



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Consensus. Prise en charge thérapeutique des patients hypersomniaques : quelle stratégie ?[☆]



R. Lopez^{a,b,c,1}, I. Arnulf^{a,d,e,1}, X. Drouot^f,
M. Lecendreux^{a,g}, Y. Dauvilliers^{a,b,*,c}

^a Centre de référence nationale narcolepsie et hypersomnie idiopathique, France

^b Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, service de neurologie, hôpital Gui-De-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^c Inserm U1061, UM1, 34295 Montpellier, France

^d Service des pathologies du sommeil, département R3S, hôpital Pitié-Salpêtrière/Charles-Foix, 75013 Paris, France

^e Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière, UPMC-Paris 6, 75013 Paris, France

^f Service de neurophysiologie clinique, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France

^g Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, CHU Robert-Debré, 75019 Paris, France

Disponible sur Internet le 14 août 2017

MOTS CLÉS

Narcolepsie ;
Hypersomnie idiopathique ;
Cataplexie ;
Somnolence ;
Traitement ;
Stimulant ;
Sodium oxybate ;
Antidépresseurs

Résumé Les hypersomnies centrales regroupent principalement la narcolepsie de type 1 (NT1), celle de type 2 (NT2) et l'hypersomnie idiopathique (HI). Malgré des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie de la NT1 avec des taux bas d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien, son traitement actuel reste symptomatique. Il en est de même pour la NT2 et l'HI, dont la physiopathologie reste encore largement inconnue. La somnolence excessive, les cataplexies, les hallucinations hypnagogiques, les paralysies du sommeil et le mauvais sommeil de nuit sont les symptômes cibles de la NT1. Pour l'HI et la NT2, la réduction de la somnolence excessive est le plus souvent le principal objectif. Sur la base des directives européennes et américaines pour le traitement de la narcolepsie, nous proposons des recommandations françaises pour la prise en charge des hypersomnies centrales ainsi que les stratégies en cas de pharmacorésistance. Les traitements stimulants ciblent la somnolence diurne excessive. Le modafinil est le traitement de première intention. D'autres stimulants comme le méthylphénidate, le pitolisant et, exceptionnellement, la dextroamphétamine peuvent être prescrits. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.09.018>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Revue Neurologique* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ydauvilliers@yahoo.fr (Y. Dauvilliers).

¹ Co-premier auteur.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2017.07.005>

1769-4493/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

de la noradrénaline sont efficaces pour la prise en charge des cataplexies dans la NT1. L'oxybate de sodium est un traitement efficace sur plusieurs symptômes : la somnolence, les cataplexies et le mauvais sommeil de nuit. La prise en charge des hypersomnies doit par ailleurs tenir compte des fréquentes comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et psychiatriques, en particulier pour la NT1. De nouvelles thérapeutiques sont actuellement à l'étude. Elles concernent le développement de nouveaux stimulants ou anti-cataplectiques. Les années à venir verront émerger des thérapies innovantes, fondées sur une approche physiopathologique, visant à restaurer la transmission hypocrétinergique ou interrompre les processus auto-immuns à l'origine de la mort des neurones à hypocrétine.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les hypersomnies centrales regroupent principalement la narcolepsie de type 1 (NT1, syndrome de déficit en hypocrétine, caractérisé par une somnolence excessive et des cataplexies), la narcolepsie de type 2 (NT2, narcolepsie sans cataplexie et avec des niveaux normaux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalorachidien) et l'hypersomnie idiopathique [1–5]. La somnolence diurne excessive (SDE) est souvent le symptôme le plus invalidant et le motif le plus fréquent de consultation. La cataplexie est parfois un symptôme très invalidant, spécifique à la NT1 et le meilleur marqueur diagnostique clinique de cette maladie. D'autres symptômes, les hallucinations liées au sommeil, les paralysies du sommeil, bien que non spécifiques de la narcolepsie, sont fréquentes et retrouvées chez 50 % des patients atteints de narcolepsie et rarement chez les patients avec IH. À ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible pour le traitement des hypersomnies centrales ; le traitement est uniquement symptomatique. La prise en charge s'inscrit donc sur le long cours, particulièrement pour les patients souffrant de NT1. Les directives européennes et américaines pour le traitement de la narcolepsie ont été développés il y a quelques années [6,7]. Les traitements stimulants ciblent la somnolence diurne excessive, les antidépresseurs ciblent les cataplexies et l'oxybate de sodium agit sur les deux symptômes. Alors que l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) approuvent l'utilisation de certains traitements pharmacologiques (autorisation de mise sur le marché [AMM]), d'autres molécules sont prescrites en dehors de leurs indications du fait de leur utilité reconnue sur la prise en charge des symptômes des hypersomnies centrales. La prise en charge et le suivi de ces patients doivent être au mieux réalisés dans un centre de référence ou de compétence narcolepsie-hypersomnie.

Narcolepsie

Prise en charge de la somnolence diurne excessive

Mesures non médicamenteuses

Les mesures comportementales d'hygiène de sommeil (mise en place d'horaires de sommeil réguliers, éviction de

situations de privation de sommeil), la programmation de siestes anticipées (souvent des siestes de courtes durées < 15 min) peuvent réduire la SDE [8]. Du fait du caractère chronique de la maladie (notamment pour la narcolepsie de type 1), l'éducation thérapeutique du patient concernant sa maladie, son pronostic et son traitement est essentielle pour garantir une prise en charge de qualité.

Consensus

- La programmation de siestes anticipées est efficace pour réduire la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie (grade C).
- La programmation de siestes anticipées, l'adoption de règles d'hygiène de sommeil sont recommandées en complément du traitement pharmacologique de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie (grade C).

Traitement médicamenteux

Le modafinil (MODIODAL®), le méthylphénidate (RITALINE®) et plus récemment le pitolisant (WAKIX®) bénéficient d'une AMM dans l'indication « somnolence diurne excessive » pour la narcolepsie avec ou sans cataplexie (de type 1 ou 2). L'oxybate de sodium (XYREM®) bénéficie d'une AMM dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes avec cataplexie. La dextroamphétamine (DEXAMFETAMINE®) est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en dernière intention, après échec des autres traitements prescrits. Les prescriptions de mazindol dans le cadre d'ATU nominatives (DIMINEX®) ont pris fin en 2016. Aucun autre traitement ne bénéficie d'AMM dans cette indication.

Modafinil

Le modafinil (MODIODAL®) est le traitement de première intention de la SDE. Son mécanisme d'action est mal connu, mais s'exerce principalement en augmentant la concentration extracellulaire de la dopamine par inhibition de son transporteur. La posologie usuellement prescrite est comprise entre 200 et 400 mg/j, en une à deux prises par jour, avec des doses pouvant aller jusqu'à 600 mg bien que hors AMM.

Quatre études majeures de niveau 1 ont démontré l'efficacité du modafinil pour la SDE à des posologies comprises entre 200 et 400 mg [9–12]. Le modafinil est en général bien toléré, avec pour principaux effets secondaires des céphalées, une irritabilité, des nausées, tachycardie et insomnie. Avant traitement, un entretien à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de cardiopathies et de morts subites, un examen physique et un ECG sont nécessaires afin de rechercher une hypertension artérielle, un trouble du rythme ou l'existence d'une cardiopathie préexistante. La surveillance trimestrielle de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est suffisante. Il n'y a pas lieu de refaire systématiquement l'ECG. Il n'y a pas lieu de faire une échographie cardiaque ou un holter ECG avant et pendant le traitement par modafinil, sauf en cas de symptômes d'allure cardiaque (dyspnée, tachycardie mal tolérée, douleur thoracique, œdème).

