

# Narcolepsie : le point actuel

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 448-55

**O. Chavillaz**  
**J.-G. Frey**

Drs Olivier Chavillaz  
 et Jean-Georges Frey  
 Centre valaisan de pneumologie  
 3963 Crans-Montana

## Narcolepsy : update

Narcolepsy is a primary disorder of the sleep which arises associated or not with catalepsy. It is a relatively frequent disease with 2 peaks of appearance in childhood and in the young adults. It has genetic components which do not seem sufficient for its demonstration. It often depends on the environment and its clinical picture can be very variable, in particular in the children. It is thus under-diagnosed and often confused with other diseases. In this short review of the literature will be discussed : narcolepsy's history, clinical evaluation, diagnoses criteria, patient's history, clinical status and complementary examinations, clinical picture in the child and in the teenager, epidemiology, neurobiology, differential diagnoses, symptomatic narcolepsy, current treatments and internet sites of reference.

La narcolepsie est un trouble primaire du sommeil associé ou non à la cataplexie. C'est une maladie relativement fréquente avec deux pics d'apparition dans l'enfance et chez les jeunes adultes. Elle a des composantes génétiques qui ne semblent pas suffisantes pour sa manifestation. Elle dépend souvent de l'environnement et son tableau clinique peut être très variable, en particulier chez les enfants. Elle est donc sous-diagnostiquée et souvent confondue avec d'autres maladies.

Dans cette brève revue de la littérature seront discutés : historique, évaluation clinique, critères diagnostiques, anamnèse, examen clinique et examens complémentaires, tableau clinique chez l'enfant et l'adolescent, épidémiologie, neurobiologie, diagnostics différentiels, narcolepsie symptomatique, traitements actuels et sites internet de référence.

## INTRODUCTION

La narcolepsie est une maladie neurologique chronique qui fait partie des troubles primaires du sommeil.<sup>1</sup> Elle a des composantes génétiques avec l'association à certains gènes HLA dont le subtype HLA DQB1 0602 qui est mis en évidence chez 90% des malades contre 12-38% des non-malades. Cependant, la présence de l'allèle n'est ni suffisante ni nécessaire à la maladie.<sup>2,3</sup> Un déficit complet des neuropeptides hypocrétine/orexine a été constaté dans le liquide céphalorachidien (LCR) de la plupart des patients.<sup>4</sup> Pour se manifester, cette maladie dépend de l'environnement car elle est souvent discordante entre les vrais jumeaux.<sup>5</sup> Chez 90% des patients, la maladie est sporadique et chez seulement 10%, elle est familiale.<sup>6</sup> Dans les modèles canins, certains chiens porteurs des gènes défectueux ne développent pas la maladie. Il a été cependant possible de la provoquer en leur administrant des inhibiteurs de la cholinestérase ou des  $\alpha 1$ -bloqueurs.<sup>7,8</sup> Ces injections n'ont eu aucun effet sur des chiens non porteurs de la mutation. Il semble donc que la narcolepsie soit une maladie, à prédisposition génétique, stimulée par un environnement provoquant une dégénérescence neuronale comme montré par l'analyse de cerveaux de patients narcoleptiques.<sup>9</sup> Ceci explique la variété des formes cliniques et aussi la difficulté de poser un diagnostic précoce.

## HISTORIQUE

La première description clinique date de 1877 par Westphal.<sup>10</sup> Son nom lui est donné par Gelineau en 1880 et signifie littéralement *narkê* (sommeil) et *lêpsis* (attaque).<sup>11</sup> Elle est parfois associée à des épisodes de faiblesse musculaire déclenchés par des émotions que Loewenfeld en 1902 nomme cataplexie.<sup>12</sup> En 1935, c'est la première utilisation d'amphétamines dans le traitement de la narcolepsie.<sup>13</sup> Le lien avec un trouble du sommeil est décrit bien plus tard par Vogel en 1960. Il a remarqué que le patient narcoleptique passe rapidement en sommeil paradoxal.<sup>14</sup>

En 1984, Juji décrit pour la première fois un lien entre les antigènes HLA chez des patients narcoleptiques japonais.<sup>15</sup> En 2001, un article de Mignot décrit les



antigènes HLA impliqués dans la narcolepsie selon les différents groupes ethniques.<sup>16</sup>

