Mode d'action

Comme les amphétamines, il augmenterait la concentration des monoamines (adrénaline, sérotonine et surtout dopamine) au niveau de la fente synaptique en se fixant directement sur les récepteurs du système sympathique et en inhibant la recapture de ces monoamines et en augmentant leur dégranulation.

La relation entre ce mode d'action et l'effet thérapeutique bénéfique sur la somnolence diurne chez l'homme, est encore mal élucidé, mais on suppose que l'effet est du à l'activation de la formation réticulée, du tronc cérébral ainsi que l'activation du cortex. (71)

Cette molécule présente l'avantage d'avoir un index thérapeutique plus favorable que celui des amphétamines, car l'efficacité est identique mais la tolérance est meilleure.

Tolérance et dépendance

Comme tous les noo-analeptiques, les amphétamines et le méthylphénidate, ont pour effet indésirable de présenter un phénomène de tolérance et de dépendance.

La tolérance est une modalité adaptative de l'organisme au produit consommé se traduisant par une diminution progressive de son activité qui conduit à une nécessité d'augmenter régulièrement les doses utilisées pour conserver le même effet. On observe le développement d'une tolérance chez 30 à 40% des sujets traités par les amphétamines(69) après quelques jours ou quelques semaines.

La dépendance est un état psychique et/ou physique résultant de l'interaction entre un produit et un organisme, se caractérisant par des modifications du comportement et d'autres réactions qui conduisent toujours à une pulsion à prendre le produit afin de retrouver les effets psychiques et d'éviter le mal être.

Cette dépendance en thérapeutique est faible, seuls 5% des narcoleptiques y sont sensibles avec les amphétamines. De plus, la dépendance est surtout psychique.

Les effets secondaires et contre-indications

Les effets secondaires sont nombreux mais les plus fréquents retrouvés sont :

- Effets centraux majeurs : nervosité et insomnie. Il faut donc limiter la prise le soir
- Effets centraux mineurs : céphalées, vertiges, irritabilité, anxiété,...
- Effets périphériques : nausées et vomissements, tremblements, hypersudation, tachycardie et poussée hypertensive.

Les contre-indications sont elles aussi très nombreuses, notons seulement les contre-indications absolues :

Hypersensibilité, anxiété, dépression, psychose, hyperthyroïdie, atteinte cardio-vasculaire sévère, arythmie cardiaque, angor sévère, glaucome, enfants de moins de 6 ans, les femmes enceintes ou qui allaitent.

Il existe aussi trois contre-indications d'utilisation avec deux médicaments : les IMAO non sélectifs et l'iproniazide.

Pharmacocinétique

Per os l'absorption du méthylphénidate est rapide et quasi-complète. La biodisponibilité est de 30% et la prise concomitante de nourriture accélère l'absorption mais n'a aucune influence sur la quantité absorbée. (71)

Métabolisation hépatique et élimination rénale en composés inactifs.

Indications et posologie

Cette molécule possède une AMM dans deux indications :

- 1) Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant à partir de 6 ans
- 2) Narcolepsie chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 ans. Cette spécialité est indiquée dans le traitement avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil.

On commence par une prise journalière de 10mg fractionnée le matin (5mg) et le midi (5mg), puis on augmente progressivement la posologie par palier de 5 à 10 mg par semaine, dans le but d'atteindre une posologie optimale en tenant compte du bénéfice/risque. Il faut éviter le surdosage qui se caractérise par une agitation, des tremblements, une tachycardie, des troubles atropiniques et des arythmies.

Le traitement est généralement instauré en milieu hospitalier pendant deux mois afin de contrôler l'efficacité de la molécule et de définir la posologie optimale.

Notons toutefois que si cette thérapeutique ne s'avère pas efficace on passe au traitement par des amphétamines de première génération comme la dextroamphétamine ou métamphétamine ; Cependant ces molécules sont beaucoup moins bien tolérées que le méthylphénidate.

Délivrance

C'est un médicament qui possède le statut de stupéfiant, sa prescription est donc limitée à 28 jours. Il faut une ordonnance de médicament d'exception dont la PIH doit être effectuée par des spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie et spécialistes des centres du sommeil.

2.2 Traitement des cataplexies

C'est le symptôme le plus handicapant de la narcolepsie. Nous avons vu précédemment que ce symptôme est une suppression anormale du tonus musculaire. Cette atonie est retrouvée chez les sujets sains lors du sommeil paradoxal, alors que chez les patients narcoleptiques, cette inhibition apparaît en dehors du sommeil et se caractérise par une attaque de cataplexie.

Le traitement des cataplexies s'appréhende mieux en comprenant la pharmacologie de ce symptôme. En utilisant des médicaments qui augmentent le signal aminergique on peut donc arriver à diminuer voire supprimer ces crises de cataplexies. Il a été prouvé que les substances augmentant le signal noradrénergique sont plus efficaces que celles jouant sur l'augmentation du signal sérotoninergique ou dopaminergique.

De nombreuses médications sont donc susceptibles de supprimer ces crises de cataplexie :

(Figure 19)

. L'inhibition de la recapture de la sérotonine et noradrénaline par les récepteurs pré-synaptique avec des antidépresseurs tricycliques ou les IRS

. Le blocage du métabolisme des ces amines par inhibition de la monoamine oxydase avec les IMAO

. On peut encore utiliser le GHB dont on ne connaît pas précisément le mécanisme mais dont l'efficacité sur les cataplexies est prouvée.