Le modafinil est un inducteur enzymatique de l'activité du cytochrome P450. Il augmente le métabolisme des contraceptifs oraux. De ce fait, un contraceptif oral contenant au moins 50 µg d'éthinylestradiol doit être prescrit en cas d'utilisation du modafinil. L'utilisation du modafinil n'est pas recommandée durant la grossesse, mais pourra exceptionnellement être envisagée au cas par cas dans les centres de référence en fonction du besoin, du rapport bénéfice–risque de la prise en charge de la patiente et selon les recommandations en vigueur du centre de référence sur les agents tératogènes.

Consensus

- Le modafinil est efficace dans le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade A).
- Le modafinil constitue l'option thérapeutique de première ligne dans cette indication (grade C).
- Le bilan pré-thérapeutique systématique du modafinil comprend la recherche d'antécédents personnels et familiaux cardiovasculaires ainsi que la réalisation d'un électrocardiogramme (grade C).
- La surveillance systématique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est trimestrielle (grade C).
- Sans point d'appel clinique, la réalisation systématique d'un électrocardiogramme, d'une échographie cardiaque trans-thoracique n'est pas recommandée dans le suivi (grade C).

Méthylphénidate

Le méthylphénidate (RITALINE[®], RITALINE LP[®], CONCERTA LP[®], QUASYM LP[®], MEDIKINET LP[®]) appartient à la famille des psychostimulants. Son mécanisme d'action implique une inhibition de la recapture de la dopamine principalement mais aussi de la noradrénaline. La posologie usuellement prescrite est comprise entre 20 et 60 mg/j, en une, deux, voire trois prises par jour en fonction de la galénique. Plusieurs formes sont disponibles et se distinguent principalement par la durée d'action du méthylphénidate. La durée d'action la plus courte (2–4 heures) étant observée avec la RITALINE[®], les formes à libération prolongée offrent des

durées d'action plus conséquentes, jusqu'à 10–12 h avec le CONCERTA LP[®]. Seulement une étude de niveau 2 démontrait l'efficacité du méthylphénidate pour la SDE à des posologies comprises entre 10 et 60 mg/j [13]. Après 80–100 mg/jour, le rapport bénéfice–risque est moins bon avec de possibles complications cardiovasculaires et psychiatriques (symptômes psychotiques). Bien qu'elle soit courante en pratique clinique, l'utilisation de méthylphénidate à libération prolongée n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Cependant, les experts s'accordent sur le fait que le profil de tolérance de ces formes est meilleur, avec moins d'effet rebond de fin de dose et favorisant l'observance thérapeutique du fait d'un schéma plus simple. Les principaux effets secondaires du méthylphénidate sont une baisse d'appétit, des nausées, des céphalées, une irritabilité, une insomnie, une accélération des paramètres cardiovasculaires (tension artérielle et fréquence cardiaque). Une surveillance mensuelle des paramètres cliniques cardiovasculaires (tension artérielle, fréquence cardiaque) sous méthylphénidate est recommandée. Un bilan pré-thérapeutique cardiovasculaire (ECG, échographie cardiaque et mesure ambulatoire de la pression artérielle) est recommandé chez les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux d'ordre cardiovasculaire. Avant traitement, suivant les recommandations de l'American Heart Association, un entretien à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de cardiopathies et de morts subites, un examen physique et un ECG sont indispensables afin de rechercher une hypertension artérielle, un trouble du rythme ou l'existence d'une cardiopathie préexistante [14]. La surveillance trimestrielle du poids, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ainsi que de l'état psychologique du patient par le médecin traitant est suffisante. Il n'y a pas lieu de refaire systématiquement l'ECG. Il n'y a pas lieu de faire une échographie cardiaque ou un holter ECG avant et pendant le traitement par méthylphénidate, sauf en cas de symptômes d'allure cardiaque (dyspnée, tachycardie mal tolérée, douleur thoracique, œdème). L'administration de méthylphénidate pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Oxybate de sodium

L'oxybate de sodium (XYREM[®]) est un dépresseur du système nerveux central. Il agit comme agoniste des récepteurs GABA-B. Ses effets thérapeutiques sur la somnolence sont mal compris mais seraient attribuables pour une part à une amélioration de la continuité du sommeil de nuit, via une augmentation de l'activité à ondes lentes. La posologie de l'oxybate de sodium est habituellement comprise entre 4,5 et 9 g/j. L'oxybate de sodium doit être versé dans un gobelet doseur et dilué dans 60 mL d'eau avant absorption. Deux demi-doses sont généralement administrées, par voie orale au coucher, puis de nouveau 2 h 30 à 4 h plus tard. La contrainte de la galénique justifie une bonne compliance de la part du patient. Plusieurs études de niveau 1 ainsi qu'une méta-analyse confirment l'efficacité de l'oxybate de sodium dans le traitement de la SDE de la narcolepsie [15]. Les principaux effets secondaires de l'oxybate de sodium sont des nausées, des vertiges, une énurésie nocturne, des éveils confusionnels. L'utilisation de l'oxybate de sodium est contre-indiquée en cas de troubles

Consensus

- Le méthylphénidate est efficace dans le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade B).
- Malgré l'absence d'AMM, l'utilisation de formes à libération prolongée de méthylphénidate est possible (grade C).
- En raison d'un profil bénéfice—risque moins bon que le modafinil, le méthylphénidate doit être prescrit, sauf exception, après un essai infructueux de modafinil (grade C).
- Le bilan pré-thérapeutique systématique du méthylphénidate comprend la recherche d'antécédents personnels et familiaux cardiovasculaires ainsi que la réalisation d'un électrocardiogramme (grade C).
- La surveillance systématique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est mensuelle (grade C).
- Sans point d'appel clinique, la réalisation systématique d'un électrocardiogramme ou d'une échographie cardiaque trans-thoracique n'est pas recommandée dans le suivi (grade C).

psychiatriques non stabilisés (dépression, trouble anxieux, symptômes psychotiques). Ses effets dépressifs respiratoires contre-indiquent une prescription en cas de syndrome d'apnées du sommeil d'intensité moyenne à sévère non traité (IAH > 15/h). Un bilan pré-thérapeutique incluant un dépistage du syndrome d'apnées du sommeil et une évaluation psychiatrique sont recommandés avant de mettre en route l'oxybate de sodium. L'administration de l'oxybate de sodium durant la grossesse n'est pas recommandée.

Consensus

- L'oxybate de sodium est efficace dans le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade A).
- L'oxybate de sodium peut être un traitement de 1^{re} ligne de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade C).
- Le bilan pré-thérapeutique systématique de l'oxybate de sodium comprend le dépistage d'un syndrome d'apnées du sommeil non traité, une évaluation psychiatrique à la recherche d'un épisode dépressif caractérisé et de parasomnies (grade C).

Pitolisant

Le pitolisant (WAKIX[®]) est un agoniste inverse des récepteurs histaminergiques H3. Il promeut l'éveil principalement en stimulant le système histaminergique. La posologie du pitolisant est habituellement comprise entre 18 et 36 mg/j, en une prise par jour. Une étude contrôlée de niveau 1 démontre une supériorité du pitolisant versus placebo avec des résultats proches de ceux obtenus avec le modafinil bien qu'il n'y ait pas les critères requis pour parler de non-infériorité [16]. Le pitolisant est en

général bien toléré, avec pour principaux effets secondaires une insomnie, des céphalées et des nausées. Le pitolisant est bien toléré sur le plan cardiovasculaire. L'AMM/EMA vient d'approuver le pitolisant dans le traitement de la somnolence dans la narcolepsie avec une disponibilité du médicament en France au 1^{er} juin 2016. L'administration de pitolisant pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Consensus

- Le pitolisant est efficace dans le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade A).
- Le pitolisant peut être un traitement de 1^{re} ligne de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade C).