En 1998, découverte de deux neuropeptides hypothalamiques simultanément par deux groupes de chercheurs. Le groupe de De Lecea cherchait un traitement pour l'obésité et s'intéressait à l'expression des gènes de l'hypothalamus pour le contrôle de l'appétit, de la soif et autres fonctions autonomes. Pour cette raison, il les nomma *hypocrétine 1* et *2* pour leur localisation hypothalamique et leur homologie de séquence à la *sécrétine*. Le groupe de Sakurai, qui cherchait des séquences ADN homologues aux G-protéine récepteurs, isola deux neuropeptides qui, lorsque injectés dans le troisième ventricule provoquaient la faim, raison pour laquelle il les nomma orexine A et B du grec *orexis* appétit.<sup>17-19</sup> En 1998, Peyron montre que ce sont les neurones des régions hypothalamiques latérale et médiane qui produisent l'hypocrétine/orexine.<sup>20</sup> En 1999, les souris hypocrétine/orexine knock-out observées par Chemelli présentent des symptômes similaires à la narcolepsie.<sup>21</sup> La même année, découverte par Lin que la mutation du récepteur 2 de l'hypocrétine/orexine provoque une narcolepsie chez le chien.<sup>22</sup>

En 2000, Nishino montre pour la première fois un taux indétectable d'hypocrétine/orexine dans le liquide céphalo-rachidien de patients narcoleptiques.<sup>4</sup> Ce qui a été confirmé par la suite par de nombreux groupes. Cette absence serait due à une perte massive de neurones produisant de l'hypocrétine/orexine dans le cerveau des patients.<sup>9</sup> En 2006, la Fédération européenne des sociétés neurologiques publie de nouveaux *guidelines* pour la prise en charge de la narcolepsie.<sup>23</sup>

## ÉVALUATION CLINIQUE

### Sommeil normal chez l'adulte

Il est d'environ 7 h 30 par nuit bien qu'il soit très variable d'un individu à l'autre. Il passe par plusieurs stades I à 4 et le stade REM (sommeil paradoxal) qui sont définis par les caractéristiques de l'électro-encéphalogramme, l'électro-oculogramme et l'électro-myogramme. Au cours de la nuit, quatre à cinq cycles de sommeil d'environ 120 minutes sont effectués. Le stade REM survient normalement toutes les 90 minutes et dure entre 20 à 30 minutes. Il occupe 25% du temps de sommeil. En fin de nuit, le stade REM dure de plus en plus longtemps et finit par dominer au détriment des stades 3-4 qui peuvent même disparaître. Des périodes de micro-réveils suivent parfois les stades REM.<sup>24</sup>

### Narcolepsie et cataplexie

La *narcolepsie* est une dyssomnie chronique avec présence d'une hypersomnolence due à des attaques irrésistibles de sommeil survenant plusieurs fois par jour, ayant une durée de quelques secondes à plusieurs minutes. L'hypersomnolence ne doit pas être confondue avec une fatigue chronique, dans laquelle il n'y a pas d'endormissement. Ces fluctuations continues de la vigilance s'accompagnent de difficultés d'attention. La narcolepsie est accompagnée ou non de *cataplexie* qui est définie comme une perte subite du tonus de la musculature volontaire sans altération de la conscience. La cataplexie est déclenchée

par les émotions comme le rire, la surprise, le plaisir ou la colère. Elle est très variable d'un sujet à l'autre en durée, allant de quelques secondes à plusieurs minutes et en fréquence, allant de quelques-unes dans toute la vie à plusieurs par jour. Elle peut toucher soit quelques muscles avec bascule de la tête, dysarthrie, faiblesse des ceintures scapulo-pelviennes ou être plus globale avec effondrement au sol du malade. Seuls les muscles du système autonome et ceux des yeux restent en activité.<sup>25</sup>

La présence de symptômes de narcolepsie sans cataplexie est qualifiée de narcolepsie monosymptomatique et plus de 60% de ces patients évoluent vers une narcolepsie-cataplexie au cours du temps.<sup>26</sup>

D'autres symptômes secondaires, moins spécifiques et non essentiels au diagnostic peuvent être présents chez les narcoleptiques. Présence d'*hallucinations hypnagogiques* (à l'endormissement) ou *hypnopompiques* (au réveil) qui se traduisent par des hallucinations visuelles, auditives ou par des sensations corporelles. Parfois, elles sont si effrayantes que le patient développe une angoisse à s'endormir. Les *paralysies du sommeil* sont des situations identiques à une cataplexie qui se produit à l'endormissement ou au réveil. Le patient est conscient mentalement mais ne peut agir physiquement. Le sommeil nocturne perturbé est associé à de fréquents réveils et parasomnies, dont le somnambulisme.<sup>23</sup>

D'autres signes fréquemment rencontrés lors de narcolepsie sont les troubles de la vue avec vision trouble ou diplopie, les céphalées, les difficultés de mémoire et concentration, l'obésité avec ou non un syndrome d'apnée du sommeil. La narcolepsie a un *important impact psychosocial* sur les relations avec la famille et l'entourage, l'éducation, le travail, l'humeur et la qualité de vie du patient avec parfois un état dépressif, un retrait et isolement social et des accidents de la circulation.<sup>27</sup>