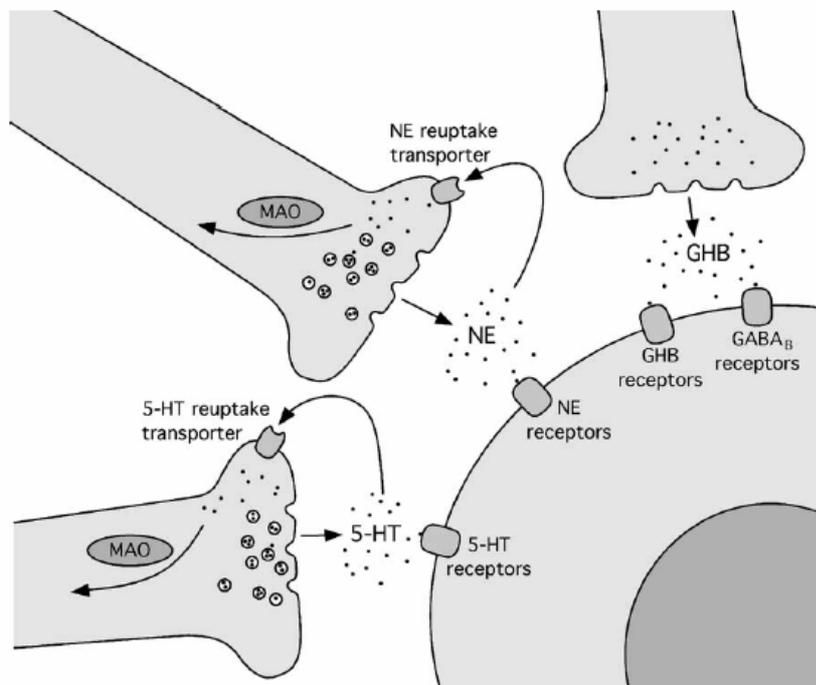


Figure 19: Mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement des cataplexies.(32)

2.2.1 Les antidépresseurs tricycliques

Ces sont les premières molécules utilisées pour traiter la cataplexie.

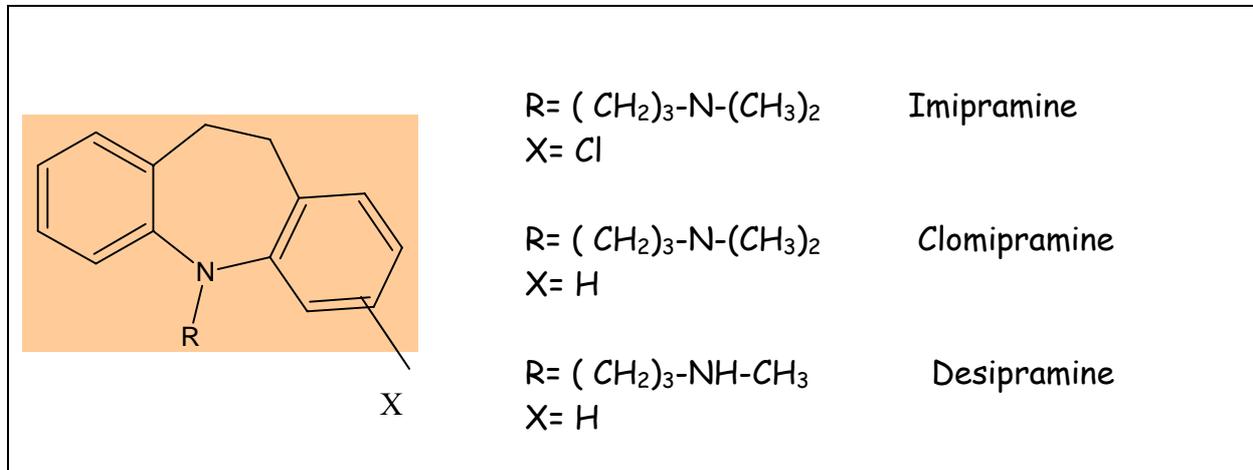


Figure 20 : Structure des antidépresseurs tricycliques.

Mode d'action

Les ADT bloquent la pompe de recapture de la noradrénaline, sérotonine et accessoirement de la dopamine. La concentration au niveau de la fente synaptique de ces neurotransmetteurs augmente, ce qui provoque une désensibilisation des récepteurs. Ainsi en augmentant le signal monoaminergique, ces molécules possèdent une efficacité sur les cataplexies.

Efficacité

La première publication remonte à 1960 (1) où est reportée l'efficacité anticataplectique de l'imipramine. Avec l'utilisation de ces ADT, on peut observer une amélioration de la cataplexie après un à deux jours, mais souvent une tolérance apparaît ce qui oblige à augmenter les doses. Ces composés de part leur inhibition de recapture des monoamines s'avèrent efficaces, mais cette inhibition est non spécifique et entraîne donc de nombreux effets secondaires, qui limitent leur utilisation. (39)

Enfin, les ADT possèdent une action bénéfique sur les hallucinations et les paralysies du sommeil accompagnant la narcolepsie.

Les molécules utilisées sont variables, mais les plus retrouvées sont la clomipramine=Anafranil® et l'imipramine=Tofranil®. Toutefois aux Etats-Unis c'est la protryptiline qui est très utilisé ; cette molécule à l'avantage d'être plus sélective de la recapture de la noradrénaline.

Parmi ces ADT, la clomipramine s'avère la plus efficace (**9**) pour le traitement des cataplexies. En effet, cet ADT agit de façon relativement sélective sur la recapture de la sérotonine et il supprime efficacement le sommeil paradoxal. Cependant il est métabolisé rapidement en desméthylclomipramine, un métabolite avec des effets adrénergiques.

La clomipramine peut réduire la cataplexie en 48 heures et peut améliorer les hallucinations et les paralysies du sommeil.

Effets secondaires

Les ADT outre leur effet thérapeutique, bloquent les récepteurs histaminergiques, cholinergiques et adrénergiques, d'où l'apparition de nombreux effets secondaires :

- . **anti-cholinergiques** : bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie, risque d'aggravation d'un glaucome.

- . **anti-adrénergiques** (blocage des récepteurs α_1) : troubles cardiaques et vasculaires, c'est pourquoi une surveillance par ECG est préconisée lors de la mise en place de ce traitement

- . **anti-histaminiques** : sédation, prise de poids,...

En cas d'arrêt brutal du traitement par ces ADT, on observe un rebond de cataplexie = *status cataplecticus* durant plusieurs jours. Il faut donc ne jamais stopper de manière brutale un traitement avec ces molécules.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation des ADT avec les amphétamines peut produire une exagération de la réponse des catécholamines qui peut-être dangereuse.

