

LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE AUJOURD'HUI

F. DEPIERREUX-LAHAYE (1), J. FANIELLE (1), M. MARTIN-LECOMTE (2), G. HANS (3), P. MAQUET (4),
R. POIRRIER (5)

RÉSUMÉ : Les critères diagnostiques et la physiopathologie de la narcolepsie-cataplexie ont considérablement progressé au cours des 10 dernières années. La cause essentielle, déjà évoquée en 2002, dans un précédent article de la Revue Médicale de Liège (65), réside, chez l'humain, dans la destruction de neurones de l'hypothalamus latéral et postérieur, à savoir les noyaux périfornicaux formés de quelque 70.000 neurones, produisant des peptides stimulants du système nerveux central, appelés hypocretines ou orexines. Le rôle de l'autoimmunité dans leur disparition s'est clarifié. Un traitement symptomatique particulier s'est imposé : le Sodium Oxybate ou Gamma-HydroxyButyrate, prescrit en sirop, pour la nuit. Les auteurs font part, à ce sujet, de leur propre expérience et des perspectives thérapeutiques plus axées sur la cause de la maladie.

MOTS-CLÉS : *Narcolepsie-cataplexie - Hypocrétine - Orexine - HLA DQB1*0602 - Diagnostic - Traitement - Sodium Oxybate*

«S'endormir n'importe où, n'importe quand», c'est généralement ce qu'évoque le mot «narcolepsie» au grand public. Néanmoins, ce phénomène d'accès irrésistible de sommeil n'est qu'un des éléments composant la tétrade symptomatique classique de la narcolepsie-cataplexie.

CARACTÉRISTIQUES DE LA PATHOLOGIE

La narcolepsie est une pathologie chronique de l'éveil et du sommeil, ou encore dyssomnie. Elle regroupe, dans sa version la plus complète, quatre éléments, appelés tétrade narcoleptique: accès de sommeil, cataplexie, paralysie du sommeil et hallucinations hypnagogiques. Il existe des formes primaires et secondaires; on observe également des formes familiales dans moins de 5% des cas.

Le premier de ces éléments est représenté par des accès de sommeil diurne. Ils se dessinent sur un fond de somnolence diurne excessive. Le patient présente ces accès de sommeil de façon irrésistible et incontrôlable. Ils peuvent se produire à n'importe quel moment de la journée : par exemple lors d'un repas, lors de la

NARCOLEPSY-CATAPLEXY TODAY

SUMMARY : Diagnostic criteria and pathophysiology of narcolepsy-cataplexy have evolved considerably over the last 10 years. The main cause, already mentioned in a previous paper, in the Revue Médicale de Liège (65), in 2002, is based, in human beings, on a destruction of specific cells located in the lateral and posterior part of the hypothalamus (the perifornical nuclei, containing some 70,000 neurons), producing peptides which stimulate the central nervous system; they are called hypocretins or orexins. The role of autoimmunity in their disappearance becomes more evident. The treatment is simplified, but remains symptomatic. It is mainly based on Sodium Oxybate or Gamma-Hydroxybutyrate, syrup, prescribed for the night. The authors report on their own experience in this regard and on future therapeutics more targeted towards the cause of the disease.

KEYWORDS : *Narcolepsy-cataplexy - Hypocretin - Orexin - Human leukocyte antigen DQB1*0602 - Diagnosis - Treatment - Sodium Oxybate*

conduite d'un véhicule, en pleine conversation ou au milieu d'une réunion de travail... Ces «attaques» de sommeil durent habituellement 10 à 20 minutes.

La cataplexie est un événement caractérisé par une perte brutale, bilatérale, axiale du tonus musculaire déclenchée par des facteurs émotionnels, par exemple un fou rire, une vive frayeur ou une surprise importante. Ce brusque relâchement musculaire peut être global et provoquer la chute du patient ou, au contraire, peut intéresser des territoires limités, comme par exemple la mâchoire ou les muscles cervicaux. Néanmoins, les muscles respiratoires et oculomoteurs ne sont jamais impliqués. Durant ces épisodes, la respiration est intacte et il n'y a pas d'amnésie subséquente. La durée de la cataplexie est généralement courte. Elle s'étend sur quelques secondes à quelques minutes. La récupération est immédiate et complète. La fréquence de la cataplexie est variable d'un sujet à l'autre. Certains malades ne présentent que quelques événements par an, d'autres plusieurs épisodes au cours de la même journée.

Une description saisissante de la cataplexie par Kinnier Wilson (neurologue anglais, ayant par ailleurs décrit la maladie de Wilson) est reproduite dans un ouvrage du Dr J. Lhermitte datant de 1931 (1).

L'occasion se présente un jour que [Kinnier] Wilson était occupé à l'examen d'un autre malade et que le patient assis derrière lui, attendait. Wilson entendit soudain un gro-

(1) Assistante, (4) Chef de Service, Service de Neurologie, CHU de Liège.

(2) Médecin-Collaboratrice, Service de Médecine Interne Générale, CHU de Liège.

(3) Médecin Spécialiste, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège.

(5) Chef de Service Associé, Centre d'Étude des Troubles de l'Éveil et du Sommeil, Service de Neurologie (CETES), CHU de Liège.

gnement prolongé, il se retourna et constata que le malade inclinait doucement la tête sur la poitrine; le tronc rapidement se fléchit en avant et, un moment après, le malade roula de sa chaise sur le sol. Les bras étendus reposaient de chaque côté du tronc, les paupières étaient closes, le tonus musculaire semblait complètement aboli. Cette impression fut d'ailleurs immédiatement confirmée par un examen rapide de Wilson et Critchley. Les membres étaient déplacés sans aucune résistance, et les bras absolument flasques et atones retombaient lourdement comme une pièce de plomb sur le sol. Il en était de même des membres inférieurs; venait-on à écarter les paupières, on constatait que les pupilles réagissaient légèrement mais nettement à la lumière, tandis que l'orbiculaire palpébral, le muscle de la paupière lui-même, ne répondait plus aux excitations cornéennes. Le réflexe cornéo-palpébral était donc suspendu. Examinant ensuite les réflexes rotuliens, Wilson fut frappé de leur abolition complète et bilatérale. En même temps que cette recherche était faite, Critchley débarrassait rapidement le malade de sa chaussure gauche et, excitant la plante du pied, obtenait une réponse franche en extension. Le signe de Babinski était donc positif.