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Dans la classification internationale des troubles du sommeil, il y a deux formes de narcolepsie avec ou sans cataplexie qui sont définies par des critères très précis.<sup>28</sup>

### Narcolepsie avec cataplexie

- Plainte d'hypersomnolence d'au moins trois mois.
- Histoire de cataplexie.
- Confirmation par un test itératif de latence à l'endormissement (TILE) ou *multiple sleep latency test* (MSLT) qui est un enregistrement par électroencéphalogramme, électrocardiogramme et mouvements oculaires lors d'une succession de quatre à cinq siestes de vingt minutes dans la journée à intervalles de deux heures. Durant chaque sieste, la personne s'étend sur le lit avec ses vêtements ordinaires dans une luminosité tamisée. Elle reçoit l'instruction d'essayer de dormir et de ne pas résister au sommeil. Le jour avant le test, elle ne doit pas boire de café, thé ni autre boisson contenant de la caféine ou de la théine. Un temps d'endormissement  $\leq$  huit minutes est caractéristique de la narcolepsie. Confirmation également par une polysomnographie qui montre au moins deux endormissements en sommeil paradoxal après que le patient ait dormi au moins six heures la nuit précédant les tests.



Comme alternative, dosage de l'hypocrétine/orexine  $\leq 110$  pg/ml ou un tiers de la norme dans le liquide céphalorachidien.

D. L'hypersomnolence ne peut pas être expliquée par une autre cause médicale, neurologique, traumatique, médicamenteuse ou autre.

### Narcolepsie sans cataplexie

A et D identiques.

B. Absence de cataplexie ou cataplexie atypique.

C. Confirmation par un MSLT  $\leq$  huit minutes et une polysomnographie montrant au moins deux endormissements en sommeil paradoxal après que le patient ait dormi au moins six heures la nuit précédant les tests.

## ANAMNÈSE – STATUS – EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### Anamnèse du sommeil

C'est la clé du diagnostic (tableau 1) et il faut toujours interroger la ou le partenaire. En 1996, un groupe finlandais a montré que le dépistage des troubles du sommeil peut

se faire avec une bonne anamnèse.<sup>29</sup> De plus, l'*agenda du sommeil* avec les heures de coucher, les réveils nocturnes et les heures de lever est un outil complémentaire essentiel à l'anamnèse personnelle.

### Examen clinique

Il est peu contributif, excepté l'excès de poids qui peut faire suggérer un syndrome d'apnée du sommeil. Certains signes endocriniens ou neurologiques peuvent également orienter le diagnostic.

### Examens complémentaires

Ils sont importants pour confirmer le diagnostic. Le *Score d'Epworth*  $> 11$  suggère une très haute probabilité de trouble du sommeil.<sup>31</sup> Les *échelles visuelles analogiques* qui consistent à placer une ligne sur une règle de 10 cm entre deux extrémités «très alerte» – «très endormi» semblent être un moyen simple aussi efficace que le score d'Epworth pour le dépistage d'un trouble du sommeil par le généraliste.<sup>26</sup>

La *polysomnographie (PSG)*, le *MSLT*, le dosage de l'hypocrétine/orexine dans le liquide céphalorachidien font partie des critères diagnostiques définis par la classification internationale des troubles du sommeil. La *PSG* permet d'écartier d'autres causes de troubles du sommeil, comme le syndrome d'apnée du sommeil. Cependant, l'indication de la *PSG* prise en charge par l'assurance obligatoire des soins est posée uniquement quand le diagnostic clinique de narcolepsie est incertain.<sup>32</sup> Le *TILE* montre une diminution de la latence moyenne du sommeil et tout comme la *PSG*, l'apparition d'épisodes de mouvements oculaires rapides lors de l'endormissement pendant les quinze premières minutes.<sup>25</sup> Le dosage de l'hypocrétine/orexine est souvent absent dans le LCR de la plupart des neuroleptiques.<sup>4</sup>

Un *typage HLA* est parfois utile en raison du lien entre certains sous-types HLA et la narcolepsie.<sup>2,26</sup> Et pour exclure les simulateurs qui recherchaient un traitement d'amphétamines, une *analyse toxicologique* des urines permet de trancher.<sup>30</sup>

## TABLEAU CLINIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Comme chez l'adulte, les troubles du sommeil de l'enfant et l'adolescent sont un sujet souvent négligé, bien qu'ils soient importants par leur impact psychosocial. Il existe peu d'études avec peu de cas sur le sujet, c'est pour cela que Stores a publié en 1999 un résumé de la narcolepsie chez l'enfant.<sup>33</sup>

La présentation classique de la maladie avec la *tétrade habituelle* d'hypersomnolence, cataplexie, paralysies du sommeil et hallucinations hypnagogiques et/ou hypnopompiques, associée aux troubles physiologiques du sommeil avec des troubles d'endormissement et un sommeil REM rapide, se retrouvent chez l'enfant comme chez l'adulte. Cependant, le tableau clinique n'est pas aussi complet dans les premiers stades de la maladie. La proportion de présentation non classique n'est pas définie mais a sans doute contribué à une confusion et à un retard du diagnostic.<sup>33</sup>