Mazindol et dextroamphétamine

Le mazindol (DIMINEX[®]) est un dérivé imidazolé tricyclique non amphétaminique qui agit en inhibant principalement la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Sa posologie est habituellement comprise entre 1 et 4 mg/j, en une ou deux prises. Son efficacité sur la SDE est confirmée par une étude rétrospective de niveau 2 [17]. Les effets secondaires les plus communs sont une sécheresse de bouche, des palpitations, une anorexie, de la nervosité et des maux de tête. Le mazindol n'a jamais bénéficié d'AMM dans aucun des pays du monde dans la narcolepsie ni dans l'hypersomnie idiopathique. Cependant, le mazindol a bénéficié d'une procédure de mise à disposition (ATU nominative) pour les patients narcoleptiques sévères adultes ou enfants depuis 2004. Un enfant souffrant de narcolepsie aurait aussi présenté un épaississement de la valve aortique apparu dans les 6 mois de la prise de mazindol.

Dans l'attente d'obtenir de nouveaux résultats sur le rapport bénéfice—risque, l'Agence nationale a décidé en 2015 de ne plus faire bénéficier de nouveaux patients du traitement par mazindol sous forme d'ATU. L'absence de mise à disposition commerciale a interrompu sa distribution actuellement.

La dextroamphétamine (DEXAMFETAMINE[®]) est un dérivé amphétaminique qui agit principalement en augmentant la transmission dopaminergique et de la noradrénaline. La posologie habituelle est de 5 à 60 mg/j, en 1 à 3 prises par jour. Trois études de niveau 2 sont en faveur de l'efficacité de la dextroamphétamine pour le traitement de la SDE dans la narcolepsie [18–20]. Les effets secondaires de cette prescription sont cependant potentiellement importants avec une baisse d'appétit, des nausées, des céphalées, une irritabilité, une insomnie, une accélération des paramètres cardiovasculaires voire une hypertension, une hypertension artérielle pulmonaire, une valvulopathie, un angor, ainsi que des complications psychiatriques (dépression, psychose). Ce traitement ne doit être prescrit qu'en dernière intention. La prescription de dextroamphétamine est encadrée par un programme d'utilisation temporaire (PUT) remis à jour régulièrement par l'ANSM. Un bilan pré-thérapeutique à visée cardiovasculaire (échographie cardiaque à la recherche d'une valvulopathie ou d'une hypertension pulmonaire ; ECG, tension artérielle et holter ECG à la recherche

d'arythmie), ainsi qu'une surveillance trimestrielle stricte est imposée dans ce contexte.

Consensus

- Le mazindol (sans commercialisation actuelle) et la dexamfétamine sont efficaces pour le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade B).
- La dextroamfétamine est un traitement de dernière ligne de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie de type 1 (grade C).

Prise en charge de la cataplexie

Mesures non médicamenteuses

Il n'existe pas à ce jour d'études ayant évalué l'effet de thérapies structurées sur la réduction de la fréquence ou l'intensité des cataplexies. L'éducation thérapeutique reste cependant nécessaire, afin d'aider le patient à identifier les facteurs déclenchant de ses cataplexies pour en réduire la fréquence. Il reste important de préciser que l'éviction systématique de toutes situations associées aux cataplexies reste une stratégie dysfonctionnelle qui peut conduire le patient à s'isoler socialement.

Traitement médicamenteux

Seul l'oxybate de sodium (XYREM®) bénéficie d'une AMM pour le traitement de la cataplexie et des autres symptômes associés à la narcolepsie de type 1 (hallucinations liées au sommeil, paralysies de sommeil et perturbations du sommeil de nuit). Bien que ne bénéficiant pas d'AMM, les antidépresseurs sont d'utilisation courante pour la prise en charge des cataplexies [21–23].

L'initiation en première intention d'un traitement anti-cataplectique n'est pas systématique. La décision repose sur l'évaluation de la fréquence et l'intensité des cataplexies et de leur retentissement fonctionnel [24]. L'expérience clinique et certaines études cliniques soulignent la possible amélioration des cataplexies par les stimulants de la veille, en particulier la dexamfétamine, le mazindol et le pitolisant. Le mécanisme d'action reste peu étudié, mais il est vraisemblable que l'amélioration de la vigilance peut contribuer à une amélioration des cataplexies.

Oxybate de sodium

L'efficacité de l'oxybate de sodium sur les cataplexies a été démontrée par plusieurs études contrôlées de niveau I et une méta-analyse [15]. L'effet anti-cataplectique est généralement maximal au bout de quatre semaines de traitement à dose optimale.

Antidépresseurs

Plusieurs classes d'antidépresseurs peuvent être utilisées dans le traitement de la cataplexie. Les plus fréquentes sont

les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs tricycliques (ATC).

Consensus

- La prescription d'un traitement anti-cataplectique n'est pas systématique en première intention, elle s'effectue à l'appréciation du clinicien en fonction de la fréquence et du retentissement fonctionnel des cataplexies (grade C).
- La prescription d'un traitement anti-cataplectique peut être initiée dans un second temps, après optimisation du traitement stimulant de la veille et évaluation de la fréquence et du retentissement résiduel des cataplexies (grade C).

Consensus

- L'oxybate de sodium est efficace pour le traitement des cataplexies (grade A).
- L'oxybate de sodium est un traitement de première ligne des cataplexies (grade A).

Parmi les antidépresseurs, la venlafaxine (EFFEXOR LP®), qui est un IRSNa, est la molécule la plus largement prescrite [21]. Ce choix se justifie par une efficacité majeure dès le premier jour (avis d'expert) et l'absence d'effets sédatifs du fait de la composante noradrénergique de la molécule. La posologie habituelle de la venlafaxine pour le traitement de la cataplexie est comprise le plus souvent entre 37,5 mg et 225 mg, en une à deux prises par jour. La venlafaxine est en général bien tolérée, avec pour principaux effets secondaires des nausées, une irritabilité et une baisse de la libido. La venlafaxine peut être discutée dans le cadre de la grossesse, mais le maintien d'un traitement anti-cataplectique durant cette période reste exceptionnellement justifié. Parmi les ISRS, seule la fluoxétine (PROZAC®) a été étudiée de façon systématique dans le traitement de la cataplexie, à des posologies comprises entre 20 et 60 mg par jour [25,26].

Les ATC ont été les premiers traitements utilisés pour leurs propriétés anti-cataplectiques. La clomipramine est l'ATC qui a été le plus largement utilisé dans cette indication [21,27]. Les posologies usuellement prescrites (de 10 à 75 mg) restent en général plus faibles que les posologies à visée antidépressive. Les ATC posent principalement le problème d'une aggravation de la SDE du fait de leurs propriétés sédatives, d'effets anticholinergiques, avec prise de poids et troubles de la libido.

Prise en charge des autres symptômes

Seul l'oxybate de sodium (XYREM®) a l'AMM pour le traitement des symptômes associés à la narcolepsie de type 1, pouvant inclure ainsi les hallucinations liées au sommeil, les paralysies de sommeil et les perturbations du sommeil de nuit.

Une amélioration de la qualité du sommeil de nuit et une augmentation de la proportion du sommeil lent profond sont

observées chez les patients souffrant de narcolepsie recevant de l'oxybate de sodium [28]. Ses effets déprimeurs respiratoires contre-indiquent une prescription en cas de syndrome d'apnées du sommeil associé non traité.

Consensus

- La venlafaxine, la fluoxétine et la clomipramine sont efficaces pour le traitement des cataplexies (grade C).
- La venlafaxine est un traitement de première ligne des cataplexies (grade C).
- La clomipramine n'est pas un traitement de première ligne des cataplexies (grade C).

L'utilisation de traitements hypnotiques benzodiazépiniques n'apporte que rarement des bénéfices persistant sur la continuité du sommeil et expose les patients à des effets sédatifs résiduels diurnes.