Lorsque la crise fut terminée, le malade se releva et déclara d'une voix naturelle : «Je vais bien». Il ajouta que pendant toute la durée de l'attaque, sa conscience était restée parfaitement claire. Il put même rapporter exactement dans quel ordre s'effectuèrent les recherches sur la tonicité des membres, sur les réactions des yeux et sur les réflexes tendineux et plantaires. La durée de la crise n'avait pas dépassé 60 à 90 secondes.

Les hallucinations hypnagogiques sont visuelles, auditives ou, plus rarement, tactiles anormales se produisant à l'endormissement. La peur et la crainte sont des sentiments souvent associés à ces perceptions. De telles hallucinations peuvent également accompagner le réveil et reçoivent alors le qualificatif d'«hypnopompiques».

Les paralysies du sommeil consistent en une brève incapacité à réaliser des mouvements volontaires ou à parler lors de l'endormissement ou lors de réveils. Le sujet est éveillé, mais incapable de remuer pendant quelques secondes, rarement plus d'une minute. Ces paralysies sont souvent décrites comme effrayantes par le patient et parfois accompagnées d'une sensation d'oppression respiratoire. Elles sont, en fait, plutôt rares chez le patient atteint de

narcolepsie. Elles peuvent même s'observer en dehors de la maladie. Elles peuvent être isolées. Elles sont alors bénignes et demandent qu'on rassure le patient.

Par contre, la présence de cataplexie est pathognomonique de la narcolepsie. Les paralysies du sommeil, les hallucinations hypnagogiques sont moins utiles au diagnostic.

Les caractéristiques de cette pathologie ont de lourdes répercussions sur le plan professionnel et social pour le patient atteint (2-6). Elles sont, parfois, responsables de drames familiaux (7).

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La prévalence de la narcolepsie est souvent estimée à 30/100.000 habitants, mais cette valeur est souvent reprise de données anciennes peu remises en question et notamment peu précises sur la notion de narcolepsie avec ou sans cataplexie. Dans nos régions, à partir de calculs établis sur la province de Liège, pour des patients adressés à une commission de l'INAMI, la prévalence se situe plus bas, pour la narcolepsie-cataplexie. Elle serait plus près de 9/100.000 habitants. Ce chiffre semble également corroboré par les données de la région flamande.

L'âge d'apparition des premiers symptômes est variable : de très tôt dans l'enfance à la cinquantaine. Néanmoins, un pic d'incidence est clairement observé chez des individus âgés de douze à quatorze ans. La maladie atteint les hommes et les femmes de façon équivalente. Le délai entre les premières manifestations et l'établissement du diagnostic est actuellement de trois ans (8).

Les signes et symptômes de la maladie persistent, et souvent fluctuent, au cours de la vie.

DIAGNOSTIC DE LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE

Les critères de l'Association académique américaine de Classification des Troubles du sommeil, l'ICSD2 (International Classification of Sleep Disorders) de 2005, (9) sont utilisés pour établir le diagnostic.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE SELON L'ICSD2

A. Le patient doit se plaindre d'une somnolence diurne excessive, pratiquement tous les jours, depuis au moins trois mois.

B. Une histoire nette de cataplexie est présente. Celle-ci se définit comme la survenue, à l'éveil, d'épisodes soudains et transitoires de pertes de tonus musculaire, déclenchés par les émotions.

C. Le diagnostic de narcolepsie-cataplexie devrait être confirmé par polygraphie de sommeil suivi d'une Épreuve de Siestes Itératives Diurnes (ESID); la latence moyenne d'endormissement à l'ESID s'avère alors inférieure ou égale à huit minutes et plus de 2 endormissements en stade R sont observés sur cet ESID, réalisé après un sommeil nocturne suffisant (minimum six heures), durant la nuit qui a précédé le test.

Alternativement, un niveau d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien peut également être mesuré. Il doit alors être inférieur ou égal à 110 picogrammes par millilitre ou inférieur ou égal au tiers des valeurs de contrôle normales moyennes.

D. L'hypersomnie ne s'explique pas mieux par d'autres troubles du sommeil, des problèmes médicaux ou neurologiques, des problèmes psychiatriques, le recours à des médicaments ou à des substances particulières. La figure 1 illustre le point C de cette classification. Elle montre les hypnogrammes nocturnes et

les résultats d'Épreuves de Siestes Itératives Diurnes (ESID) réalisées le lendemain, à partir des polygraphies de sommeil d'un homme normal et d'un narcoleptique.

PHYSIOPATHOLOGIE

La narcolepsie est un trouble chronique, caractérisé par une grande instabilité du système nerveux central dans la gestion des cycles éveil-sommeil et sommeil lent (stades N1, N2 et N3)-sommeil paradoxal (stade R).

Les recherches effectuées dans les années soixante ont montré que la majorité des symptômes liés à la narcolepsie découlent d'une anomalie de régulation du sommeil R (sommeil paradoxal). En effet, quand ils s'endorment, les patients atteints entrent plus rapidement en sommeil paradoxal (stade R) que les sujets sains. Ce phénomène porte le nom de «réduction de latence du stade R». Parfois, cette transition en stade R se produit immédiatement (fig. 1 B).