La plainte principale chez l'enfant prépubère, comme pour l'adulte, est l'*hypersomnolence* qui se traduit par un dé-

Tableau 1. Anamnèse du sommeil avec le patient et les proches (Adapté de Zenan <sup>30</sup> ).	
Recherche	Question
Qualité générale du sommeil	Votre sommeil est-il régulier et suffisant ?
Manque de sommeil	Passez-vous souvent des nuits blanches pendant la semaine, le week-end, les vacances ?
Troubles du rythme circadien	Travaillez-vous par équipe ? Avez-vous des décalages d'horaire ? Avez-vous tendance à vous endormir plus tard (adolescent) ou plus tôt (personne âgée) que votre entourage ?
Hypersomnolence idiopathique	Votre sommeil semble non réparateur ? Faites-vous fréquemment des siestes prolongées sans être moins fatigué ?
Traumatisme crânien	Avez-vous eu un accident avec un violent choc sur la tête et une perte de connaissance ?
Syndrome d'apnée du sommeil	Est-ce que vous ronflez et/ou arrêtez de respirer pendant votre sommeil ?
Cataplexie	Avez-vous eu des faiblesses musculaires associées à des émotions ?
Syndrome des jambes sans repos	Avez-vous des fourmis dans les jambes en fin de journée ou à l'endormissement ? Avez-vous des mouvements répétés des jambes pendant votre sommeil ?
Etat dépressif	Vous êtes-vous senti abattu, déprimé ou désespéré ? Avez-vous perdu de l'intérêt ou du plaisir dans vos activités ?
Douleur chronique	Dormez-vous mal à cause de douleurs qui vous réveillent ?
Médicaments et toxiques	Prenez-vous des médicaments, des stimulants, des drogues, de l'alcool ?



sir de rester au lit plus longtemps lors du réveil et non pas comme des attaques irrésistibles de sommeil. Chez l'enfant en âge de scolarité, cela se traduit aussi par la persistance de siestes régulières qui normalement cessent à l'âge de trois-quatre ans.<sup>34</sup> Paradoxalement, chez les jeunes enfants, l'hypersomnolence peut se manifester par une hyperactivité avec irritabilité, agressivité et déficits d'attention.<sup>35</sup>

La *cataplexie* arrive souvent après l'hypersomnolence. C'est le symptôme qui fait consulter. Elle peut être très subtile et différente de chez l'adulte avec seulement des sensations d'instabilité sans changement extérieur ou comme chez l'adulte des faiblesses de certains muscles ou une hypotonie généralisée avec chute au sol.

Les *paralysies du sommeil* et les *hallucinations* sont inhabituelles chez l'enfant mais quand elles sont présentes, elles peuvent être angoissantes. On retrouve aussi d'autres troubles du sommeil. La difficulté d'aller au lit traduit la peur des phénomènes nocturnes (cauchemars) qui sont décrits dans la plupart des cas. Le syndrome des jambes sans repos peut être parfois présent mais les parasomnies (somniaambulisme) et les apnées du sommeil ne font pas partie du tableau clinique des jeunes patients.<sup>33</sup>

*L'impact psychosocial de la narcolepsie peut être catastrophique pour l'enfant.* Les troubles du sommeil causant fatigue, diminution de la concentration et de la mémoire, fait que l'enfant a de mauvais résultats scolaires. Les réactions inappropriées des parents, des professionnels scolaires et médicaux, des camarades de classe, basées sur une mauvaise interprétation des symptômes, placent parfois l'enfant dans un sentiment d'isolement et d'abandon. La situation ne peut que s'aggraver. Le caractère de l'enfant peut changer avec une labilité émotionnelle, une dépression, un comportement agressif et des échecs scolaires. Il est donc important de poser rapidement le diagnostic pour une prise en charge adéquate.<sup>33</sup>

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Un tiers des gens souffrent de troubles du sommeil avec un impact social, médical et économique majeur.<sup>36</sup> La *prévalence de la narcolepsie est de 3-5/10 000*.<sup>5,37</sup> Elle peut être quarante fois plus élevée chez les parents de premier degré qui ont une base génétique avec l'association aux allèles HLA typiques.<sup>38</sup> Il est généralement accepté qu'au moins la moitié des cas débutent dans l'enfance mais est rarement diagnostiquée. L'âge d'apparition est très large de la petite enfance à la fin de la quarantaine avec *deux pics d'apparition de 10 à 15 et de 35 à 40 ans*.<sup>39,40</sup> Le plus jeune patient décrit dans la littérature avait 2,1 ans.<sup>34</sup>