Consensus

- L'oxybate de sodium est efficace pour le traitement du mauvais sommeil de nuit dans le cadre de la narcolepsie de type 1 (grade A).
- L'oxybate de sodium constitue le traitement de première intention du mauvais sommeil de nuit dans la narcolepsie de type 1, en l'absence d'un syndrome d'apnées du sommeil modéré à sévère (> 15/h) non traité (grade A).
- Les hypnotiques benzodiazépiniques ne sont pas recommandés comme traitement de première ligne du mauvais sommeil de nuit dans la narcolepsie de type 1 (grade C).

Il existe très peu de données concernant le traitement des hallucinations liées au sommeil et des paralysies de sommeil dans la narcolepsie de type 1. Seul l'oxybate de sodium a démontré une efficacité sur ces symptômes [15]. Selon l'expérience clinique des experts, ces symptômes peuvent aussi être améliorés par les traitements antidépresseurs employés pour le traitement de la cataplexie.

Consensus

- L'oxybate de sodium est efficace pour le traitement des hallucinations liées au sommeil et des paralysies de sommeil dans le cadre de la narcolepsie de type 1 (grade A).
- L'oxybate de sodium et la venlafaxine constituent des options thérapeutiques pour le traitement des hallucinations liées au sommeil et des paralysies de sommeil dans le cadre de la narcolepsie de type 1 (grade C).

De même, peu de données existent concernant la prise en charge du trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) dans la narcolepsie de type 1. L'expérience clinique

des experts suggère que le clonazépam ou la mélatonine habituellement employés dans le TCSP idiopathique ou associé aux synucléinopathies peuvent apporter des bénéfices [23,24]. Récemment, un cas de TCSP dans le cadre d'une maladie de Parkinson traité efficacement par oxybate de sodium a été rapporté.

Consensus

- La mélatonine et le clonazépam sont efficaces pour le traitement du TCSP dans la narcolepsie de type 1 (grade B).
- L'oxybate de sodium est efficace pour le traitement du TCSP dans la narcolepsie de type 1 (grade C).

Prise en charge des comorbidités

La narcolepsie surtout de type 1 est fréquemment associée à des conditions comorbides d'ordre métabolique, cardiovasculaire, et neuropsychiatrique, ainsi que d'autres troubles spécifiques du sommeil. Une récente étude épidémiologique démontrait que la majorité des patients narcoleptiques avec cataplexie présentait au moins une comorbidité de ce type [29].

Le surpoids et l'obésité sont fortement associés à la NT1, ce qui contribue à une augmentation du risque de complications cardiovasculaires, métaboliques comme le diabète de type 2 ou certains troubles du sommeil comme le syndrome d'apnées obstructif du sommeil [30]. La fréquence du diabète de type 2 et du syndrome d'apnées du sommeil semblent expliquées principalement par le surpoids. Une dysfonction autonome, comme suggérée par un profil tensionnel nocturne « non dipper » ainsi qu'une altération de la balance sympathico-vagale, semble également contribuer au risque cardiovasculaire plus élevé [31]. Les comorbidités psychiatriques telles que les troubles de l'humeur, l'anxiété, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité et les troubles du comportement alimentaire sont fréquentes. La présence de troubles psychiatriques peut conduire à allonger le délai au diagnostic et/ou conduire à une prise en charge non optimisée du patient. Le syndrome des jambes sans repos, les mouvements périodiques au cours du sommeil, les parasomnies du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal, et le syndrome d'apnées du sommeil sont des pathologies fréquemment associées à prendre en charge efficacement afin d'optimiser la qualité du sommeil de nuit et la vigilance diurne des patients narcoleptiques.

Les traitements pharmacologiques utilisés pour la prise en charge spécifique de la narcolepsie peuvent être responsables ou aggraver ces comorbidités [24] (Tableau 1). On peut citer l'augmentation du risque cardiovasculaire avec l'utilisation de psychostimulants à tropisme catécholaminergique ou le risque de symptomatologie dépressive voire suicidaire avec l'oxybate de sodium. Une bonne connaissance de l'état de santé général du patient en condition basale et au cours du suivi est indispensable pour guider les choix thérapeutiques les plus adaptés au patient. Le Tableau 1 résume les principales comorbidités et interactions positives ou négatives avec les traitements usuels de la narcolepsie.

Tableau 1 Interaction entre les traitements de la narcolepsie et ses différentes comorbidités.

	Amélioration possible	Aggravation possible
Obésité	Oxybate de sodium	Antidépresseurs tricycliques
Diabète de type 2	Psychostimulants (sauf pitolisant)	
Maladies cardiovasculaires	–	Psychostimulants (sauf pitolisant)
Troubles de l'humeur	Antidépresseurs (avec réponse modérée)	Oxybate de sodium
Troubles anxieux		Psychostimulants
Troubles psychotiques	Aripiprazole	Psychostimulants (sauf pitolisant)
TDA/H	Méthylphénidate	–
SAOS	–	Oxybate de sodium
SJSR/MPM	–	Oxybate de sodium Antidépresseurs
Parasomnies du SLP	–	Oxybate de sodium
Enurésie		
TCSP	Oxybate de sodium	Antidépresseurs

Synthèse des recommandations et arbres décisionnels

La prise en charge de la narcolepsie doit être globale. Le traitement de la somnolence diurne est indissociable de celui des cataplexies, de la qualité du sommeil de nuit et des comorbidités. L'arbre décisionnel de prise en charge dépend donc de la sévérité initiale et du retentissement de chacun des symptômes et de leur réponse thérapeutique.

Dans le cadre de la narcolepsie de type 2, la prise en charge de la SDE est souvent suffisante. Par définition, les cataplexies sont absentes [2]. Les hallucinations hypnagogiques, les paralysies de sommeil et le mauvais sommeil de nuit peuvent être présents mais restent en général au second plan. À la connaissance des experts, aucune étude pharmacologique n'a été conduite spécifiquement pour des patients souffrant de NT2, mais la plupart des études réalisées pour la narcolepsie incluaient des patients sans cataplexie.

Consensus

- Le traitement pharmacologique de la somnolence, des hallucinations hypnagogiques, des paralysies de sommeil et du mauvais sommeil de nuit dans la narcolepsie de type 2 est identique à celui de la narcolepsie de type 1.

Initiation du traitement

La question du choix du traitement de première intention se pose principalement entre la mise en route d'une monothérapie par stimulant de l'éveil (modafinil) ou oxybate de sodium. Pour guider ce choix, les paramètres suivants sont à prendre en compte :

- en faveur du modafinil :
 - somnolence sévère,
 - handicap faible/modéré lié aux cataplexies,
 - faible risque cardiovasculaire,

- dépression,
- SAS non traité ;
- en faveur de l'oxybate de sodium :
 - somnolence modérément sévère,
 - mauvais sommeil de nuit,
 - handicap important lié aux cataplexies,
 - bonne acceptabilité et compliance.

Pour aider le clinicien, un arbre décisionnel est proposé (Fig. 1).

Adaptation du traitement

Nous manquons actuellement d'instruments spécifiques pour la surveillance des effets thérapeutiques dans la narcolepsie. Plusieurs mesures subjectives et objectives validées de la somnolence diurne sont disponibles comme l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) et le test de maintien de l'éveil [32,33]. Toutefois, il manque un outil d'évaluation spécifique validé du handicap généré par les cataplexies voire du handicap global. Quelles que soient les mesures utilisées, les patients doivent être évalués régulièrement pour préciser la présence et la sévérité des symptômes, le fonctionnement quotidien, préciser si les objectifs du traitement sont respectés et vérifier l'innocuité de médicaments. Cette évaluation structurée permettra une gestion efficace à long terme et une amélioration de la vie des patients narcoleptiques et de leurs familles.