La co-administration avec des dépresseurs du SNC est contre indiquée ainsi qu'avec l'alcool et les autres anti-dépresseurs.

Une contre indication avec le sultopride (risque de torsade de pointe) et avec l'iproniazide (risque de syndrome sérotoninergique)

Enfin il y a des précautions à prendre lors de l'utilisation conjointe avec les médicaments inhibant le cytochrome P450 car il y a risque d'augmentation de la concentration plasmatique, ainsi que chez les patients déficitaires en CYP2D6 et qui prennent du modafinil.

Utilisation

Tableau VI : Posologies employées avec les ADT dans le traitement des cataplexies.

ADT	Posologie (mg par jour)
Imipramine	25-200
Clomipramine	10-200
Protriptyline	5-60

On utilise ces composés à des doses inférieures ou égales à celles préconisées dans le traitement de la dépression.

2.2.2 Les IRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)

Mode d'action

Ces molécules agissent en inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine. Cependant, cette sélectivité est relative, car ces molécules sont bio transformées en métabolites possédant un temps de demi-vie élevé et une affinité élevée pour d'autres monoamines.

Dans un premier temps, la pompe de recapture de la sérotonine est bloquée, mais on observe une augmentation de la concentration qu'au niveau somato-dendritique.

Cette augmentation de concentration désensibilise les autorécepteurs (down régulation) et oblige le neurone à libérer plus de sérotonine au niveau de son axone (l'émission de potentiel d'action est allumée car plus d'inhibition par les autorécepteurs).

Enfin l'augmentation de sérotonine au niveau axonal provoque la désensibilisation des récepteurs post-synaptiques.

Comme les ADT, les IRS inhibent le sommeil paradoxal.

Efficacité

Les molécules utilisées sont la fluoxétine, paroxétine ou encore la fémoxétine (non commercialisée en France)...mais cette liste n'est pas exhaustive et tous les IRS sont potentiellement efficaces.

On utilise des doses plus élevées que celles des ADT mais les effets secondaires sont moindres. L'efficacité sur les cataplexies est attestée par une étude utilisant la fluoxétine(37). Douze patients associant narcolepsie et cataplexie et traités par de la clomipramine (25 à 150 mg par jour), ont échangé leur traitement habituel par de la fluoxétine à 60 mg par jour. Les résultats montrent que

4 patients constatent une amélioration de leur état, 2 d'entre eux une aggravation, 5 ne ressentent aucun changement, et 1 patient a arrêté le traitement à cause d'un rebond de cataplexie.

On peut donc conclure que la fluoxétine est aussi efficace que la clomipramine dans le traitement des cataplexies.

Les effets indésirables

Ces molécules n'induisent pas de troubles cardiaques ni d'effets atropiniques ce qui confère un net avantage par rapport aux ADT.

On peut observer des maux de tête, des nausées, des troubles digestifs, une anorexie, une insomnie ou des troubles sexuels.

Ces effets secondaires sont dus à l'action des IRS sur les récepteurs sérotoninergiques de type 3 et de type 2.

Interactions et mise en garde

Les IRS sont des inhibiteurs du cytochrome P450 provoquant une augmentation de l'effet des anti-coagulants oraux nécessitant une surveillance clinique renforcée. De même avec les anti-convulsivants et les ADT.

De plus ces IRS peuvent entraîner un syndrome sérotoninergique s'ils sont associés à des médicaments augmentant la libération de la sérotonine comme les IMAO ou les triptans.

2.2.3 Les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)

Ces IMAO bloquent la dégradation des amines biogènes par la monoamine oxydase qui est un enzyme mitochondrial. Deux formes de cet enzyme existent :

- La MAO-A qui métabolise les monoamines (sérotonine et noradrénaline). Elle est localisée dans le système nerveux périphérique et gastro-intestinal.
- La MAO-B qui métabolise la dopamine. Elle est localisée dans le SNC et les plaquettes.

Il existe deux types d'inhibiteurs : les IMAO spécifiques (IMAO-A et IMAO-B) et les IMAO non sélectifs qui inhibent les deux types d'enzymes.

On a beaucoup utilisé ces IMAO dans le traitement de la narcolepsie mais du fait de leur utilisation délicate (interactions médicamenteuses et effets secondaires nombreux), leur prescription est devenue plus rare.

Une seule molécule peut-être utilisée, c'est la selegiline (IMAO-B). Cette molécule possède une efficacité sur la cataplexie et sur la somnolence diurne.

La posologie quotidienne est de 5 à 40 mg.

2.2.4 Le sodium oxybate = Xyrem®

Mode d'action

Le gamma hydroxybutyrate (GHB) ou sodium oxybate est un neurotransmetteur naturel qui est produit par le cerveau et d'autres tissus des mammifères. Ce neurotransmetteur possède ces propres récepteurs situés dans le SNC. Le GHB agit directement sur ces récepteurs mais semble agir également en activant les récepteurs GABA-B. (32)

A doses pharmacologiques, le GHB augmente le turn-over de la sérotonine et interagit avec le système opioïde endogène. De plus on observe de fortes concentrations de GHB au niveau de zones dopaminergiques, ce qui peut évoquer un rôle du GBH dans la modulation de la transmission dopaminergique.

A ce jour, le mécanisme réel du GHB dans la cataplexie est inconnu. On suppose que l'activation des récepteurs GABA-B ou des récepteurs GHB peut conduire à l'inhibition du système central d'atonie musculaire, ou encore que le GHB module le signal aminergique.

Efficacité

On a pu mettre en évidence différents effets :

- Effets bénéfiques sur la distribution du sommeil nocturne
- Effets bénéfiques sur la cataplexie deux à quatre semaines après le début du traitement
Comparé au placebo, le sodium oxybate réduit significativement la fréquence moyenne des cataplexies : de 49 à 69% aux doses respectives de 6g et 9g par nuit.