## NEUROBIOLOGIE

La narcolepsie est une maladie essentiellement dépendante de l'environnement survenant sur un terrain génétique particulier. *La physiologie actuelle s'articule autour des neuropeptides hypocretine/orexine.* Les neurones qui produisent ces neuropeptides semblent être localisés dans les régions latérales de l'hypothalamus et ils envoient des projections synaptiques à presque toutes les aires cérébrales,

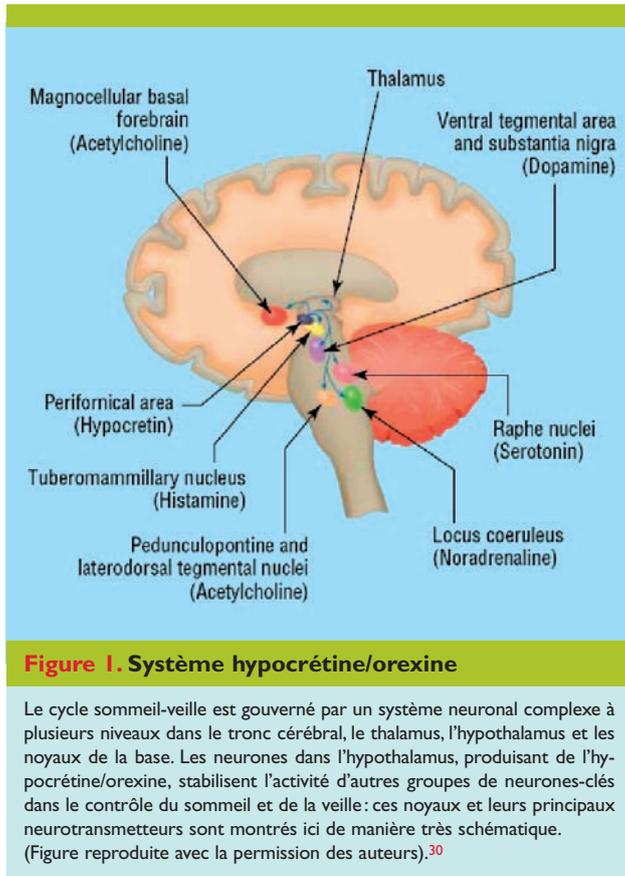
à l'exception du cervelet.<sup>41</sup> Ils sont impliqués dans l'état d'éveil mais aussi d'apprentissage et de mémoire. Récemment des fluctuations de l'hypocrétine/orexine ont été enregistrées, dans les modèles animaux, qui sont liées aux taux de nutriments sanguins et d'hormones régulatrices de l'appétit, pouvant expliquer la somnolence postprandiale comme l'éveil induit par la faim.<sup>41</sup> Un groupe explique que la privation de nutriments pendant la nuit induit un courant synaptique excitateur qui provoque l'éveil. Avec l'hypothèse que la surexcitation des neurones hypocretine/orexine pourrait être liée à l'insomnie et à certains troubles métaboliques comme l'obésité.<sup>42</sup> C'est un lien intéressant entre l'équilibre énergétique, la faim ou la satiété et la veille ou le sommeil.

Il y a 25 ans, on a montré que l'activité des neurones histaminiques du noyau tubéromammillaire est associée au comportement. Ils déchargent pendant l'état de veille, peu pendant le sommeil à ondes lentes et pas du tout pendant le sommeil REM.<sup>43</sup> Les agonistes H1 diminuent, alors que les antagonistes H1 augmentent le sommeil et l'absorption de nourriture.<sup>44,45</sup> Un groupe a montré que la plupart des neurones tubéromammillaires expriment des récepteurs hypocretine/orexine 1 et 2, ce qui suggère une connexion fonctionnelle entre les deux populations de neurones quant à la régulation du sommeil et de l'appétit.<sup>46</sup>

Les neurones hypocretine/orexine stabilisent l'activité neuronale de plusieurs aires cérébrales dont le thalamus, le tronc cérébral et les noyaux de la base, qui sont associées à l'état de veille ou de sommeil. Ils régularisent plusieurs autres neurotransmetteurs dont la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine et l'histamine (figure 1).