Il existe dans la nature, des cas d'animaux (chiens et chevaux) souffrant de narcolepsie-cataplexie. Les analyses génétiques et biochimiques réalisées chez certains de ces animaux ont démontré que les mécanismes ne sont pas

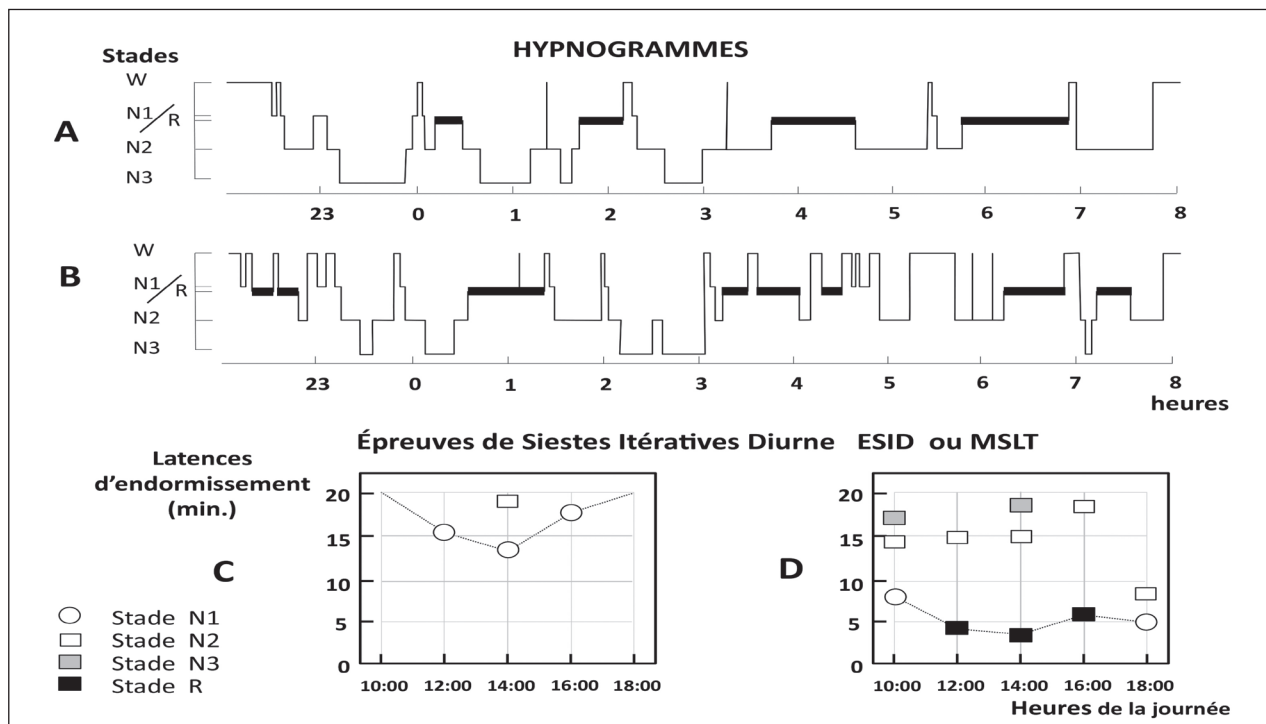


Figure 1. La partie supérieure de la figure montre deux hypnogrammes, le premier, en A, est celui d'un sujet normal et le deuxième, en B, d'un patient atteint de narcolepsie. L'hypnogramme du patient narcoleptique se caractérise par un endormissement en stade R (ou REM, ou sommeil paradoxal). Même si ce type d'endormissement n'est pas toujours présent dans la narcolepsie, on remarque une plus grande instabilité du sommeil, de ces différents stades et en particulier du stade R. La partie inférieure de la figure montre deux résultats d'épreuves de siestes itératives diurnes ou ESID. Par rapport à un sujet normal, en C, un patient atteint de narcolepsie, en D, présente au moins deux endormissements en stade R (en fait trois, ici), ce qui ne s'observe jamais dans le cas d'un sujet normal à moins qu'il n'ait pas dormi la veille, ce qui rend toujours l'interprétation de cet examen très dépendante de la polygraphie de sommeil de la nuit précédente. À remarquer aussi une latence moyenne d'endormissement supérieure à huit minutes dans le cas du sujet normal et largement inférieure à huit minutes dans le cas du patient narcoleptique.

exactement semblables à ceux observés chez l'homme. Ces animaux présentent des déficits au niveau des récepteurs d'un stimulant naturel important du système nerveux central alors que chez l'humain, la maladie se marque par une disparition de la sécrétion de ce stimulant (10).

Un éclaircissement substantiel concernant les mécanismes physiopathologiques de la narcolepsie-cataplexie a été apporté en 1998, avec la découverte quasi simultanée par deux équipes de chercheurs (11, 12) de ce neurotransmetteur stimulant. Il a été baptisé hypocretine ou orexine (la communauté des chercheurs en ce domaine n'a pas tranché sur l'appellation définitive). Il se manifeste sous deux variantes peptidiques (HCRT-1 ou ORX-A et HCRT-2 ou ORX-B) qui se composent respectivement de 33 et de 28 acides aminés. Elles sont produites par deux petits noyaux hypothalamiques postérieurs et latéraux (régions périfornicales droite et gauche de l'hypothalamus) constitués, au total, de 70.000 neurones qui projettent sur un vaste ensemble de structures cérébrales depuis le tronc cérébral (en particulier, le *locus coeruleus*, noyau noradrénergique de la rétillée ascendante), jusqu'aux cortex cérébraux (fig. 2A) (13). On a montré leur rôle déterminant comme neurotransmetteur pour la régulation de l'éveil et du sommeil et pour l'augmentation de l'appétit dans toutes les classes majeures des vertébrés. L'hypocretine/orexine, sous ses deux formes et à quelques nuances près, est active sur des

récepteurs spécifiques couplés à des protéines G : HCTR-1 et HCTR-2. Les recherches d'un groupe de Stanford (14) ont démontré que leur race de chiens Doberman, sélectionnés pour leur capacité à transmettre de manière autosomique et récessive la narcolepsie-cataplexie, présentait une anomalie génétique de récepteur (HCTR-2) à l'hypocrétine. Cette incompétence du récepteur, dans cette variante de la maladie, a été créée par la suite, chez d'autres animaux, telles les souris (15), ou a été retrouvée chez des chevaux (16).