Une étude a été réalisée pour démontrer l'efficacité au long terme de cette molécule, dans le traitement des cataplexies chez les patients narcoleptiques. (64)

Ainsi, 55 patients ont reçu en continu le sodium oxybate pendant une durée moyenne de 41 mois. Cette étude en double aveugle, a comporté deux phases ; dans un premier temps, les patients ont tous reçu leur traitement pendant deux semaines. Ensuite, une partie des patients ont reçu un placebo et l'autre partie le sodium oxybate pendant deux autres semaines.

Les résultats ont montré une efficacité sur les cataplexies les deux premières semaines, par contre, durant les deux autres semaines, on observe une augmentation significative du nombre de cataplexies chez le groupe prenant le placebo.

Mais ce test permet de mettre en évidence un autre avantage de cette molécule. Lors de la reprise de la thérapeutique par les patients ayant pris le placebo, on ne montre aucun effet rebond. Ce qui confère un avantage certain au sodium oxybate, comparé aux anti-dépresseurs.

De plus, la dose efficace ne varie pas sur le long terme, montrant ainsi une absence de tolérance lors de traitement de longue durée.

L'avenir de cette molécule dans le traitement des cataplexies chez les patients narcoleptiques est donc posé: on démontre une efficacité certaine et un avantage vis-à-vis de l'effet rebond par rapport aux anti-dépresseurs.

Aux Etats-Unis le sodium oxybate (Xyrem®, Orphan Medical, Inc.) a été récemment approuvé comme traitement des cataplexies associées à la narcolepsie.

On parle de donner une AMM en France à cette molécule, ce qui voudrait dire qu'elle deviendrait la seule molécule de référence dans le traitement des cataplexies chez les narcoleptiques, car les antidépresseurs sont prescrits par les médecins hors AMM..

Effets indésirables et interactions médicamenteuses

On observe principalement des bradycardies, des nausées et vomissements, une agitation et des confusions. Globalement le sodium oxybate apparaît comme un médicament bien toléré.

Il faut noter également que son utilisation peut être faite conjointement avec des stimulants du SNC : en effet dans les différentes études menées, certaines personnes étaient traitées conjointement avec des molécules stimulantes du SNC sans aucun effet notable.

Utilisation

Ce composé possède un temps de demi-vie très court ce qui oblige à répéter les prises très souvent. Il est montré que l'efficacité maximale de cette molécule est obtenue après deux semaines d'utilisation à des doses de 3g à 9g prises au coucher et 2,5 à 4 heures plus tard.

Avec ces doses on note une diminution de la fréquence des crises de cataplexie, une diminution de la somnolence diurne ainsi qu'une amélioration des hallucinations et paralysies durant la nuit.

Reste que dans son utilisation, réside un inconvénient majeur. En effet, les personnes sont obligés de mettre leur réveil à sonner pour prendre la deuxième dose, ce qui pose problème lorsque ces malades possèdent un bon sommeil de nuit.

De plus cette molécule peut-être détournée et utilisée comme produit dopant car elle augmente la sécrétion de l'hormone de croissance. C'est donc sous prescription et délivrance parfaitement contrôlée que cette molécule peut-être dispensée.

2.2.5 Autres thérapeutiques

Les nouveaux anti-dépresseurs

Récemment les médicaments bloquant la recapture de la noradrénaline se sont montrés efficaces dans le traitement des cataplexies.

1. *Venlafaxine = EFFEXOR*

C'est un composé qui possède une double action, mais sélectif vis-à-vis de cette double action. Il inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Ce composé est utilisé pour traiter les cataplexies à des doses inférieures ou égales à celles nécessaires pour une action anti-dépressive (37,5-225 mg par jour).

Les effets secondaires sont atténués par rapport à ceux des IRS (diminution des troubles sexuels et atténuation des troubles digestifs).

2. *Atomoxetine (35)*

C'est une molécule sélective de la recapture adrénergique. Elle n'est utilisée qu'aux Etats-Unis dans le déficit d'attention et les désordres d'hyperactivité. On a administré ce médicament à 5 patients qui ont montré une nette amélioration de leurs cataplexies et un effet sur la somnolence diurne.

Les doses sont variables et à adapter selon les isoformes de CYP2D6.

La venlafaxine et l'atomoxetine de part leur effet sympathomimétique indirect, présentent des effets secondaires de type tachycardie ou hypertension artérielle.

Enfin notons que d'autres drogues sont en cours d'évaluation clinique (viloxazine ou reboxetine), ce qui laisse présager un arsenal thérapeutique plus efficace et mieux toléré.

Propranolol (32)

C'est une molécule très anecdotique dans le traitement de la narcolepsie. Un sujet narcoleptique avec cataplexie a été traité pour une arythmie avec du propranolol (antagoniste des récepteurs β), on a pu mettre en évidence une amélioration de l'arythmie et dans un même temps une diminution des cataplexies. En augmentant la dose quotidienne de propranolol à 300 mg, les crises de cataplexies ont disparues pour ce patient.

Tiapride (32)

C'est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2. Cette molécule s'est avérée efficace pour stopper le status cataplecticus chez les patients qui ont stoppé brutalement la clomipramine.

2.3 Récapitulatif des thérapeutiques.

Tableau VII : Récapitulatif des thérapeutiques utilisées dans la narcolepsie-cataplexie

	somnolence		cataplexie
Première intention	<i>modafinil</i> =Modiodal®	Première intention	<u>Les IRS</u> <i>fluoxetine</i> =Prozac® <i>Paroxetine</i> =Deroxat® <u>Les nouveaux anti-dépresseurs</u> <i>viloxazine</i> <i>venlafaxine</i> =Effexor® <u>Le GHB</u>
Si persistance des signes cliniques	<i>méthylphénidate</i> =Ritaline©	Si persistance des signes cliniques	<u>Les ADT</u> <i>clomipramine</i> =Anafranil® <i>Imipramine</i> =Tofranil®
Si échec avéré	Amphétamines de première génération <i>dextroamphetamine</i> <i>metamphetamine</i>	Si échec avéré	<i>sélegiline</i> =Deprenyl®

2.4 Traitement chez l'enfant

Guilleminault et Pelayo (26) ont analysé en détail le traitement de la narcolepsie chez l'enfant. Chez les enfants présentant une narcolepsie débutante, c'est-à-dire une somnolence légère qui ne perturbe pas les aptitudes scolaires, le traitement de choix consiste en des modifications du comportement qui viennent rétablir une bonne hygiène du sommeil.