Il manque encore des liens entre les taux d'hypocrétine/orexine 1 et 2 et différents tableaux cliniques, bien qu'une étude prospective de 24 patients (19 femmes et 5 hommes) montre une corrélation entre trois entités cliniques pouvant être une progression de la sévérité d'une même maladie. Le taux d'hypocrétine/orexine 1, globalement bas par rapport aux contrôles, diminue de plus en plus de l'*hypersomnie primaire* à la *narcolepsie monosymptomatique* à une absence complète dans la *narcolepsie avec cataplexie*. De plus, dans ces trois tableaux cliniques, le taux d'hypocrétine/orexine 2 est très bas, suggérant un défaut commun de neurotransmission.<sup>25</sup>

Si l'on considère le système hypocretine/orexine, plusieurs hypothèses sont d'actualité pour expliquer la physiopathologie, tant au niveau de la *production* que de l'*effet hormonal* de ces neuropeptides. Un manque de production peut subvenir à cause de la mort des neurones produisant ces peptides soit par apoptose, soit par destruction (immunitaire, ischémique ou autre) soit par manque de stimulation neuronale positive. On a évoqué l'absence de synthèse par défaut génétique. On peut imaginer aussi des défauts de production tant au niveau de la transcription de l'ADN avec les cofacteurs nécessaires des séquences promoteurs et *enhancers*, que de la stabilité de l'ARN messager, de la translation au niveau ribosomique, de la conformation protéique tridimensionnelle et des différentes phosphorylations de certains acides aminés. Quand à l'effet synaptique à distance, il faut que les cellules cibles pos-



sèdent des récepteurs permettant la liaison et la transmission du signal.

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les causes de l'hypersomnolence liée à une insomnie sont multiples. On a les causes primaires (idiopathique, psychophysiologique et paradoxale) et les causes secondaires (stress, mauvaise hygiène du sommeil, trouble psychiatrique, médication, drogue ou autre substance stimulante) comme décrites par Silber.<sup>47</sup> On a aussi plusieurs causes médicales: insomnie d'origine psychiatrique, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, neurologique, rhumatologique, dermatologique (prurit nocturne), syndrome de fatigue chronique, syndrome d'immunodéficience acquise, maladie de Lyme, cancer généralisé et enfin dues à des troubles primaires du sommeil.<sup>48</sup>

C'est pourquoi, l'anamnèse du sommeil (tableau 1) est importante avec des questions adéquates pour orienter le diagnostic. Il ne faut pas oublier que chez les jeunes enfants, une hyperactivité avec irritabilité, agressivité et déficits d'attention peut traduire une hypersomnolence. Chez les adolescents, on trouve parfois une hypersomnolence associée à des compulsions alimentaires, une hypersexualité et des troubles du comportement, faisant partie du syndrome de Kleine-Levin.<sup>33</sup>

Il y a plusieurs erreurs de diagnostic mais les deux plus fréquentes sont la confusion avec une épilepsie partielle<sup>49</sup> et la confusion avec un trouble psychiatrique tel que la schizophrénie à cause des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques.

## NARCOLEPSIE SYMPTOMATIQUE

Ce terme est introduit par Nishino dans une revue de la littérature de 2005, dans laquelle il classe 116 cas de narcolepsie symptomatique ou secondaire, c'est-à-dire liée à une maladie et étant symptôme de cette maladie, contrairement aux cas de narcolepsie idiopathique.<sup>50</sup> Les trois causes principales sont certaines maladies héréditaires (34%), les tumeurs cérébrales (29%) et les traumatismes crâniens (16%). Il y a d'autres associations plus rares avec des maladies démyélinisantes (sclérose en plaques), des infections du système nerveux central (encéphalite et encéphalomyélite aiguë disséminée), des troubles vasculaires, des causes auto-immunes (syndrome de Guillain-Barré) et des troubles dégénératifs (Alzheimer, Parkinson, démence à corps de Lewy). Dans 70% des cas, les lésions se trouvent dans l'hypothalamus, les autres 30% se répartissent entre la fosse postérieure, le lobe frontal, le lobe temporal, le tronc cérébral et des atteintes multiples.<sup>50</sup>

## TRAITEMENTS ACTUELS

Lors de la dernière *task force* du cinquième symposium sur la narcolepsie à Ascona en Suisse en octobre 2004, la Fédération européenne des sociétés neurologiques a cherché un consensus pour l'édition de *guidelines* sur la prise en charge de cette maladie. Les différentes mesures discutées et proposées ici, sont toutes tirées de l'article publié en 2006, à la suite du symposium.<sup>23</sup> A noter que plusieurs des auteurs ont un conflit d'intérêt car ils sont liés à la commercialisation du Xyrem®.

### Hypersomnolence et narcolepsie

En première ligne, le modafinil (Modasomil 100®) qui est un psychostimulant différent des amphétamines. On le prescrit de 100 à 400 mg/jour, en deux doses, une le matin et l'autre en début d'après-midi. Dans de rares cas, il faut augmenter à 2 x 300 mg/jour. Des doses plus fortes ne sont pas recommandées. Il n'y a pas de tolérance à long terme. A savoir que le modafinil est un inducteur du cytochrome hépatique P450 et de ce fait peut annuler l'effet des pilules contraceptives et qu'il est contre-indiqué dans la grossesse.