Une monothérapie par stimulant de l'éveil pourra être complétée ou non par un traitement anti-cataplectique. Une réévaluation de la fréquence des cataplexies et de leur retentissement résiduel est nécessaire après optimisation du traitement stimulant de l'éveil. Si la fréquence des cataplexies est nulle ou faible, ou que le retentissement de ce symptôme est jugé faible par le patient et le clinicien, alors la prescription d'un traitement anti-cataplectique n'est pas recommandée. Si la fréquence des cataplexies reste importante, ou que le retentissement est jugé comme significatif, alors l'adjonction d'un traitement anti-cataplectique est justifiée [24].

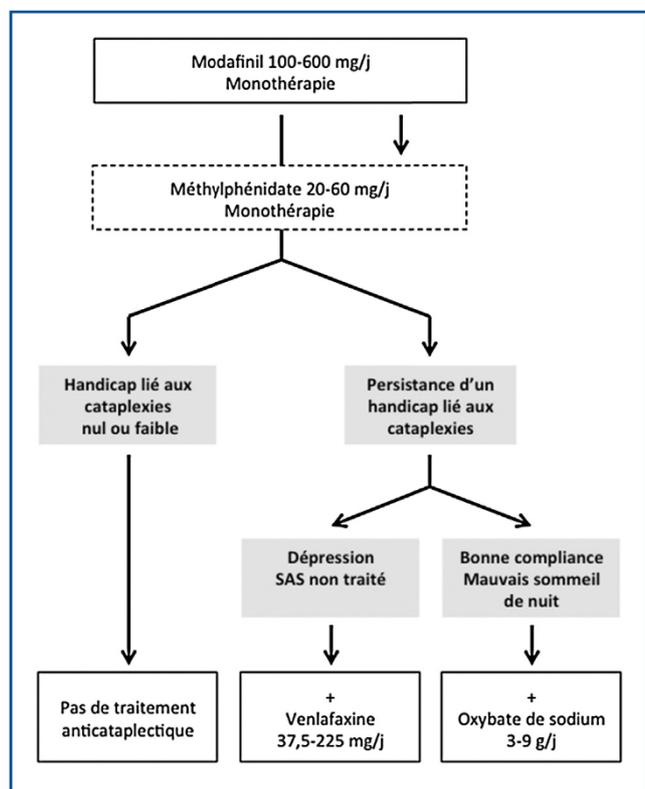


Figure 1. Stratégies pour l'initiation du traitement de la narcolepsie de type 1.

Le choix de l'utilisation de la venlafaxine ou de l'oxybate de sodium doit tenir compte principalement de la présence de symptômes dépressifs, d'un syndrome d'apnées du sommeil non traité et de la qualité du sommeil de nuit :

- en faveur de la venlafaxine :
 - dépression,
 - SAS non traité ;
- en faveur de l'oxybate de sodium :
 - mauvais sommeil de nuit,
 - bonne acceptabilité et compliance.

Pour aider le clinicien, un arbre décisionnel est proposé (Fig. 1).

Traitement de la somnolence pharmacorésistante

Le traitement pharmacologique de deuxième ligne pour la somnolence diurne excessive après échec ou intolérance du modafinil ou de l'oxybate de sodium est le méthylphénidate. Sa posologie doit être comprise entre 20 et 60 mg/j. Les formes galéniques RITALINE® ou RITALINE LP® sont à privilégier. La répartition des doses s'effectue en fonction de la durée d'action du traitement (jusqu'à 4 prises par jour pour la RITALINE®, une à deux prises par jour pour la RITALINE LP®). Un schéma thérapeutique associant les deux formes galéniques est possible. En cas de réponse insuffisante ou de mauvaise tolérance, d'autres formes galéniques, à posologie équivalente peuvent être proposées (QUASYM LP®, CONCERTA LP®, MEDIKINET LP®).

Le pitolisant (WAKIX®) est aussi actuellement un traitement de deuxième ligne pour la somnolence diurne excessive mais pourra, en fonction des résultats des études en cours et de l'expérience des cliniciens, devenir un traitement de première ligne de la somnolence excessive. Sa posologie doit être comprise entre 18 et 36 mg par jour, en une seule prise généralement.

En cas d'échec ou intolérance du méthylphénidate et du pitolisant, le traitement doit être adapté en fonction de la persistance et de la sévérité des autres symptômes de la narcolepsie et de la présence des comorbidités. L'absence de réponse thérapeutique satisfaisante peut justifier le recours à la dextroamphétamine (DEXAMFETAMINE®) à la posologie habituelle est de 5 à 60 mg/j, en 1 à 3 prises par jour. Toutefois, en cas de somnolence réfractaire, une association thérapeutique pourra aussi être proposée, comme l'association oxybate de sodium et modafinil. Outre cette dernière association pertinente qui a fait l'objet d'un des bras d'une étude randomisée dans la narcolepsie, les experts recommandent aussi l'utilisation d'autres associations avec des molécules de mécanisme d'action distinct (modafinil/pitolisant, méthylphénidate/pitolisant, oxybate de sodium/méthylphénidate ou oxybate de sodium/pitolisant).

Pour aider le clinicien, un arbre décisionnel est proposé (Fig. 2).

Traitement des cataplexies pharmacorésistantes

Après échec ou intolérance de l'oxybate de sodium si choisi en première intention, les experts recommandent l'utilisation de la venlafaxine, avec une posologie comprise entre 37,5 mg et 225 mg. De la même façon, après échec ou intolérance de la venlafaxine si choisi en première intention, la prescription de l'oxybate de sodium ou un autre antidépresseur (IRSNa ou ISRS de préférence) est une stratégie de deuxième ligne. Le choix doit tenir compte principalement de la présence de symptômes dépressifs, d'un syndrome d'apnées du sommeil traité ou non et de la qualité du sommeil de nuit.

L'absence de réponse thérapeutique satisfaisante après échec des stratégies de deuxième ligne peut justifier l'augmentation des doses des IRSNa ou des ISRS, tout comme la prescription de clomipramine ou le recours à l'association d'un antidépresseur et de l'oxybate de sodium. Aucune étude systématique n'a renseigné sur l'efficacité ou la tolérance de l'association de ces molécules.

Pour aider le clinicien, un arbre décisionnel est proposé (Fig. 2).

Prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent

La prise en charge de la narcolepsie de l'enfant diffère peu sur le plan pharmacologique de celle de l'adulte, même si le modafinil, les antidépresseurs et l'oxybate de sodium ne sont pas approuvés par nos tutelles. Bien qu'aucune étude de niveau I n'ait été publiée dans la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant, les experts prescrivent les