Chez les humains, dans la très grande majorité des cas, la narcolepsie-cataplexie n'est pas liée à une atteinte génétique de la synthèse de l'hypocrétine, ou des récepteurs à l'hypocrétine mais à une disparition des neurones hypothalamiques qui produisent ce neurotransmetteur. Il est exceptionnel que la narcolepsie-cataplexie humaine soit héréditaire (5% ou moins de 5% des cas). Un seul cas de narcolepsie, d'apparition très précoce (à l'âge de 6 mois), avec anomalie «génétique» dans l'adéquation entre neurotransmetteur et récepteur, a été décrit, à ce jour (17).

Ce qui a, par contre, été largement démontré, c'est l'absence d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien des patients (18-23).

La perte de la sécrétion de l'hypocrétine entraîne non seulement la réduction de la stimulation de nombreux noyaux activateurs fondamentaux pour l'éveil (fig. 2A) (24, 25), mais encore une perte d'inhibition d'une région corticale préfrontale et médiane (fig. 2B).

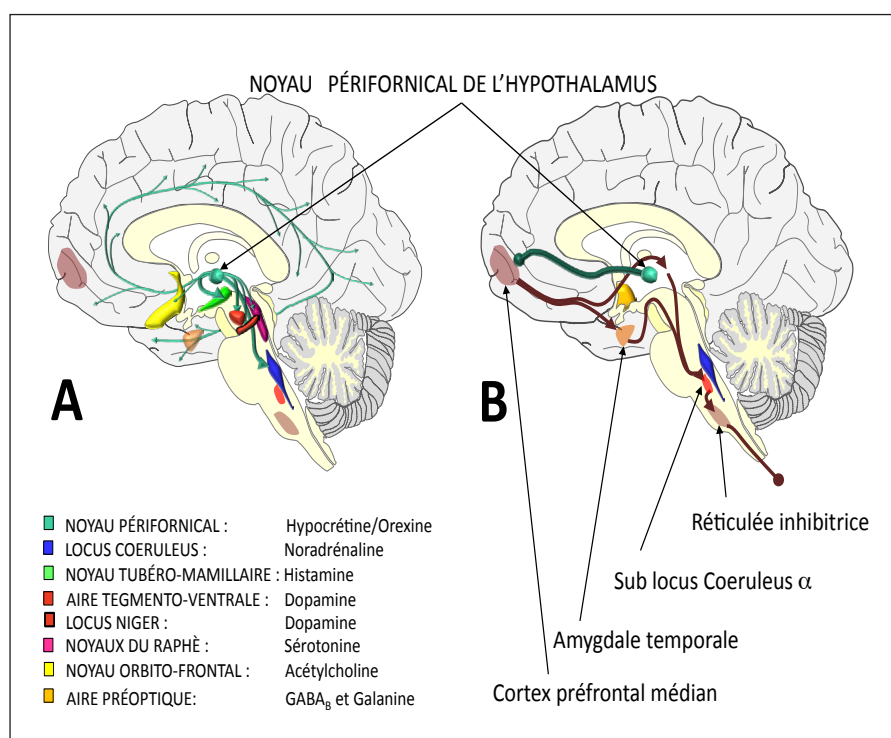


Figure 2. Transposition au cerveau humain des découvertes réalisées chez les rongeurs sur les rôles de l'hypocrétine/orexine pour maintenir l'éveil (en A) et pour empêcher la cataplexie (en B). En A, dans les conditions normales, les neurones hypocretinergiques projettent massivement sur des structures éveillantes telles que le noyau tubéro-mamillaire (histaminergique), le *locus coeruleus* (adrénergique), les noyaux du raphé (sérotoninergique), l'aire tegmentale ventrale (dopaminergique), le locus niger (dopaminergique) ainsi que sur les cortex et noyaux gris de la base (d'après réf. 69). En B, toujours dans les conditions normales, le noyau périfornical exerce une inhibition permanente sur le cortex préfrontal médian. En cas de levée de cette inhibition, dans la narcolepsie ou en stade R (REM) de sommeil, le cortex préfrontal médian stimule des régions des amygdales temporales et de l'hypothalamus latéral, qui, à leur tour, exercent sur le noyau sub *locus coeruleus* et la rétillée inhibitrice descendante une activation qui, lorsqu'elle se produit à l'éveil, se manifeste par de la cataplexie. A noter, en B, l'aire préoptique hypothalamique antérieure (aire gabaergique et galaninergique) qui exerce un rôle d'initiateur du sommeil à ondes lentes et inhibe le noyau périfornical. C'est sur cette région qu'agirait prioritairement le Sodium Oxybate ou Xyrem®.

Cette dernière génère une chaîne de stimulations qui projettent, *in fine*, sur des structures du tronc cérébral, responsables d'une inhibition motrice comportementale, relevée dans la cataplexie et le stade R du sommeil (26).

La forme la plus classique de narcolepsie-cataplexie humaine débute à l'adolescence et présente très peu d'association familiale. Ces cas sporadiques appartiennent quasi tous (plus de 90%) (27, 28) à un groupe d'histocompatibilité, HLA, bien particulier : DQB1*0602 et DQA1*0102. Cet hétérodimère détermine ainsi une prédisposition, soit une plus grande incidence de la narcolepsie-cataplexie dans ce groupe (29, 30). Mais ce dernier constitue, par ailleurs, une part non négligeable de la population indemne (de l'ordre de 20%, dans les ethnies caucasiennes).

L'existence d'un processus auto-immun de destruction des neurones hypocrétergiques s'est renforcée ces dernières années pour un ensemble de raisons convergentes.

On observe une gliose accrue, avec augmentation de protéine acide fibrillaire d'origine gliale (31, 32) ainsi qu'une apparition dans le sérum des patients, en particulier au moment où il développe de la cataplexie, d'autoanticorps anti-hypocrétine-1, d'anticorps «anti-tribbles 2» et anti-streptolysine O (33-35). Trois polymorphismes cellulaires particuliers sont associés à la narcolepsie : celui du récepteur alpha des lymphocytes T (36), celui de récepteurs purinergiques 2Y11 (P2RY11, exprimé sur les lymphocytes cytotoxiques) (37) et la DNMT1 méthyltransférase de l'ADN (38). Ces marqueurs de la narcolepsie suggèrent également une origine auto-immune à cette affection.

