

# LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE

E. DEFLANDRE (1), F. ROELANTS (2), L. CAMBRON (3), R. POIRRIER (4)

**RÉSUMÉ :** La narcolepsie-cataplexie est une affection neurologique, caractérisée par une désorganisation du rythme veille-sommeil. Elle doit être recherchée chez tout sujet présentant une hypersomnie diurne. Elle s'articule autour de deux symptômes principaux : la narcolepsie (accès de sommeil diurnes brusques et irrésistibles) et la cataplexie (chute brutale du tonus musculaire). Dans cet article, nous faisons une revue de la littérature, et nous développons les différents aspects cliniques et paracliniques de la maladie. Nous insistons sur les données récentes concernant les hypocretines et nous détaillons le traitement. Notre article se veut pratique et concret pour le clinicien. La narcolepsie-cataplexie est en effet sous-diagnostiquée.

Le terme de narcolepsie (du grec *narkê* : assoupissement et *lêptikos* : qui saisit) a été avancé pour la première fois en 1880, par J. Gélineau (1) pour décrire une affection caractérisée par des épisodes d'accès de sommeil diurnes, irrésistibles, de courte durée. Les crises se répètent à intervalles rapprochés pendant la journée. Dans la même publication, il a décrit des "accès de chutes" qu'il appelait "astasies" et qu'on appellera plus tard cataplexie (du grec *kata* : de haut en bas et *plêssein* : frapper). En 1934, Daniels (2) a souligné que cette affection groupait quatre symptômes : somnolence diurne, cataplexie, paralysie du sommeil et hallucination hypnagogique. Yoss et Daly en 1957 (3), puis Vogel en 1960 (4), ont appelé ces quatre symptômes la tétrade de Gélineau, mais ils ont surtout apporté un complément neurophysiologique à la définition : l'endormissement caractéristique et anormal, en sommeil paradoxal (ou sommeil REM) sur les polygraphies de sommeil de nuit. Malgré ces énoncés clairs, le diagnostic clinique reste difficile en 2002. Cependant nous connaissons des progrès récents dans sa compréhension et dans la précision diagnostique. La narcolepsie-cataplexie est une affection neurologique, caractérisée par une désorganisation du rythme veille-sommeil. Elle doit être recherchée chez tout sujet présentant une hypersomnie diurne, en particulier chez les individus jeunes.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la narcolepsie-cataplexie se situe entre 0,03 et 0,16 %. Mais on estime que

(1) Assistant, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège (Pr. M. Lamy).

(2) Assistant, (3) Licencié en Kinésithérapie, Chef de Laboratoire, (4) Professeur de Clinique, Service de Neurologie, Centre d'Etude des Troubles de l'Éveil et du Sommeil, Université de Liège, CHU Liège.

## NARCOLEPSY-CATAPLEXY

**SUMMARY :** The diagnosis of narcolepsy-cataplexy is based on three axes : 1) the medical history is strongly suggestive when diurnal sleep attacks (narcolepsy) and drop attacks (cataplexy) are reported or observed; 2) the polysomnography is mandatory and shows nocturnal and diurnal (multiple sleep latency test) REM sleep onsets; 3) HLA typing, practically helps to exclude the diagnosis when HLA DR15 - DQB1\*0602 is not present. New pathogenetic hypotheses have been proposed, mostly based the absence of hypocretin in narcoleptic cerebrospinal fluid. This neurotransmitter was previously known exclusively by its involvement in alimentary behaviours. The new therapies remain symptomatic, but they are powerful to prevent somnolence, daytime sleepiness, cataplexy and insomnia associated with this syndrome.

**KEYWORDS :** Narcolepsy - Cataplexy - REM sleep - Hypocretins

beaucoup de narcoleptiques ne sont pas diagnostiqués. De grandes variations existent entre les populations. C'est ainsi qu'elle est moins fréquente chez les Israéliens que chez les Nord-Américains (5). La plus grande prévalence est notée au Japon (6).

La narcolepsie-cataplexie apparaît le plus souvent entre 12 et 30 ans. Une étude a montré qu'elle pouvait être présente dès l'âge de 1 an (7). Dans les anamnèses, 18 % des sujets atteints déclarent qu'ils avaient déjà des troubles du sommeil avant 10 ans (Witting et coll. (7, 8)) et 6 % des patients sont diagnostiqués avant 10 ans (6).

Pour nombre de patients, il est possible d'identifier un élément déclenchant : stress psychologique, trauma crânien, infection, toxicomanie, modification de l'environnement ou des horaires, ... (9-14)

Le sex ratio de la narcolepsie-cataplexie est de 1/1 (5).