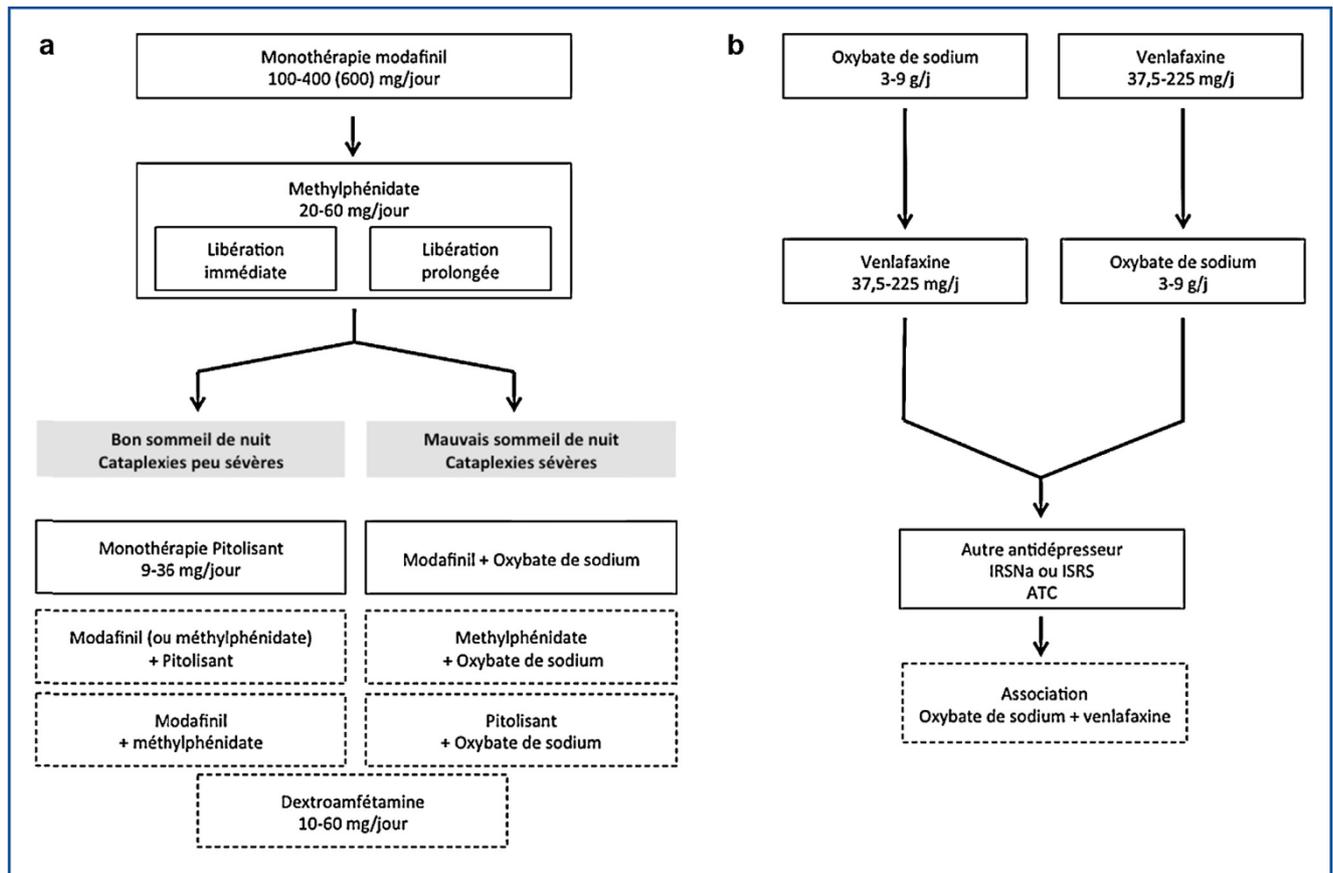


Figure 2. a et b : stratégies pour la somnolence et les cataplexies pharmacorésistantes dans la narcolepsie de type 1.

mêmes traitements psychostimulants et anti-cataplectiques de première et de seconde intention que chez l'adulte avec un rapport bénéfice–risque qui semble comparable [34]. Le modafinil est efficace pour le traitement de la SDE avec un risque exceptionnel d'éruptions cutanées graves. Le méthylphénidate est efficace et approuvé (méthylphénidate à libération immédiate) pour le traitement de la narcolepsie chez les enfants de plus de 6 ans en France. L'oxybate de sodium, non approuvé à ce jour chez l'enfant, est efficace sur les symptômes de la maladie comme chez l'adulte et permet aussi une réduction de poids. À noter une étude randomisée internationale en cours chez l'enfant et l'adolescent visant à démontrer la bonne tolérance et l'efficacité de l'oxybate de sodium dans la narcolepsie de type 1. La venlafaxine est également très efficace pour traiter la cataplexie chez l'enfant.

La mise en place d'aménagements scolaires (projet d'accueil individualisé, tiers temps supplémentaire pour les examens) aidera le patient dans son cursus scolaire et universitaire. La prise en charge et le suivi des enfants et adolescents souffrant de narcolepsie doivent être réalisés dans la mesure du possible dans un centre de référence ou de compétence narcolepsie-hypersomnie avec une expertise pédiatrique. Un suivi psychothérapeutique est indiqué chaque fois que nécessaire de même qu'un suivi endocrinien et métabolique.

Hypersomnie idiopathique

Traitements non médicamenteux

Aucune prise en charge non médicamenteuse n'a fait l'objet d'étude contrôlée dans l'hypersomnie idiopathique. Une seule étude cas-témoin a évalué par questionnaires les stratégies de lutte contre l'ivresse de sommeil et l'hypovigilance [35]. Les règles d'hygiène de sommeil classiques chez le sujet sain (se coucher et se lever à heure régulière, faire de courtes siestes, profiter de la lumière forte du matin, pratiquer une activité physique régulière) sont de faibles bénéfices dans l'HI avec d'importantes variabilités interindividuelles. Certains patients présentent une intense inertie du réveil fortement handicapante avec des durées de sommeil de nuit particulièrement prolongées, à l'origine de retards répétés au travail, d'un absentéisme, et ainsi d'un handicap professionnel majeur. La mise en place de multiples réveil-matins de forte intensité sonore et lumineuse est nécessaire mais souvent insuffisante dans les cas sévères. La seule stratégie réellement efficace repose sur l'intervention d'une personne physique qui réveille le patient lui-même. Une éducation thérapeutique du patient concernant sa maladie, son pronostic et son traitement est essentielle pour garantir une prise en charge de qualité.

Consensus

- Les siestes préventives sont rarement indiquées dans l'hypersomnie idiopathique car souvent de longues durées et non réparatrices (grade C).
- L'aménagement du type et du temps de travail avec un décalage de l'horaire du travail matinal peut être bénéfique dans l'hypersomnie idiopathique (grade C).
- L'adaptation du temps scolaire et universitaire peut être bénéfique dans l'hypersomnie idiopathique (grade C).

Traitements médicamenteux

De nombreux psychostimulants envisagés dans la narcolepsie l'ont aussi été dans l'HI, avec généralement une réponse sur la somnolence diurne assez comparable dans ces deux affections. Toutefois, aucun médicament n'a à ce jour été testé par un industriel dans l'hypersomnie idiopathique spécifiquement, et aucun n'a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Bien qu'obtenue en France en 1986, le modafinil a perdu cette indication en 2010 suite à la réévaluation du dossier à la demande de l'EMA en raison d'une absence de données suffisamment convaincante. Les précédents résultats dans l'HI étaient obtenus lors d'essais non randomisés, et pour la plupart mixés entre ceux obtenus chez les patients narcoleptiques et les patients hypersomniaques.

Nous émettons ici des recommandations de grades B à C du fait de rares études publiées, avec peu de sujets inclus et souvent avec des niveaux de preuve insuffisants.

Modafinil

Le modafinil (Modiodal[®], Modafinil[®]) est la molécule avec laquelle les experts ont le plus d'expérience avec, de plus, six études publiées avec des niveaux de preuve de 1 à 2 (études souvent rétrospectives ou essais comparatifs de faible puissance voire non randomisés) rapportant cependant une efficacité sur la somnolence via une baisse des scores de l'ESS, une diminution du nombre de siestes, voire une amélioration des performances en conduite automobile [36–41]. Les critères d'inclusions des patients étaient très différents selon les études, tout comme les doses utilisées, le paramètre primaire d'investigation, le comparateur actif ou non, et la durée d'exposition à la molécule. Il n'y a pas d'instruments spécifiques pour la surveillance des effets thérapeutiques dans l'HI. Plusieurs mesures subjectives et objectives validées de la somnolence diurne sont disponibles (échelle de somnolence d'ESS, test de maintien de l'éveil) comme dans la narcolepsie mais leur pertinence pour apprécier la SDE dans l'HI et ses changements après prise en charge sont discutables. Les effets secondaires rapportés sont du même type que ceux observés dans son utilisation dans la narcolepsie, avec exceptionnellement des effets indésirables graves. Bien que sans étude de niveau 1, le modafinil est la molécule la plus évaluée dans l'HI avec un bon rapport bénéfice–risque. Les doses ainsi que les modalités de prescription et de suivi doivent être les mêmes que dans la narcolepsie. S'agissant d'une utilisation hors AMM, sa

primo-prescription dans l'HI doit être validée collégalement par un centre de référence narcolepsie-hypersomnie.