Quand la somnolence s'accroît, on instaure un traitement stimulant qui est généralement le méthylphénidate à une posologie quotidienne de 30 mg. La tolérance est bonne.

Si l'enfant présente des cataplexies, on utilise alors des ADT comme la clomipramine à raison de 10 à 25 mg par jour.

Mc Arthur *et al.*(40) ont étudié 7 enfants afin de décrire les conséquences des hallucinations hypnagogiques chez l'enfant. Ces hallucinations débutent 1 mois à 13 ans après l'apparition de la somnolence diurne, et se présentent en moyenne 12 fois par mois à raison de 1 à 5 épisodes par nuit. Chez tous les enfants étudiés, ces hallucinations sont associées à des visions d'horreur (fantômes, vampires, monstres,...). Certains enfants ne veulent pas en parler à leurs parents de peur qu'ils ne les croient pas ou par peur du ridicule. Tous les enfants associent l'heure du coucher à une angoisse. Cinq d'entre eux rapportent des épisodes de paralysies durant ces hallucinations.

Ainsi, ces hallucinations sont très fréquentes et possèdent un impact psychologique majeur chez les enfants narcoleptiques.

2.5 Traitement chez la femme enceinte ou qui allaite (27)

Il n'existe pas d'études bien contrôlées concernant l'emploi des stimulants chez les femmes enceintes et le risque tératogène est généralement inconnu.

Il est donc recommandé de diminuer ou arrêter le traitement par des stimulants durant la grossesse et d'utiliser au maximum les traitements non médicamenteux.

Pendant l'allaitement, la délivrance de stimulants est poursuivie en maintenant toutefois une vigilance accrue et une diminution des doses, car les concentrations des médicaments stimulants sont généralement trois à sept fois plus élevées dans le lait que dans le plasma maternel.

3 Perspectives

Les récentes découvertes indiquent que la déficience en hypocretine semble être la cause fondamentale de la narcolepsie-cataplexie. L'hypothèse émise, est que chez l'homme, il existe une dégénération auto-immune des neurones à hypocretines situés dans l'hypothalamus.

Cette hypothèse a ouvert la voie à l'expérimentation de nouvelles thérapeutiques. Une étude récente a consisté à traiter des jeunes enfants dont on a diagnostiqué une cataplexie associée à une somnolence diurne excessive, avec de fortes doses d'immunoglobulines de type G. Le traitement débute dès l'apparition des premiers symptômes à raison d'une injection pendant deux jours, répétée trois fois à quatre semaines d'intervalles. Après le traitement, on confirme une efficacité clinique sur la fréquence et l'intensité des cataplexies. Cette efficacité étant maintenue même après l'arrêt des injections et sans autres traitements anticataplectiques. Cependant le taux d'Hcr1 dans le SNC redevient indétectable après le traitement. **(60)**

A noter toutefois que ce sont des cas qui restent exceptionnels, car le diagnostic de la narcolepsie doit être fait dès la naissance.

Cette expérience laisse donc espérer de nouveaux agents thérapeutiques : en effet l'utilisation d'agonistes de l'hypocretine permettrait de traiter de manière efficace cette pathologie. Il faut cependant que les récepteurs soient intacts pour qu'une efficacité soit observée.

Enfin, un traitement étiologique pourra être envisagé quand les causes précises de la dégénérescence des neurones hypocretinergiques seront établies.

En attendant ces nouveaux agents, la prise en charge symptomatique évolue et va certainement encore évoluer dans les années à venir. Le traitement des cataplexies va radicalement changer si le sodium oxybate obtient l'AMM, ce qui en ferait la molécule anticataplectique de référence.

Le traitement de la somnolence diurne par le modafinil montre une efficacité dans la majorité des cas.

En parallèle de nouveaux antidépresseurs apparaissent. Ils ont l'avantage d'être dotés de moins d'effets secondaires et possèdent une activité plus ciblée.

CONCLUSION

La physiopathologie de la narcolepsie est loin d'être totalement connue. Les découvertes les plus récentes comme les hypocretines permettent des avancées non négligeables et laissent des espoirs de nouvelles thérapeutiques. Mais tant que les systèmes neurophysiologiques et neuropharmacologiques impliqués dans les états de vigilance ne seront pas connus on ne pourra pas avancer. C'est dans cette direction que les recherches doivent continuer. En effet ces systèmes sont complexes et les interactions avec les différents neurotransmetteurs compliquent le travail.

La cause auto-immune, avec la dégénérescence des neurones à hypocretines semble être la cause la plus probable de la narcolepsie mais aucune preuve concrète n'est apportée.

La prise en charge médicamenteuse de la narcolepsie est essentiellement symptomatique, mais semble assez efficace chez la majorité des patients qui ont vu leur qualité de vie améliorée. Reste à trouver la cause et par la même, un traitement curatif.

Des espoirs sont donc attendus et espérés, afin de soulager des milliers de malades.

BIBLIOGRAPHIE

(1) AKIMOTO H, HONDA Y, TAKAHASHI Y

Pharmacotherapy in narcolepsy
Dis.Nerv.Syst. 1960;21;704-706

(2)ALDRICH MS

narcolepsy
Neurology 1992 ;42 :34-43

(3) BASSETTI C, ALDRICH MS

Narcolepsy
Neurol. Clin 1996 ; 14:547-71

(4) BILLIARD M, DAUVILLIERS Y

Hypersomnies
EMC neurologie 2004;1: 223-245

(5)BROUGHTON WA,BROUGHTON RS

Psychosocial impact of narcolepsy
Sleep 1994 ;17: S45-9

(6)CARLANDER B, DAUVILLIERS Y, BILLIARD M

Aspects immunologiques de la narcolepsie
Rev.Neurol. 2001 ;157 5S97-5S100

(7) CESPUGLIO R.