## EXPRESSION CLINIQUE

Dans son expression complète, les symptômes de cette maladie constituent une tétrade caractéristique décrite pour la première fois par Yoss et Daly en 1957 (15). Cette tétrade est constituée de la narcolepsie, de la cataplexie, des paralysies du sommeil et des hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques. Cependant, la forme complète n'est présente que chez 10 à 15 % des patients (6). D'autres symptômes moins spécifiques peuvent être présents.

### *La narcolepsie*

Elle se définit par des épisodes d'endormissements brefs et irrésistibles (10 à 15 minutes en moyenne). Des endormissements de plus de 20

minutes ne doivent cependant pas écarter le diagnostic (6).

Ils surviennent en général sur un fond de somnolence diurne excessive. Ils peuvent se produire à n'importe quel moment de la journée, quelle que soit la situation dans laquelle l'individu se trouve. Cependant, la narcolepsie est plus fréquente lors de périodes d'activités monotones. Plus rarement, une émotion (surprise, peur, ...) peut la déclencher (8, 11).

Il s'agit généralement d'un sommeil peu profond dont on sort aisément le malade en le secouant, mais il y retombe aussitôt après arrêt de l'excitation. Bien que le patient puisse s'endormir à n'importe quelle heure du jour, la durée totale de sommeil sur 24 heures n'est que peu ou pas augmentée par rapport à une population normale (10, 11). Il s'agit donc, au sens strict, plutôt d'une dérégulation des rythmes d'éveil et de sommeil que d'une augmentation du sommeil.

L'intensité de la somnolence peut varier au cours de la journée.

La narcolepsie est le symptôme inaugural chez 90 % des patients (6).

#### *La cataplexie*

Il s'agit d'une chute brutale du tonus musculaire alors que le patient est toujours conscient. On pense que cette chute du tonus musculaire est équivalente à l'atonie des phases du sommeil paradoxal (REM sleep). Elle peut-être généralisée (entraînant la chute de l'individu sans qu'il y ait perte de connaissance), ou limitée à une partie du corps (tête, mâchoire, paupière, bras, mains, ...). Deux régions du corps sont préférentiellement impliquées : les genoux ainsi que la face et la nuque. Néanmoins, tous les muscles striés peuvent être touchés (la respiration reste cependant conservée) (6).

L'attaque est brève, dépassant rarement une minute; elle est aussi subite. La fréquence peut aller de une par mois à plus de dix par jour (6).

Elle se produit généralement à la suite d'émotions (gaies ou tristes), de surprises, d'un rire, d'une colère, ... Parfois, la seule "anticipation" d'une émotion peut suffire à provoquer une attaque. Certains patients seront alors incapables de raconter une blague jusqu'au bout. Lors d'un match de football, le joueur sera incapable de tirer au but. Le patient pourra aussi être incapable de sortir rapidement d'un bus ou d'un métro. On peut rarement reproduire ce phénomène au cabinet médical, dans la mesure où il est assez difficile d'y créer un effet de surprise.

La cataplexie est présente chez 70 % des patients narcoleptiques, elle est hautement

caractéristique du syndrome de narcolepsie-cataplexie. Elle peut être le symptôme inaugural chez 5 à 8 % des patients (6). Comme second symptôme, situation de loin la plus classique, elle apparaîtra dans les six ans qui suivent la narcolepsie (16).

#### *Les hallucinations*

Il s'agit d'images, de sons, d'odeurs ou de sensations tactiles qui peuvent survenir soit à l'endormissement (hallucinations hypnagogiques), soit au réveil (hallucinations hypnopompiques). Les sensations peuvent être bizarres, effrayantes ou, au contraire, plaisantes. Beaucoup de patients ne rapportent pas spontanément ces hallucinations. Ils sont quelque peu embarrassés de les mentionner ou ils les banalisent.

Elles sont présentes chez 30 % des patients. La durée d'une hallucination est toujours inférieure à 10 minutes et sa fréquence, chez un même patient, peut varier, comme les crises de cataplexie, d'une par mois à plusieurs par jour (6).

#### *Les réveils nocturnes fréquents*

Les patients s'endorment très vite le soir, mais ils peuvent présenter par la suite des réveils chroniques, prématurés et prolongés. Dans un nombre non négligeable de cas, cela peut durer plus d'une heure. Certains patients ne consultent qu'après avoir développé des insomnies rebelles.