Consensus

- Le modafinil est efficace dans le traitement de l'hypersomnie idiopathique (grade B).
- Le modafinil constitue l'option thérapeutique de première ligne dans l'hypersomnie idiopathique (grade B).

Méthylphénidate

Le méthylphénidate est classiquement utilisé par les experts en 2^o intention dans l'HI, avec cependant très peu de données disponibles et aucun essai contrôlé publié. Une étude rétrospective réalisée dans l'HI à la Mayo Clinic (États-Unis) objectivait des taux de répondeurs identiques sous méthylphénidate et modafinil [37]. Sur la base de leur expérience, les experts estiment que le méthylphénidate est une bonne option de traitement de deuxième ligne dans l'HI, avec une possible association de prescription des formes galéniques à libération immédiate le matin (pour mieux lutter contre l'inertie du réveil) et retardée ensuite pour mieux couvrir la journée. Comme pour la narcolepsie, les rares raisons qui peuvent conduire les experts à débiter le méthylphénidate en première et non en deuxième intention après le modafinil peuvent être la difficulté à modifier la contraception stable, bien tolérée et efficace d'une jeune femme en âge de procréer (modification requise en cas de pilule estroprogestative minidosée). Les doses, les formes galéniques, ainsi que les modalités de prescription et de suivi doivent être les mêmes que dans la narcolepsie. S'agissant d'une utilisation hors AMM, sa primo-prescription dans l'HI doit être validée collégalement par un centre de référence narcolepsie-hypersomnie.

Consensus

- Le méthylphénidate est efficace dans le traitement de l'hypersomnie idiopathique (grade C).
- Le méthylphénidate constitue l'option thérapeutique de seconde intention dans l'hypersomnie idiopathique (grade C).

Autres traitements de l'hypersomnie idiopathique

Les experts reconnaissent avoir une expérience limitée avec les autres traitements psychostimulants dans l'HI avec peu d'études publiées relatant l'efficacité et la tolérance de ces médications dans cette indication. Le choix du traitement de l'HI résistant au modafinil et au méthylphénidate relève de l'avis collégial du centre de référence narcolepsie-hypersomnie.

Le pitolisant (WAKIX[®]) qui vient d'obtenir l'AMM dans la narcolepsie a fait l'objet de prescription individuelle via une autorisation temporaire d'utilisation dans l'HI. Une étude monocentrique française rétrospective incluant 65 patients avec HI a évalué le rapport bénéfice–risque de cette prescription objectivant un effet favorable sur le score d'ESS

avec 36 % de répondeurs (définis par une chute de l'ESS de plus de 3 points) [42].

Les experts pensent que l'oxybate de sodium pourrait aussi être une option thérapeutique dans la prise en charge de l'HI et notamment en cas d'inertie majeure du réveil. Une seule étude observationnelle monocentrique décrit un bon rapport bénéfice–risque de l'oxybate de sodium dans l'HI sur les scores d'ESS sans différence avec la narcolepsie de type 1 avec des doses plus faibles ($4,3 \pm 2,2$ g contre $6,6 \pm 2,8$ g/nuit) et souvent avec une seule prise au coucher dans l'HI [43]. L'ivresse de sommeil semblait améliorée chez 71 % des patients qui en souffraient. Les effets secondaires étaient aussi fréquents chez les patients HI que narcoleptiques, mais les nausées (40 % contre 13 %) et les malaises (34,3 % vs 4,3 %) étaient plus fréquents dans le groupe avec HI, parfois à l'origine d'arrêt de cette médication.

Les experts considèrent que la prescription de dextroamphétamine (DEXAMFETAMINE®) pourrait être efficace dans l'HI. Deux études observationnelles rétrospectives (niveaux 3) rapportent son efficacité via une baisse du score d'ESS [37,44]. Du fait d'un mauvais rapport bénéfice–risque (cf. prise en charge de la narcolepsie), ce traitement ne doit être prescrit qu'en dernière intention.

Le mazindol (Téronac®, Diminex®) est un puissant psychostimulant dans l'expérience des experts avec une impression d'efficacité comparable dans la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique. Toutefois, un seul essai rétrospectif multicentrique français a évalué la réponse du mazindol dans l'HI sur l'ESS avec un profil bénéfice–risque favorable chez 84 % des patients (dose maximale moyenne de $3,6 \pm 1,2$ mg/j) [17].

Les bénéfices de la mélatonine per os le soir au coucher dans l'HI n'ont pas fait l'objet de rapports de cas ni d'essai contrôlé. Toutefois, ce produit, prescrit au coucher en préparation magistrale de mélatonine immédiate 1 à 3 mg ou de Circadin® 2 mg, peut être utilisé pour réduire l'ivresse de sommeil avec une efficacité discutable et très variable selon les nuits et les sujets.

Consensus

- Le pitolisant peut être proposé lors d'HI résistante au modafinil et au méthylphénidate, après avis collégial auprès d'un centre de référence (grade C).
- L'oxybate de sodium peut être efficace sur la somnolence diurne et l'inertie du réveil dans l'HI (grade C).
- Le mazindol (sans commercialisation actuelle) et la dextroamphétamine peuvent être proposée en cas d'HI résistante, en dernière intention. Un avis collégial du centre de référence est indispensable (grade C).

Perspectives thérapeutiques dans l'hypersomnie idiopathique

Des travaux récents d'une seule équipe (Atlanta, États-Unis) ont mis en évidence une potentialisation de la transmission GABAergique induite par le LCR des sujets souffrants d'HI mais aussi chez des longs dormeurs et des narcoleptiques de type 2 [45]. Toutefois, à ce jour, aucune substance

à activité GABAergique n'a été mise en évidence chez ces patients. Aucune différence n'a été observée entre les différentes catégories d'hypersomnolence, ni de corrélation entre la potentialisation du GABA et les mesures objectives de la somnolence. Ces résultats n'ont de plus pas été répliqués à ce jour [46]. Toutefois, suite à cette découverte initiale, l'utilisation de traitements antagonistes des récepteurs GABA-A comme la clarithromycine (antibiotique macrolide) ou le flumazénil ont été envisagés dans le traitement de l'HI. Une première étude utilisant le flumazénil en intraveineux contre placebo en simple insu à 7 patients avec hypersomnolence primaire dont 2 seulement avec une HI a rapporté une amélioration des performances psychomotrices sur les temps de réaction et le nombre d'erreur au PVT [45]. Le flumazénil a un certain nombre d'effets indésirables, comprenant des étourdissements, des nausées, maux de tête, anxiété, et confusion. Suite à ces premiers résultats encourageants, l'équipe d'Atlanta a réalisé un essai randomisé de petite taille, croisé en double insu, comparant la clarithromycine 1000 mg au placebo pendant deux semaines sur la même population de patients HI. Parmi les 106 patients évalués, seuls 23 patients ont été randomisés dont 10 seulement avec les critères d'HI, tous résistants à de nombreux stimulants et toujours traités par des psychostimulants à doses stables au cours de l'étude [47]. Les performances sur les tests de vigilance, le PVT (critère principal de l'étude), étaient inchangées. Par contre, les scores d'ESS chutaient de $-3,9$ points sous clarithromycine vs placebo. Il n'y a eu aucun effet secondaire grave mais de nombreux symptômes gastro-intestinaux étaient objectivés sous le produit actif [47].

Consensus

- Du fait de l'absence suffisante de rationnel et d'efficacité rapportée, le flumazénil ou la clarithromycine ne sont pas indiqués à ce jour dans l'HI (grade C).