L'augmentation de l'incidence de narcolepsie en Chine, en 2010 (39), cinq à sept mois après l'épidémie H1N1 et la vaccination par Pandemrix, un vaccin H1N1 «adjuvanté», utilisé dans certains pays d'Europe, comme la Suède (où l'incidence de la narcolepsie s'est accrue de 25 fois après la vaccination) (40, 41), le Danemark, la Finlande, les Pays-Bas et la Grande Bretagne (42, 43) apporte d'autres arguments. La vaccination au Pandemrix a été un facteur précipitant pour la narcolepsie, en particulier en association avec le HLA-DQB1*0602. Un cas de ces enfants atteints de narcolepsie-cataplexie avait fait l'objet, bien avant la campagne de vaccination, d'un dosage d'hypocrétine dans le LCR. Celui-ci s'était avéré normal (le patient avait subi cette recherche pour ce qui s'était avéré être une maladie de Lyme), alors que ce taux s'est effondré peu après la deuxième dose

de Pandemrix et le développement d'une narcolepsie-cataplexie. Cet enfant, âgé de 10 ans, appartenait au groupe HLA DQB1*0602 (44).

Les patients atteints de narcolepsie-cataplexie qui ne présentent pas le typage HLA DQA1*0102 et DQB1*0602 sont minoritaires, mais suscitent aussi l'interrogation des chercheurs. On peut admettre que, chez ces patients, la possibilité d'une situation «génétique» particulière, analogue à celle observée chez les chiens Doberman, d'une présence normale d'hypocrétine/orexine, soit associée à une défaillance de ses récepteurs. Ce cas a déjà été mentionné (45). En fait, des études complémentaires de type «association avec l'entièreté du génome» (GWAS ou Genome-Wide Association Study) de cette sous-classe de patients a permis de découvrir chez eux trois marquages génétiques, dont l'un est tout aussi évocateur d'une susceptibilité à la destruction auto-immunitaire des cellules hypocrétergiques (46).

Reste enfin la possibilité d'une narcolepsie-cataplexie secondaire, suite à la destruction par une affection inflammatoire (sclérose en plaques, sarcoïdose), un traitement agressif (radiothérapie) ou une tumeur, situations physiopathologiques qui amènent la destruction des noyaux hypocrétergiques.

D'autres points méritent encore d'être discutés : l'obésité, le rôle des cellules histaminergiques du système nerveux central et les relations entre la narcolepsie-cataplexie, le système nerveux autonome et les mouvements périodiques des jambes enregistrés au cours du sommeil.

Plus de 50% des enfants qui développent la narcolepsie-cataplexie développent une obésité et souvent une puberté précoce, en même temps que la maladie (47-49), suggérant une dysfonction hypothalamique étendue.

Une étude récente a révélé, sur des nécropsies de cerveaux de patients, une augmentation anormale, de près de 65% des neurones histaminergiques du noyau mamillo-infundibulaire, intervenant majeur dans l'éveil. Les auteurs pensent que l'augmentation de ces cellules a provoqué la diminution des cellules hypocrétergiques chez les narcoleptiques humains (50). Une telle augmentation ne se rencontre pas chez le chien, ni dans les modèles de souris narcoleptiques. Ceci doit être confronté à l'observation contradictoire d'une diminution du taux d'histamine dans le liquide céphalo-rachidien des patients narcoleptiques (51).

La narcolepsie-cataplexie humaine non traitée, s'accompagne aussi d'altérations nyctémérales de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle dont les valeurs sont significativement accrues au cours du sommeil, par rapport à une population contrôle (52). À cela s'ajoutent des mouvements périodiques des membres s'observant chez 45% à 65% des patients. Ces éléments plaident pour une hyperactivité orthosympathique au cours du sommeil, hyperactivité en relation aussi avec la perte de la sécrétion d'hypocrétine/orexine (53).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Une narcolepsie peut rester isolée de nombreuses années avant que la première crise de cataplexie ne survienne. Le diagnostic reste alors en suspens, hésitant entre une narcolepsie-cataplexie est une hypersomnie idiopathique. Dans ce dernier cas, la polygraphie de sommeil montre un sommeil de longue durée et très peu d'éveil intra-sommeil. Ceci le différencie du sommeil narcoleptique, instable et fragmenté.

Un autre trouble du sommeil particulièrement fréquent, le Syndrome d'Apnées et d'Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS), est associé à la narcolepsie-cataplexie. Il est présent chez deux à trois patients narcoleptiques sur dix (54, 55). Il peut être lié à l'obésité des patients atteints de narcolepsie-cataplexie, mais aussi à un relèvement des seuils de sensibilité à l'hypoxie, relèvement accentué pendant le sommeil des patients narcoleptiques (56).

TRAITEMENT

Les différents traitements existants visent à améliorer trois types de symptômes : l'hypersomnie diurne, la cataplexie et la fragmentation du sommeil nocturne. Actuellement, le sodium oxybate ou gamma-hydroxybutyrate (Xyrem®) (57-60), contrôle ces trois manifestations simultanément et représente le traitement de choix. Néanmoins, il est parfois nécessaire d'adjoindre une médication supplémentaire afin d'obtenir un contrôle optimal de la pathologie. Ce choix complémentaire se base sur les anciennes possibilités thérapeutiques de la maladie.

ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS

Le traitement spécifique de l'hypersomnie diurne a longtemps nécessité l'utilisation de stimulants centraux, notamment du groupe des

amphétamines, avec leur cortège d'effets secondaires et potentiels «addictifs». Les substances encore utilisées ou recommandées en Belgique, contre la somnolence diurne excessive et contre les accès de sommeil diurnes, sont le méthylphénidate (Rilatine®), surtout dans sa forme à libération prolongée (Concerta®). L'atomoxétine ou Strattera® est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline assez coûteux mais qui possède un effet éveillant, parfois intéressant dans la narcolepsie.