#### *Les paralysies du sommeil*

Les paralysies du sommeil sont assez rares. Elles ont tendance à se produire lors du réveil de l'individu et plus rarement à l'endormissement. Elles peuvent se produire aussi bien lors du sommeil nocturne que lors des accès de narcolepsie diurne. Bien que le patient entende et voie ce qui se passe autour de lui, il est incapable de parler ou de bouger (il ne peut même pas ouvrir les yeux ou bouger un doigt). Cette situation est extrêmement anxiogène et ne dure que quelques minutes (8).

Pour certains auteurs, les paralysies du sommeil sont présentes chez 25 % des narcoleptiques (6). Elles sont beaucoup plus rares dans notre expérience. De plus, elles sont peu spécifiques, et présentes dans la population non narcoleptique.

À côté de ces signes, qui font partie de la "tétrade", on reconnaît d'autres symptômes.

*Les troubles de la mémorisation* sont présents chez plus de 50 % des narcoleptiques et concernent surtout les événements récents. On les attribue à la somnolence diurne qui perturbe les

processus de stockage. Le phénomène est difficile à appréhender lors des épreuves neurophysiologiques, telles que pratiquées dans les laboratoires d'étude de la mémoire. En effet, dans ces circonstances, en général, les patients tendent à mobiliser toute leur attention (6).

*Des comportements automatiques* se produisent chez près de 40 % des patients. La durée est en général de quelques minutes. Il y a toujours une amnésie partielle ou complète (17). Si l'attention est requise, des erreurs fréquentes sont faites. Ainsi dans une conversation le patient utilisera un mot à la place d'un autre, etc.

*La dépression* s'observe chez près d'un tiers des patients narcoleptiques (18).

*L'indice de masse corporelle* (IMC ou BMI : Body Mass Index) des sujets narcoleptiques est approximativement entre 10 et 20 % plus élevé que celui d'un groupe contrôle (19, 20). Cependant, ces études n'ont pu attribuer cette différence à la narcolepsie elle-même (métabolisme basal diminué ?) plutôt qu'aux conséquences psycho-sociologiques de la maladie.

*Des dysfonctions sexuelles* sont fréquemment rencontrées (21). Le traitement par antidépresseurs tricycliques utilisé dans la narcolepsie peut en être une cause, surtout chez les hommes; mais d'autres étiologies sont possibles (6).

Les répercussions socio-professionnelles de cette maladie sont fréquentes. Elles bouleversent la vie des patients. Elles sont la conséquence directe de la symptomatologie. Elles sont inca-

pacitantes et présentes dans toutes les cultures (6). Le diagnostic est souvent posé trop tardivement, ce qui renchérit le caractère pénible de cette affection, qui se double ainsi de ce que les patients appellent un "mur d'incompréhension médicale".

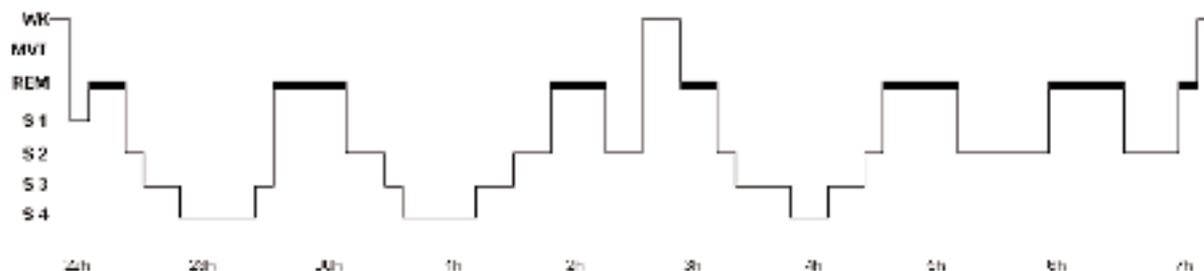
## EXPRESSION POLYGRAPHIQUE

Chez les individus normaux le sommeil nocturne commence par une phase d'émission d'ondes lentes (ondes EEG inférieures en fréquence à huit cycles/secondes). Après une période d'environ cent minutes (fig. 1) se produit une phase de sommeil "rapide". La fréquence des ondes de l'EEG qui diminuait progressivement au passage d'un sommeil lent léger à un sommeil lent profond réaccélère et surtout des mouvements oculaires rapides surviennent en rafales. L'individu est endormi, en atonie complète. C'est la raison pour laquelle on parle de sommeil paradoxal ou de sommeil REM (pour Rapid Eye Movement sleep).

Chez les sujets atteints de narcolepsie, l'endormissement commence par du sommeil paradoxal. Il surgit en tout cas dans les vingt premières minutes (22). Ceci est mis en évidence par un enregistrement polygraphique de sommeil (fig. 2). Cette anomalie de latence précoce du sommeil paradoxal est considérée comme le "marqueur biologique", voire pour certains comme le "marqueur incontournable" de la maladie (23).