Prise en charge de l'hypersomnie idiopathique chez l'enfant et chez l'adolescent

Là encore, le traitement de l'HI chez l'enfant et l'adolescent diffère peu sur le plan pharmacologique de celle de l'adulte, et repose essentiellement sur le modafinil et le méthylphénidate. Bien qu'aucune étude de niveau I n'ait été publiée dans la prise en charge de l'HI chez l'enfant, les experts prescrivent les mêmes traitements psychostimulants de première et de seconde intention que chez l'adulte avec un rapport bénéfice–risque qui semble comparable.

Conclusion

Malgré des avancées importantes sur la physiopathologie des hypersomnies centrales, en particulier de la NT1, le traitement de ces pathologies repose sur une prise en charge symptomatique de la somnolence excessive et des catalepsies lorsqu'elles sont présentes. L'arsenal thérapeutique s'est diversifié au cours des dernières années améliorant ainsi la qualité de la prise en charge de ces patients,

notamment en cas d'hypersomnie résistante. Le diagnostic et l'instauration du traitement de ces pathologies relèvent des centres de référence ou de compétence narcolepsie-hypersomnie pour les hypersomnies centrales, avec une collaboration étroite nécessaire avec les autres praticiens pour assurer un suivi de qualité. Tous ces patients doivent être évalués régulièrement pour déterminer la persistance, la gravité et l'impact des différents symptômes, si les objectifs du traitement sont respectés tout comme l'efficacité et l'innocuité des médicaments pris, pour finalement améliorer la qualité de vie des patients et leurs familles.

Les prochaines années verront, nous l'espérons, émerger des thérapies innovantes basées sur une approche physiopathologique restaurant, dans la narcolepsie de type 1, la transmission hypocrétinergique, ainsi que sur les processus auto-immuns à l'origine de la mort des neurones à hypocretine. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la narcolepsie de type 2 et de l'hypersomnie idiopathique ainsi que des facteurs associés à leur chronicité et sévérité s'avèrent aussi nécessaire afin d'optimiser la prise en charge des patients présentant ces affections.

Déclaration de liens d'intérêts

Régis Lopez : conférence donnée pour UCB Pharma, Shire.

Isabelle Arnulf : conférencière rémunérée par UCB Pharma et conseil (produits : Xyrem[®], Neupro[®]). Contrat accepté par l'université Pierre-et-Marie-Curie de 1500 euros/an. Investigatrice d'essais cliniques avec Bioprojet Ltd (produit en développement : Wakix[®] ; pas de contrat investigateur personnel). Investigatrice d'essai clinique avec Theranexus Ltd (produit en développement : THN ; pas de contrat investigateur personnel).

Xavier Drouot : conférencier rémunéré par UCB Pharma (produits : Xyrem[®], Neupro[®]).

Michel Lecendreux : activité d'expertise et conférence donnée pour UCB Pharma, JAZZ pharma, Bioprojet, NLS-pharma.

Yves Dauvilliers : activité d'expertise et conférence donnée pour UCB Pharma, JAZZ, Bioprojet, Flamel, NLS-pharma et Theranexus.

Références

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499–511.
- [2] Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37:1035–42.
- [3] Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2016;29:23–33.
- [4] Champion EW, Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015;373:2654–3262.
- [5] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. ICSD-3 Illinois: Darien; 2014.
- [6] Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035–48.
- [7] Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705–11.
- [8] Rogers A, Aldrich M, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2001;24:385–91.
- [9] Billiard M, Basset A, Montplaisir J, Laffont F, Goldenberg F, Weill J, et al. Modafinil: a double-blind multicentric study. *Sleep* 1994;17:S107–12.
- [10] Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997;49:444–51.
- [11] Mitler MM, Guilleminault C, Harsh JR, Hirshkowitz M, Becker PM, Jamieson AO, et al. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 1998;43:88–97.
- [12] US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166–75.
- [13] Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, Browman CP. Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1985;9:260–4.
- [14] Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;117:2407–23.
- [15] Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, Raduazzo DI, Ferrara SD, Dauvilliers Y. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2012;16:431–43.
- [16] Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013;12:1068–75.
- [17] Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cock VC, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. *Sleep Med* 2013;14:30.
- [18] Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *Br Med J Clin Res Ed* 1985;290:1167–70.
- [19] Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M, Koziol JA. Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:93.
- [20] Mitler MM, Hajdukovic R, Erman MK. Treatment of narcolepsy with methamphetamine. *Sleep* 1993;16:306–17.
- [21] Lopez R, Dauvilliers Y. Pharmacotherapy options for cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:895–903.
- [22] Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy – clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* 2014;10:386–95.
- [23] Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med* 2015;16:9–18.
- [24] Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment options for narcolepsy. *CNS Drugs* 2016;30:369–79.
- [25] Frey J, Darbonne C. Fluoxetine suppresses human cataplexy. A pilot study. *Neurology* 1994;44:707.
- [26] Langdon N, Shindler J, Parkes JD, Bandak S. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371–3.
- [27] Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:171–4.

- [28] Black J, Houghton WC, Xyrem International Study Group. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep* 2006;29:939–46.
- [29] Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med* 2013;14:488–92.
- [30] Kok SW, Overeem S, Visscher TL, Lammers GJ, Seidell JC, Pijl H, et al. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obes Res* 2003;11:1147–54.
- [31] Dauvilliers Y, Jaussent I, Krams B, Scholz S, Lado S, Levy P, et al. Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy. *PLoS One* 2012;7:e38977.
- [32] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [33] Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;53:658–61.
- [34] Lecendreux M. Pharmacological management of narcolepsy and cataplexy in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2014;16:363–72.
- [35] Vernet C, Leu-Semenescu S, Buzare MA, Arnulf I. Subjective symptoms in idiopathic hypersomnia: beyond excessive sleepiness. *J Sleep Res* 2010;19:525–34.
- [36] Bastuji H, Jouvet M. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:695–700.
- [37] Ali M, Auger RR, Slocumb NL, Morgenthaler TI. Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment. *J Clin Sleep Med* 2009;5:562–8.
- [38] Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard J-L, Lecendreux M, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:550–6.
- [39] Mayer G, Benes H, Young P, Rodenbeck A. Modafinil for the treatment of idiopathic hypersomnia—results of a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Sleep Med* 2013;14:e202.
- [40] Philip P, Chauffton C, Taillard J, Capelli A, Coste O, Leger D, et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Sleep* 2014;37:483–7.
- [41] Mayer G, Benes H, Young P, Bitterlich M, Rodenbeck A. Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2015;24:74–81, <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12201>.
- [42] Leu-Semenescu S, Nittur N, Golmard J-L, Arnulf I. Effects of pitolisant, a histamine H3 inverse agonist, in drug-resistant idiopathic and symptomatic hypersomnia: a chart review. *Sleep Med* 2014;15:681–7.
- [43] Leu-Semenescu S, Louis P, Arnulf I. Benefits and risk of sodium oxybate in idiopathic hypersomnia versus narcolepsy type 1: a chart review. *Sleep Med* 2016;17:38–44.
- [44] Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM. Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *Sleep* 2007;30:1274–81.
- [45] Rye DB, Bliwise DL, Parker K, Trotti LM, Saini P, Fairley J, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABAA receptors. *Sci Transl Med* 2012;4:161ra151.
- [46] Dauvilliers Y, Evangelista E, Lopez R, Barateau L, Jaussent I, Cens T, et al. Absence of GABA-A receptor potentiation in central hypersomnolence disorders. *Ann Neurol* 2016;80:259–68.
- [47] Trotti LM, Saini P, Bliwise DL, Freeman AA, Jenkins A, Rye DB. Clarithromycin in γ -aminobutyric acid—Related hypersomnolence: a randomized, crossover trial. *Ann Neurol* 2015;78:454–65.