En 1986, est apparu le modafinil ou Provigil® (61, 62), beaucoup plus sûr que les amphétamines. Il agit, comme elles, en inhibant le recaptage de la dopamine, mais il n'appartient pas à leur classe. Son action lente, due à sa très faible solubilité dans l'eau, explique le risque quasi nul d'addiction (62). Diverses études ont démontré son efficacité contre la somnolence diurne excessive. Néanmoins, le modafinil n'a pas d'effet sur la cataplexie. Depuis 2009, est apparu l'armodafinil, énantiomère – R du modafinil, doté d'une plus longue demi-vie, mais non disponible en Belgique.

Pour traiter la cataplexie, divers psychotropes ont été utilisés. Les antidépresseurs tricycliques se sont montrés relativement efficaces (la clomipramine ou Anafranil® essentiellement), mais ils présentent des effets secondaires non négligeables, notamment anti-cholinergiques et anti-histaminiques. Parmi les antidépresseurs plus récents, la venlafaxine ou Effexor®, prescrite dans des formes galéniques à libération prolongée, inhibiteur de recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, est rapidement efficace sur les accès cataplectiques (après un ou deux jours) et à des doses plus faibles que celles appliquées à l'anti-dépression (62).

TRAITEMENT ACTUEL : LE SODIUM OXYBATE.

Le sodium oxybate (Xyrem®), un sel du Gamma-HydroxyButyrate (GHB), est approuvé par l'EMA (European Medicines Agency) pour le traitement des symptômes de la narcolepsie depuis 2005.

Sur le plan neuro-biochimique, le GHB est un agoniste du récepteur GABA-B, ayant une action inhibitrice (62). Cette molécule a fait l'objet de nombreuses études : six RCT («Randomised Control Trial») ont démontré l'efficacité liée à la dose du sodium oxybate contre la cataplexie, l'hypersomnie diurne et la fragmentation du sommeil (61). On a montré le maintien de l'effet du médicament jusqu'à quarante-quatre mois de traitement (61).

Les effets secondaires du sodium oxybate sont rares et comprennent les nausées, les vomissements, les vertiges et l'incontinence urinaire. À très haute dose, il existe un risque de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il n'y a qu'un très faible risque de dépendance chez les patients traités (61).

Cette molécule est prescrite sous forme de sirop buvable. Sur le plan pharmacocinétique, sa demi-vie est courte, en l'occurrence trente minutes à une heure. Le patient doit, dès lors, bénéficier d'une seconde administration durant la nuit. La dose initiale est de 4,5 g par nuit, divisée en deux prises de 2,25 g chacune. Cette dose peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 9 g par nuit. Les patients perçoivent l'effet du traitement dès les premiers jours, mais la réponse optimale est atteinte en huit à douze semaines (63).

Le coût du traitement par le Xyrem® est élevé. Ce prix (390 € pour 90 grammes) est justifié par la crainte d'un usage illégal de la substance GHB dans divers milieux criminels. Cette molécule est en réalité, très facile à fabriquer et fait l'objet d'usages illicites variés: drogue utilisée par les adeptes du body building car elle induit un sommeil à ondes lentes (difficile à obtenir dans les conditions d'entraînement à l'effort isométrique intense) et associée à une sécrétion d'hormone de croissance propre au sommeil lent; par des criminels pour des vols et des viols; par des adeptes de «rave parties» afin de se calmer après des jours et des soirées d'excitations entretenues par des excitants (ecstasy, amphétamines).

Le remboursement assuré par l'INAMI est assez large, mais assorti d'un accord émis par une commission d'experts. Chaque dossier soumis doit reposer sur les critères diagnostiques de l'ICSD2. En août 2011, un premier bilan des dossiers soumis et acceptés, montrait que 58 patients avaient été admis, en quelque 4 ans, pour le remboursement. Vingt-cinq patients provenaient de la province de Liège (1.077.203 habitants) (fig. 3). Si l'on prend en compte le fait que les mineurs d'âge (moins de 18 ans) ne peuvent accéder au traitement et si on multiplie par quatre ce chiffre de 25, pour tenter d'évaluer le nombre réel de patients dans cette province, on arrive à une prévalence de 9/100.000 habitants. Cela signifie sans doute qu'il y a une insuffisance de diagnostics réalisés, mais peut-être aussi une surestimation de la prévalence annoncée dans les traités et revues scientifiques.

L'expérience de notre centre au CHU portait en 2011 sur 24 patients (fig. 3) et aujourd'hui sur 27. Ces 27 patients ont actuellement 41,7 ans $\pm$ 17 ans, avec des extrêmes entre 18 et 75 ans. Ils sont 13 femmes et 14 hommes. Tous reçoivent du Xyrem® et 19 d'entre eux, du Provigil®. La dose moyenne de Xyrem® se situe à $6,8 \pm 1,28$ grammes, en deux doses – vespérale et nocturne –, pour 25 patients et 1 seule dose vespérale pour 2 d'entre eux. Les extrêmes de ce total, vont de 4,5 grammes à 9 grammes. Les deux patients qui se limitaient à une seule prise au coucher ont déclaré que la deuxième dose, à prendre pendant la nuit, au moment d'un réveil volontairement provoqué pendant leur sommeil, entraînait une trop grande confusion pendant l'éveil qui se prolongeait, ou lors du dernier réveil matinal. Tous les patients ont