Progrès récents dans la connaissance des mécanismes du sommeil.
Rev. Neurol. 2000 : 320-324

(8) CHEMELLI M, WILIE T, SIMTON M, ELMQUIST K, SCANNEL T, LEE C, RICHARDSON A, WILIAMS S, XIANG Y, KISANUKI Y, FITCH E.

Narcolepsy in orexin knock-out mice: molecular genetics of sleep regulation.
Cell 1999;437-451

(9) CHEN CN

The use of clomipramine as an REM sleep supressant in narcolepsy.
Postgard Med J. 1980: 56:86-89

(10) DAUVILLIERS Y, NEIDHART E, LECENDREUX M, BILLIARD M

MAO A and COMT polymorphisms and gen effect in narcolepsy
Mol psychiatry 2001;6:367-372

(11) DAUVILLIERS Y, TAFTI M, BILLIARD M

Génétique de la narcolepsie humaine
Rev. Neurol. 2001;157: 5S92-5S96

(12) DELASHAW JB, FOUTZ AS, GUILLEMINAULT C, DEMENT WC.

Cholinergic mechanisms and cataplexy in dogs.
Exp Neurol 1979 ;66: 745-757

(13) DE LECEA L, KILDUFF TS, PEYRON C, GAOX B, FOYE PE, DANIELSON PE, FUKUHARA C, BATTENBURG ELF, GAUTVIK VT, BARLETT FS.

The hypocretins : hypothalamic specific peptides with neuroexcitatory activity
Proc. Natl. Acad Sci. USA 1998 322-327

(14) DUTEUIL J, RAMBERT FA, PESSONNIER J

Central $\alpha 1$ adrenergic stimulation in relation to the behaviour stimulating effect of modafinil.
Eur. J Pharmacol. 1990 3; 180: 49-58

(15) ESPA F, BESSET A

Processus ultradien et circadien de la narcolepsie
Rev. Neurol. 2001 : 157 :5S87-5S91

(16) FOUTZ AS, DELASHAW JB, GUILLEMINAULT C, DEMENT WC.

Monoaminergic mechanisms and experimental cataplexy.
Ann Neurol 1981; 10: 369-376

(17) FREDERICKSON S, CARLANDER B, BILLIARD M, LINK H.

CSF immune variables in narcolepsy
Acta Neurol. scand 1990:253-254

(18) FRY JM

Treatment modalities for narcolepsy
Neurology 1998 50 suppl 1;543-8

(19) GALLOPIN T, FORT P, EGGERMANN E, CAULI B, LUPPI PH, ROSSIER J, AUDINAT E, MUHLETHALER M, SERAFIN M.

Identification of sleep-promoting neurons in vitro.
Nature 2000; 404:992-995

(20) GELINEAU J.

De la narcolepsie
Gaz. Des Hôp. 1880;53: 626-628

(21) GENICK M, DAHMEN N, WIEKZOUEL S, KASTENM, BIENBRAVER J, ANGHELESCU I, SZEYEDI A, EPPLIN J

A preproorexin gene polymorphism is associated with narcolepsy
Neurology 2001; 56 :115-117

(22) GUILLEMINAULT, HEINZER, MIGNOT, BLACK

Investigations into the neurologic basis of narcolepsy
Neurology 1998; 50 sup 1 S8-S15

(23) GUILLEMINAULT C, PELAYO R

Narcolepsy in children: a practical guide to its diagnosis, treatment follow up.
Pediatr drugs 2000 2:1-9

(24) HAGAN J, LESLIE R, PATEL S, EVANS M, WATTAM T, HOLMES S, BENHAM C, TAYLOR S, ROUTLEDGE C, HEMMATI P, MUNTON R, ASHMEADE T, SHAH A, HATCHER J, HATCHER P, JONES D, SMITH M, PIPER D, HUNTER J, PORTER R, UPTON N.

Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat.
Neurobiol. 1999;96:10911-10916

(25) HELGA K, IANN CRAIG M, DAHLILT Z, DENNEY R, PARKERS D

Analysis of monoamine oxydase genes and the norrie disease gene locus in narcolepsy
The lancet 1999 ;353:645-646

- (26) **HINZE-SCHLECHE D, WETTER TC, ZHANG Y, LU HC, ALBERT ED, MULLIGTHONJ.**
In vivo and In vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLA matched controls.
 Neurology 1998; 50:1149-1152
- (27) **HUBLIN C,**
Narcolepsy : current drug treatment options
 CNS drugs 1996 ; 5: 426-36
- (28) **HUBLIN C, PARKINEN M, KAPRIO J**
Epidemiology of narcolepsy
 Sleep 1994 ;17 suppl 5:7-12
- (29) **HOHJO H, NAKAYAMA T, OHASHI J, MIYAGAWA**
Significant association of SNP in the TNF α gene promoter with the human narcolepsy
 Tissu antigen 19 54: 138-145
- (30) **HONDA M, HONDA Y, UCHIDA S, MIYAZAKI S, TOKUNAGA K.**
Monozygotic twins incompletely concordant for narcolepsy
 Biol. Psychiatry 2001; 49: 943-947
- (31) **HONDA Y**
Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences.
In: HONDA T, JUJI T, eds. HLA in narcolepsy.
 Berlin : springer-verlag 1998 : 24-57
- (32) **HOUGHTON W, SCAMMELL T, THORPY M**
Pharmacotherapy for cataplexy.
 Sleep Med. 2004 8,355-366
- (33) **KILDUFF TS, BOWERSOX SS, KAITING KI, BAKER TL, CIARANELLO RD, DEMENT WC**
Muscarinic cholinergic receptors and the canine model of narcolepsy.
 Sleep 1986; 9: 102-106
- (34) **KNECHT C, OLIVIER J, REDDING R, SELCER R, JONHSON G.**
Narcolepsy in a dog and cat.
 J .Am.Vet. Med Assoc 1973; 162: 1052-1053
- (35) **KRATOCHVIL CJ, VAUGHAN BS, HARRINGTON MJ, BURKE WJ**
Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attentions deficit/hyperactivity disorder.
 Expert opin pharmacother. 2003;4:1165-1174
- (36) **LAGARDE D, GIRAULTS, LERAY D**
Modulation of stimulating effect of modafinil by glutamate agonists and antagonists
 Med. Sci;. Res. 1996; 24:687-90
- (37) **LANGDON N, SSCHINDLER J, PARKES JD, BANDALK S**
Fluoxetine in the treatment of cataplexy
 Sleep 1986;9:371-373
- (38) **LIN L, FARACO J, LI R, KADOTANI H, ROGERS W, LIN X, QUI X, DEJONG P, NISHINO S, MIGNOT E**
The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin Rc 2 gene.
 Cell aug 1999; 98: 365-376