En deuxième ligne, le méthylphénidate (Ritaline®, Concerta®) qui a une action similaire aux amphétamines avec le relâchement de dopamine sans effet sur les stocks monoaminergiques. Sa demi-vie est courte (2-7 heures), raison pour laquelle il doit être donné en 2-3 doses journalières avec un maximum de 30 à 60 mg/jour. Une tolérance peut se développer. Il est contre-indiqué dans la grossesse.

Aux Etats-Unis, l'oxybate de sodium (Xyrem®) est donné en première intention. En Europe, il n'a pas encore été reconnu pour le traitement de la narcolepsie. En Suisse, il vient d'être introduit pour le traitement de la cataplexie. C'est un neurotransmetteur naturel (gamma-hydroxybutyrate) agissant par stimulation des récepteurs GABA-B. Les principaux problèmes d'utilisation sont l'abus dans un contexte sportif (effet métabolisant) et comme «drogue du violeur» dans les soirées. Il n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Dans les cas sévères, une association de modafinil et d'oxybate de sodium semble bénéfique. Les



autres traitements médicamenteux sont très limités et uniquement quand les deux premières lignes thérapeutiques échouent.

En troisième ligne, des mesures comportementales avec un sommeil régulier, suffisant avec des siestes planifiées en cours de journée sont efficaces. C'est le seul traitement possible chez les femmes enceintes.

### Cataplexie

En première ligne, l'oxybate de sodium (Xyrem® en Suisse, Gamma-OH® en Italie et Somsanit® en Allemagne) est le traitement de la cataplexie. Au début, il est donné à raison de 4,5 g/nuit en deux doses, puis augmenté par palier de 1,5 g/nuit jusqu'à un maximum de 9 g/nuit. L'inconvénient majeur de ce médicament est la deuxième dose en pleine nuit vers 3-4 heures du matin car le patient doit se réveiller pour prendre son traitement.

En deuxième ligne, les antidépresseurs tricycliques, en particulier la clomipramine (Anafranil®) commencé à des petites doses de 10 à 20 mg/jour, augmenté au maximum à 75 mg/jour. Une tolérance peut se développer. Attention à l'effet *rebound catalepsy* ou même un *status catalepticus* en cas d'arrêt brutal du tricyclique. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) sont moins efficaces mais par contre ils ont moins d'effets secondaires. La venlafaxine (Efexor®), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline est largement utilisée mais il manque la publication de l'évidence clinique de son efficacité. Tout comme pour la réboxétine (Edronax®), un inhibiteur sélectif de la noradrénaline. Les autres médicaments ont une place très limitée.

Malheureusement, il n'existe pas de traitement comportemental pour la cataplexie. Il n'est pas conseillé d'éviter les stimulus car cela pourrait engendrer un retrait social plus délétère.

### Autres symptômes associés

Les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques et les paralysies du sommeil diminuent avec le contrôle de la cataplexie. Le sommeil peut être consolidé par des trai-

tements d'hypnotiques benzodiazépiniques ou non benzodiazépiniques. Il n'y a pas de recommandation précise pour les parasomnies associées à la narcolepsie. Les autres maladies associées ont leur propre thérapie.

### Traitements futurs

- Thérapie modulant symptomatiquement les systèmes endocriniens et neurotransmetteurs par antagonistes sélectifs de l'histamine (anti-H3), antagonistes de la GHRH (*growth hormone-releasing hormone*), agonistes GHB (gamma-hydroxybutyrate de sodium) et agonistes GABA-B.
- Thérapie basée sur le système hypocretine/orexine par agoniste et transplantation neuronale.
- Thérapie immunologique incluant la corticothérapie, les infusions d'immunoglobulines et la plasmaphérèse. ■

### Sites internet

- Société Suisse de narcolepsie : [www.narcolepsy.ch/](http://www.narcolepsy.ch/)  
Cliquer sur links : tous les sites intéressants des associations, groupes locaux d'entraide, blogs et recherche
- Narcolepsy Network (aide aux patients) : [www.narcolepsynetwork.org](http://www.narcolepsynetwork.org)
- Sleep Home Pages : [www.sleephomepages.org/](http://www.sleephomepages.org/)  
avec différents portails internet sur le sommeil
- NINDS (National institute of neurological disorders and stroke) avec la page sur la narcolepsie : [www.ninds.nih.gov/disorders/narcolepsy/detail\\_narcolepsy.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/narcolepsy/detail_narcolepsy.htm)
- [alt.support.sleep-disorder.com](http://alt.support.sleep-disorder.com/) website avec la page sur la narcolepsie et la page des liens : <http://talhost.net/sleep/narcolepsy.htm>