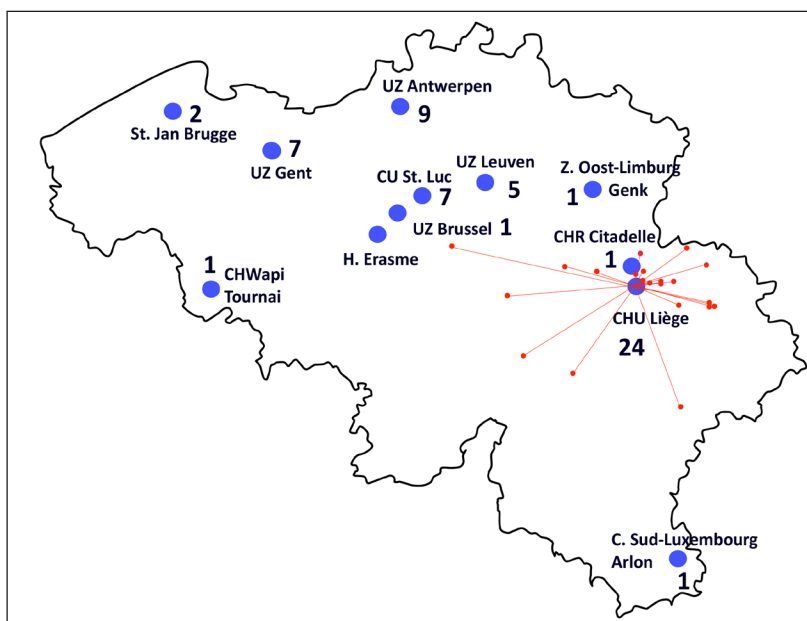


Figure 3. Distribution des cas de narcolepsie-cataplexie, admis au remboursement du sodium oxybate (Xyrem®) en Belgique, en août 2011.

souligné que ce médicament constituait un traitement de fond permettant de supprimer quasi complètement les crises de cataplexie (une réduction du nombre de crise en moyenne de $89 \pm 7,4\%$) et d'assurer un éveil diurne satisfaisant. Parmi les effets secondaires, vient en premier lieu une perte de poids consolidée et non recherchée, de 1 à 5 kg (en moyenne $2,9 \pm 1,4$ kg) chez 20 patients, puis sont rapportées des nausées, chez 3 patients et des céphalées chez 1 patient. Aucun de ces effets secondaires n'a entraîné d'arrêt de la poursuite du traitement. Le recul de cette prescription est de $4,8 \pm 3,3$ ans. Tous les patients recevaient au préalable un stimulant (le Provigil®) à une dose moyenne de 350 ± 210 mg. Un antidépresseur (fluoxétine ou venlafaxine) était prescrit chez 11 patients contre les crises de cataplexie. Chez 3 patients, la prise de Xyrem® a entraîné l'arrêt du Provigil®. Chez 16 patients, le Provigil® a pu être diminué de 140 ± 50 mg. L'antidépresseur n'a été interrompu chez aucun patient, mais la posologie a été réduite de façon variable chez tous.

Le Xyrem® est ainsi apparu comme un traitement de fond des deux principaux symptômes de nos patients : la somnolence diurne et les crises de cataplexie, alors que le Provigil leur était utile comme traitement d'appoint, pour éviter des accès de sommeil dans les circonstances précises du travail, de la vie familiale ou de la conduite de véhicules.

TRAITEMENTS FUTURS

Les traitements actuellement employés ne constituent qu'une approche purement symptomatique de la maladie. A présent, la recherche tente de cibler le système hypocrétine/orexine de façon à agir sur la cause des symptômes.

Le déficit en hypocrétine/orexine est au cœur même de la pathogénie de la narcolepsie-cataplexie chez l'être humain. La recherche est actuellement orientée vers une thérapie de substitution de l'hypocrétine/orexine, sous diverses modalités, avec des molécules qui passent la barrière hémato-encéphalique. Différents laboratoires pharmaceutiques abordent ce problème sous des angles divers : l'administration du peptide hypocrétine/orexine, ou d'une prodrogue, ou encore d'agoniste des récepteurs à l'hypocrétine/orexine, voire les thérapies de remplacement cellulaire.

Une autre approche consiste à tenter de contrer le processus auto-immunitaire dirigé contre les neurones hypocrétinergiques/orexinergiques.

Des essais utilisant des immunoglobulines en intraveineux, ont produit des résultats divers et plutôt mitigés. Dans aucun des cas, la maladie n'était entièrement jugulée (64). Il est intéressant de noter, à ce stade, que les résultats qui suggèrent une médiation de cette auto-immunité par les lymphocytes T, bien plus que par les lymphocytes B, orienteront probablement les recherches vers des molécules telles que le natalizumab ou analogues qui bloquent l'entrée des cellules T dans le cerveau. Cette réorientation pourrait avoir des résultats plus positifs. Il faudra néanmoins rester prudent et tout résultat, dans le domaine, imposera une analyse du rapport risque/bénéfice puisque l'utilisation d'un tel anticorps monoclonal, dans la sclérose en plaques, a pu induire un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lhermitte J.— Le syndrome narcoleptique In : Lhermitte J, editor. *Le sommeil*. Paris. Librairie Armand Colin, 1931, 153-183.
2. Dorris L, Zuberi SM, Scott N, et al.— Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev Neuropsychol*, 2008, **11**, 187-194.
3. Ha KS, Yoo HK, Lyoo IK, et al.— Computerized assessment of cognitive impairment in narcoleptic patients. *Acta Neurol Scand*, 2007, **116**, 312-316.
4. Daniels E, King MA, Smith IE, et al.— Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res*, 2001, **10**, 75-81.
5. Dodel R, Peter H, Walbert T, et al.— The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep*, 2004, **27**, 1123-1128.
6. Jennum P, Knudsen S, Kjellberg J.— The economic consequences of narcolepsy. *J Clin Sleep Med*, 2009, **5**, 240-245.
7. Ingravalleo F, Schenck CH, Plazzi G.— Injurious REM sleep behaviour disorder in narcolepsy with cataplexy contributing to criminal proceedings and divorce. *Sleep Med*, 2010, **11**, 950-952.
8. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al.— Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*, 2001, **57**, 2029-2033.
9. American Academy of Sleep Medicine.— Hypersomnias of central origin not due to a circadian rhythm sleep disorder, sleep related breathing disorder, or other cause of disturbed nocturnal sleep. Narcolepsy with cataplexy. *The International Classification of sleep disorders, 2nd edition. Diagnostic and coding manual*. Westchester, Illinois. *Am Acad Sleep Med*, 2005, 81-86.
10. Mignot E.— Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 1998, **50**, S16-S22.
11. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al.— The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**, 322-327.

12. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al.— Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, **92**, 573-585.
13. Tsujino N, Sakurai T.— Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*, 2013, **7**, 28.
14. Lin L, Faraco J, Li R, et al.— The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 1999, **98**, 365-376.
15. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al.— Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999, **98**, 437-451.
16. Ludvikova E, Nishino S, Sakai N.— Familial narcolepsy in the Lipizzaner horse : a report of three fillies born to the same sire. *Vet*, 2012, **32**, 99-102.
17. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al.— A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 2000, **6**, 991-997.
18. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al.— Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000, **355**, 39-40.
19. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al.— A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 2000, **6**, 991-997.
20. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al.— Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 2000, **27**, 469-474.
21. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al.— The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*, 2002, **59**, 1553-1562.
22. Krahn LE, Pankratz VS, Oliver L, et al.— Hypocretin (orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy : relationship to cataplexy and HLA DQB1*0602 status. *Sleep*, 2002, **25**, 733-736.
23. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al.— CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology*, 2001, **57**, 2253-2258.
24. Mieda M, Tsujino N, Sakurai T.— Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. *Front Endocrinol*, 2013, **4**, 57.
25. Tsujino N, Sakurai T.— Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*, 2013, **7**, 28.
26. Oishi Y, Williams RH, Agostinelli L, et al.— Role of the medial prefrontal cortex in cataplexy. *J Neurosci*, 2013, **33**, 9743-9751.
27. Mignot E, Hayduk R, Black J, et al.— HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 1997, **20**, 1012-1020.
28. Mignot E, Lin L, Rogers W, et al.— Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*, 2001, **68**, 686-699.
29. Mignot E, Lin X, Arrighi J, et al.— DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep*, 1994, **17**, S60-S67.
30. Mignot E, Kimura A, Lattermann A, et al.— Extensive HLA class II studies in 58 non-DRB1*15 (DR2) narcoleptic patients with cataplexy. *Tissue Antigens*, 1997, **49**, 329-341.
31. Thannickal TC, Siegel JM, Nienhuis R, et al.— Pattern of hypocretin (orexin) soma and axon loss, and gliosis, in human narcolepsy. *Brain Pathol*, 2003, **13**, 340-351.
32. Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, et al.— Elevated glial fibrillary acidic protein levels in the cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy. *Sleep Med*, 2013, **14**, 692-694.
33. Deloumeau A, Bayard S, Coquerel Q, et al.— Increased immune complexes of hypocretin autoantibodies in narcolepsy. *PLoS One*, 2010, **5**, e13320.
34. Kawashima M, Lin L, Tanaka S, et al.— Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep*, 2010, **33**, 869-874.
35. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al.— Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest*, 2010, **120**, 713-719.
36. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al.— Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*, 2009, **41**, 708-711.
37. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al.— Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet*, 2011, **43**, 66-71.
38. Han F, Lin L, Warby SC, et al.— Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*, 2011, **70**, 410-417.
39. Han F, Lin L, Warby SC, et al.— Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*, 2011, **70**, 410-417.
40. Lakemedelsverket.— Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations - results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009-2010. *MPA Report*, 2011, **1**, 1-20.
41. Szakacs A, Darin N, Hallbook T.— Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology*, 2013, **80**, 1315-1321.
42. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, et al.— The incidence of narcolepsy in Europe : before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*, 2013, **31**, 1246-1254.
43. Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al.— Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*, 2013, 346.
44. Savvidou A, Knudsen S, Olsson-Engman M, et al.— Hypocretin deficiency develops during onset of human narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, 2013, **36**, 147-148.
45. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al.— A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 2000, **6**, 991-997.
46. Khor SS, Miyagawa T, Toyoda H, et al.— Genome-wide association study of HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *Peer J*, 2013, **1**, e66.

47. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, et al.— Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2013, **19**, 521-528.
48. Jennum P, Ibsen R, Knudsen S, et al.— Comorbidity and mortality of narcolepsy : a controlled retro- and prospective national study. *Sleep*, 2013, **36**, 835-840.
49. Poli F, Pizza F, Mignot E, Ferri R, et al.— High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, 2013, **36**, 175-181.
50. John J, Thannickal TC, McGregor R, et al.— Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol*, 2013, **10**, ahead of print.
51. Bassetti CL, Baumann CR, Dauvilliers Y, et al.— Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin. *J Sleep Res*, 2010, **19**, 620-623.
52. Grimaldi D, Calandra-Buonaura G, Provini F, et al.— Abnormal sleep-cardiovascular system interaction in narcolepsy with cataplexy : effects of hypocretin deficiency in humans. *Sleep*, 2012, **35**, 519-528.
53. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Whittom S, et al.— Autonomic response to periodic leg movements during sleep in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*, 2011, **34**, 219-223.
54. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J.— Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med*, 2010, **11**, 93-95.
55. Pataka AD, Frangulyan RR, Mackay TW, et al.— Narcolepsy and sleep-disordered breathing. *Eur J Neurol*, 2012, **19**, 696-702.
56. Han F, Mignot E, Wei YC, et al.— Ventilatory chemoresponsiveness, narcolepsy-cataplexy and human leukocyte antigen DQB1*0602 status. *Eur Respir J*, 2010, **36**, 577-583.
57. Broughton R, Mamelak M.— The treatment of narcolepsy-cataplexy with nocturnal gamma-hydroxybutyrate. *Can J Neurol Sci*, 1979, **6**, 1-6.
58. Thorpy M.— Orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2004, **4**, 155-156.
59. Robinson DM, Keating GM.— Sodium oxybate : a review of its use in the management of narcolepsy. *CNS Drugs*, 2007, **21**, 337-354.
60. Mignot EJ.— A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*, 2012, **9**, 739-752.
61. Bastuji H, Jouvet M.— Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1988, **12**, 695-700.
62. Mignot EJ.— A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*, 2012, **9**, 739-752.
63. Borgen LA, Okerholm RA, Lai A, Scharf MB.— The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol*, 2004, **44**, 253-257.
64. Knudsen S, Mikkelsen JD, Bang B, et al.— Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *Neuropediatrics*, 2010, **41**, 217-222.
65. Deflandre E, Roelants F, Cambron L, Poirrier R.— La Narcolepsie-Cataplexie. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 519-527.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr R. Poirrier, Service de Neurologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : robert.poirrier@chu.ulg.ac.be