- (39) LINNOILA M, SIMPSON D, SKINVERT**
Characteristics of therapeutic response to imipramine in cataplectic men.
J. psychiatry 1980;137:237-238
- (40) Mc ARTHUR I, DORRIS L, ZUBERI SM.**
Hypnagogic hallucinations in childhood narcolepsy; a semi-structured interview study.
J. Sleep. Res. 2004;13:493
- (41) MATSUKI K, HONDA Y, NAOKARA T, SATAKA M, SOMEVA T, HARADA S.**
Lymphocytes subsets in HLA DR2 positive narcoleptic patients
Folia psy neurol jpn 38 ;1985 : 499-506
- (42) MICHAEL S, ALDRICH MD**
Diagnostic aspects of narcolepsy.
Neurology 1998 ;50: S2-S7
- (43) MIGNOT E**
Genetic and familial aspects of narcolepsy
Neurology 1998; 50 sup1 S10-S22
- (44) MIGNOT E**
Sleep, sleep disorders and hypocretin
Sleep Med. 2004;5:S2-S8
- (45) MIGNOT E, LAMMERS GJ, RIPLEY B, OKUN M**
How to make the diagnosis of narcolepsy old and new tools
J. Sleep Res. 2002; 11:A310
- (46) MIGNOT E, NISHINO S, GUILLEMINAULT C**
Modafinil binds to the DOPA uptake carrier site with low affinity
Sleep 1994; 17: 436-7
- (47) MIGNOT E, RENAUD A, NISHINO S, ARRIGONI J, GUILLEMINAULT C, DEMENT WC.**
Canine cataplexy is preferentially controlled by adrenergic mechanisms: evidence using monoamine selective uptake inhibitors and release enhancers.
Psychopharmacol. 1993;113: 76-82
- (48) NISHINO S, MAO J, SAMPATHKUMARAN R, HONDA K, DEMENT WC, MIGNOT E.**
Differential effects of dopaminergic and noradrenergic uptake inhibitors on EEG arousal and cataplexy of narcoleptic canines.
Sleep Res 1996; 25: 317.
- (49) NISHINO S, MAO J, SAMPATHKUMARAN R, SHELTON J, MIGNOT E;**
Increased dopaminergic transmission mediates the wakepromoting effects of CNS stimulants.
Sleep Res Online 1994;17: 436-437
- (50) NISHINO S, RIPLEY B, OVEREEMS S, LANNERS GL, MIGNOT E**
Hypocretin deficiency in human narcolepsy
The lancet 2000 355: 39-40

(51)ONDZE B,LUBIN S,KOHLER F,MAYEUX D,BILLIARD M

Frequency of narcolepsy in the population of a French department.
J.Sleep.Res 1998;7:193

(52) PEYRON C, FARCCA J, ROGERS W, RIPLEY B, OVEREEN S, CHARNAY Y, NEVSIMALOVA S, ALDRICH M, REYNOLDS D, ALBIN R, LI R, HUNGS M.

A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hcrpt peptides in human narcoleptic brain
Nature Med 2000;6: 991-997

(53)PEYRON C, TIGHE K, VAN-DEL-POL AN, DE LECEA L, HELLER HC, SUTCIFFLER JG, KILDUFF TS

Neurons containing hcrpt project to multiple neuronal systems
J neurosci 1998;18: 268-274

(54) RINNE JO, HUBLIN C, PARTINEN M, RUOTTINEN M, RUOTSALAINEN V, NAGREN K

Positron emission tomography study of human narcolepsy. No increase in striatal dopamine D2 receptors.
Neurology 1995; 45: 1735-1738

(55) RIPLEY B, FUKIJI N, OKURA M, MIGNOT E, NISHINO S

Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy
Neurobiol.of disease 2001 ;8 : 525-534

(56) ROUDY P

Sommeil lent, sommeil paradoxal et rêves.
Thèse médecine 2000 soutenue à NANTES.

(57) SAKURAI T, AMAMIYA A, ISHII M, MATSUZAKI I, CHEMELLI, TANAKA H, WILIAMS SC, RICHARDSON JA, KOZLOWSKI GP, WILSON S;

Orexins and orexins receptors: a family of hypothalamus neuropeptides and G protein coupled receptors that regulat feeding behavior.
Cell 1998;92; 573-585

(58)SAKURAI T, MORIGUCHII T, FURUYA K, KAJIWARA N, NAKAMURA T, YANAGISAWA M, GOTOK.

Structure and function of human preproorexin gene
J.Biol.chem 1999; 274:17771-17776

(59) SIEGEL J.

Narcolepsy: a key role for hypocretins
Cell 1999 ;98 : 409-412

(60) TAFTI M, DAUVILLIERS Y, LECENDREUX M

Immune, autoimmune, and genetic aspects of narcolepsy
J.Sleep. Res. 2004; 13: 700

(61) TAFTI M, RONDOUIN G, BESSET H, BILLIARD B

sleep deprivation in narcoleptic subjects:effects on sleep stages on EEG
Clin. Neurophysiol. 1992; 83:339-349

(62) TANGANELLI S, FUXE K, FERRARO L

Inhibitory Effects of the psychoactive drug modafinil on GABA outflow: modulation by 5-hydroxytryptamine neurotoxins

Eur.J pharmacol. 1995 24; 273:63-71

(63) THANNICK TC, MOORE RY, NIENHUJII R, RAMANATHAN L, GULYANI S, ALDRICH M.