### Bibliographie

- 1 Anderson WM. Top ten list in sleep. *Chest* 2002; 122:1457-60.
- 2 Mignot E. Perspectives in narcolepsy research and therapy. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:482-7.
- 3 Mignot E, et al. HLA DQB1 0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20: 1012-20.
- 4 Nishino S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-8.
- 5 Hublin C, et al. The prevalence of narcolepsy: An epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol* 1994;35:709-16.
- 6 Wurtman RJ. Narcolepsy and the hypocretins. *Metabolism* 2006;55(10 Suppl. 2):S36-9.
- 7 Siegel JM, et al. Neuronal activity in narcolepsy: Identification of cataplexy-related cells in the medial medulla. *Science* 1991;252:1315-8.
- 8 Wu MF, et al. Locus coeruleus neurons: Cessation of activity during cataplexy. *Neuroscience* 1999;91:1389-99.
- 9 Thannickal TC, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
- 10 Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiatr* 1877;7:631-5.
- 11 Gélineau J. De la narcolepsie. *Gazette des hôpitaux* 1880;53:626-8.
- 12 Loewenfeld L. Über Narcolepsie. *Munch Med Wochenschr* 1902;49:1041-5.
- 13 Prinzmetal M, et al. The use of Benzedrine for the treatment of narcolepsy. *JAMA* 1935;105:2051-4.
- 14 Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1960;3: 421-8.
- 15 Juji T, et al. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 1984;24:316-9.
- 16 Mignot E, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001;68:686-99. Epub 2001 Feb 13.
- 17 \* Siegel JM, et al. Brief History of Hypocretine/orexin and Narcolepsy. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5 Suppl.):S14-20.
- 18 De Lecea L, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-7.
- 19 Sakurai T, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
- 20 Peyron C, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
- 21 Chemelli RM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98:437-51.
- 22 Lin L, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.
- 23 \*\* Billiard M, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-48.
- 24 Simon R, et al. Sleep and normality: Usefulness for the practitioner. *Rev Med Suisse* 2005;1:2607-10.
- 25 \* Ebrahim O, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy and primary hypersomnia. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003;74:127-30.



- 26** Guilleminault C, et al. Excessive daytime sleepiness: A challenge for the practising neurologist. *Brain* 2001; 124:1482-91.
- 27** Daniels E, et al. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001;10:75-81.
- 28** ICSD-2: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and coding manual, 2nd ed: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- 29** Hublin C, et al. Daytime sleepiness in an adult, Finnish population. *J Intern Med* 1996;239:417-23.
- 30** \* Zeman A, et al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ* 2004;329:724-8.
- 31** Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.
- 32** \* Code suisse, OPAS «ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins», Annexe 1, p. 264-5 ou sur le site: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/832\\_112\\_31/app1.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/832_112_31/app1.html)
- 33** \*\* Stores G. Recognition and management of narcolepsy. *Arch Dis Child* 1999;81:519-24.
- 34** Guilleminault C, et al. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998;43:135-42.
- 35** Dahl RE, et al. The role of sleep disturbances in attention deficit disorder symptoms: A case study. *J Pediatr Psychol* 1991;16:229-39.
- 36** Maret S, et al. Genetics of narcolepsy and other major sleep disorders. *Swiss Med Wkly* 2005;135:662-5.
- 37** Silber MH, et al. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: A population-based study. *Sleep* 2002;25:197-202.
- 38** Guilleminault C, et al. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989;2:1376-9.
- 39** Guilleminault C, et al. Narcolepsy: advances in sleep research. Eds. New York: Spectrum Publications, 1976.
- 40** Billiard M. Le sommeil normal et pathologique. *Troubles du sommeil et de l'éveil*. Paris: Ed. Masson, 1998.
- 41** \* Burdakov D, et al. Metabolic state signalling through central hypocretine/orexine neurons. *J Cell Mol Med* 2005;9:795-803.
- 42** Howarth TL, et al. Input organization and plasticity of hypocretin neurons: Possible clues to obesity's association with insomnia. *Cell Metab* 2005;1:279-86.
- 43** Vanni-Mercier G, et al. Specific neurons for wakefulness in the posterior hypothalamus in the cat. *C R Acad Sci III* 1984;298:195-200.
- 44** Monti JM, et al. The selective histamine H1-receptor agonist 2-(3-trifluoromethylphenyl) histamine increases waking in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:459-62.
- 45** Sakata T, et al. Hypothalamic neuronal histamine: Implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 1997;13:403-11.
- 46** Eriksson KS, et al. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci* 2001;21:9273-9.
- 47** Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005;353:803-10.
- 48** Thase ME. Correlates and consequences of chronic insomnia. *Gen Hosp Psych* 2005;27:100-12.
- 49** \* Zeman A, et al. Lesson of the week: Narcolepsy mistaken for epilepsy. *BMJ* 2001;322:216-8.
- 50** \*\* Nishino S, et al. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretine/orexine system. *Sleep Med Rev* 2005;9:269-310.
- \* à lire  
\*\* à lire absolument