Reduced number of Hcrt neurons in human narcolepsy.

Neuron 2000;27: 469-474

(64) U.S XYREM®:MULTICENTER GROUPS;

Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy.

Sleep medicine 2004;5: 119-123

(65) WESTPHAL. C

Eigetiimliche mit Einsehlafen verbundene Anfälle.

Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1877;7: 631-635

Anonyme

(66) Atelier sécurité routière

Paradoxalement vôtre 2004 ; 46 :4-5

(67) Cycle éveil/sommeil : Physiologie et pathologies

Laboratoire L .LAFON 1996

(68)Gène VI

De boeck université 1985

(69)La physiologie du sommeil

Science et avenir Hors série n°220

(70) Modafinil

CNS drugs 2000

(71)Provigil®= Modafinil Prescribing information

Westchester : Cephalon 1999

Liste des sites internet

Le site de l'association des narcoleptiques.

<http://perso.wanadoo.fr/anc.paradoxal/>

Le site de l'université de lyon sur le sommeil

<http://sommeil.univ-lyon1.fr/>

Le site des neurobranchés.

<http://neurobranches.cite-du.net/>

Liste des figures

Figure 1 : HLA DR et HLA DQ les plus observés dans la narcolepsie selon l'appartenance ethnique	18
Figure 2 : Structures neurologiques impliquées dans les états de veille et de sommeil.....	22
Figure 3 : Les ondes du sommeil.....	23
Figure 4 : Les structures neurologiques participant à la désynchronisation corticale.....	25
Figure 5 : Les mécanismes du SL.....	27
Figure 6 : Synthèse des mécanismes de régulation veille-sommeil	29
Figure 7 : Neuropharmacologie lors de l'éveil	33
Figure 8 : Neuropharmacologie lors des cataplexies	34
Figure 9 : Implication des neurotransmetteurs dans la narcolepsie-cataplexie.....	35
Figure 10 : Hypnogramme d'un sujet normal.....	37
Figure 11 : Hypnogramme d'un sujet narcoleptique.....	37
Figure 12 : Localisation des neurones hypocrétinergiques et leurs projections.....	47
Figure 13 : Séquençage du génome de Dobermans narcoleptiques	52
Figure 14 : Double sélection des cellules ES contenant le gène interrompu.....	55
Figure 15 : Etude des épisodes narcoleptiques observés chez les souris homozygotes	57
Figure 16 : Rôle hypothétique des hypocrétines et effets physiopathologiques	61
Figure 17 : Structure du modafinil.....	68

<u>Figure 18</u> : Structure du méthylphénidate.....	73
<u>Figure 19</u> : Mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement des cataplexies.....	76
<u>Figure 20</u> : Structure des antidépresseurs tricycliques.....	77

Liste des tableaux.

<u>Tableau I</u> : Prévalence de la narcolepsie.....	15
<u>Tableau II</u> : Symptômes et conséquences psycho-sociales de la narcolepsie	16
<u>Tableau III</u> : Distribution de l'ARNm de Hcrtr-1 et Hcrtr-2 dans le cerveau du rat par histochimie	47
<u>Tableau IV</u> : Taux d'Hcrtr dans le cerveau des Dobermans qui sont soit sains soit narcoleptiques avec une cause sporadique ou familiale	53
<u>Tableau V</u> : Comportement des souris avant et après chaque épisode narcoleptique	56
<u>Tableau VI</u> : Posologie employées avec les ADT dans le traitement des cataplexies.....	79
<u>Tableau VII</u> : Récapitulatif des thérapeutiques utilisées dans la narcolepsie-cataplexie.....	84

Liste des abréviations

ADT : Antidépresseurs Tricycliques

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DLA : Dog Leukocyte Antigen

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electromyogramme

EOG : Electro-oculogramme

EV : Eveil

GHB : Gamma Hydroxybutyrate

COMT : Carboxyl-O-Méthyltransférase

Hcr : Hypocrétine

Hcrtr ; Récepteur à l'Hypocrétine

HLA : Human Leukocyte Antigen

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

LDT : Latérodorsal

MAO : Monoamine Oxydase

MCH : Melanin-Concentrating Hormone

NRP : Noyau du Raphé Dorsal

PPT: Pédonculo-Pontin

SINE: Short Interspersed Nucleotide Element

SL: Sommeil Lent

SNC: Système Nerveux Central

SNP: Single Nucleotid Polymorphism

SP: Sommeil Paradoxal

TCR: T Cell Receptor

TILE: Test Itératif de Latence d'Endormissement

TNF: Tumour Necrosis Factor

VIP: Vaso Intestinal Peptid

VLOP: Ventrolatéral Préoptique

VNTR : Variable Number of Tandem Repeats

Nom-Prénoms : MAHE Julien, Jean, François

Titre de la Thèse : Narcolepsie-cataplexie : avancées physiopathologiques et thérapeutiques.

Résumé de la Thèse :

La narcolepsie-cataplexie est une pathologie rare, qui se caractérise par deux symptômes majeurs que sont la somnolence diurne et les crises de cataplexie. Les avancées de la recherche associées à la découverte des hypocrétines, ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie : elle semble être de nature auto-immune chez l'homme.

La prise en charge thérapeutique est essentiellement symptomatique. Elle associe des psychostimulants, comme le modafinil, pour traiter la somnolence diurne et des antidépresseurs pour traiter les cataplexies. Cependant le sodium oxybate va probablement modifier la prise en charge de ce symptôme.

MOTS CLES

HYPOCRETINES

NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE

MALADIE AUTO-IMMUNE

SODIUM OXYBATE

MODAFINIL

SOMMEIL

JURY

PRESIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Béatrice NOGUES, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Université de Nantes

Mr et Mme LAPLACE, Pharmaciens d'officine
1 rue Racine, 44000 Nantes

Adresse de l'auteur : 6 allée Claude Rouget de Lisle 44800 Saint-Herblain