Fig. 1. Hypnogramme d'un sujet normal. - WK : Wake (éveil) - MVT : Movements (réactions d'activations) - REM : Rapid Eye Movements (Sommeil paradoxal) - S1 (Stade 1) et S2 (Stade 2) : les deux stades du sommeil lent - S3 (Stade 3) et S4 (Stade 4) : les deux stades du sommeil paradoxal. On note chez ce sujet, la succession normale des différents stades et cycles au cours de la nuit de sommeil. On remarque que la première phase de sommeil paradoxal survient après plus de nonante minutes de sommeil.



Cependant, des études récentes montrent que dans la narcolepsie, l'endormissement en sommeil paradoxal n'est pas l'anomalie la plus fondamentale. Les autres phases de sommeil ont également une distribution anormale (24). On admet ainsi aujourd'hui que ce sont les rythmes ultradiens <sup>(1)</sup> qui sont perturbés. Ils se manifestent par une période accrue (supérieure à 120 minutes).

Le test ESID (Epreuves de Siestes Itératives Diurnes ou MSLT : Multiple Sleep Latency Test) consiste à mesurer à cinq reprises, pendant la journée, le temps qu'un patient prend pour s'endormir dans une pièce obscure (à 10 h, 12 h, 14 h, 16 h et 18 h). Chez un individu normal, on a une latence moyenne globale supérieure à dix minutes (avec un minima physiologique à 14 heures). Un sujet atteint de narcolepsie (ou de toute autre hypersomnie), aura une latence moyenne inférieure à 10 minutes (voire même inférieure à 5 minutes) (25). Le test sera considéré comme pathognomonique si le sujet s'endort au moins à 2 ou 3 reprises, en sommeil paradoxal.

## ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

### 1. La narcolepsie

L'étiologie de la narcolepsie reste encore discutée. La narcolepsie-cataplexie est fortement corrélée à l'haplotype <sup>(2)</sup> HLA-DR2 (et plus particulièrement à l'haplotype HLA-DR15). Celui-ci peut être détecté par sérologie. Des études plus récentes par biologie moléculaire permettent de trouver, chez 98 % des personnes atteintes, l'allèle <sup>(3)</sup> DQB1\*0602. Ce dernier, comme tout le groupe HLA, est situé sur le chromosome 6 (6). Ce test est spécifique, mais non sensible. En effet, l'haplotype HLA-DR2 est présent dans 25 % de la population.

D'autre part, seuls 20 % des jumeaux monozygotes sont concordants pour la narcolepsie.

La transmission familiale de la narcolepsie est très rare. Dans une famille comportant un individu atteint, le risque qu'un membre de la famille au premier degré soit également atteint

est cependant 10 à 40 fois plus important que ce qui est observé dans une population générale (ce qui fait passer la prévalence de 0,03 - 0,16 % à 1 - 2 %). Cette transmission familiale reste très rare dans notre expérience. Elle concernerait moins de 10 % des narcoleptiques (11, 26, 27).

Comme dans bien d'autres cas, il est maintenant acquis que la narcolepsie est due à l'interaction de plusieurs facteurs de susceptibilité et d'environnement (génétiques et non génétiques). Comme agent exogène, on cite fréquemment : des infections virales ou bactériennes, des toxines, un rythme veille-sommeil fort irrégulier, des traumatismes crâniens, ... (9-14)

Diverses races animales présentent des formes spontanées de narcolepsie (citons certains canidés : dobermans, labradors; des muridés : souris ou rats ou des équidés : chevaux). Plusieurs équipes travaillent sur la race des dobermans *pinschers* (28).

La compréhension de la physiopathologie de la narcolepsie a beaucoup évolué depuis la découverte en 1996 des hypocretines <sup>(1)</sup> (29, 30). On en distingue deux sortes : l'hypocrétine-1 et l'hypocrétine-2. Deux récepteurs à l'hypocrétine ont également été découverts (le récepteur à l'hypocrétine-1 et celui à l'hypocrétine-2). Le récepteur à l'hypocrétine-1 n'est capable que de lier l'hypocrétine-1. A l'inverse, le récepteur à l'hypocrétine-2 (Hcrtr2) est capable de lier avec la même affinité les hypocretines-1 et 2 (31). Le récepteur Hcrtr2 est un récepteur couplé à une protéine G (31, 32).

Le lien entre les hypocretines et la narcolepsie a été évoqué pour la première fois en 1999, lorsque l'équipe de Mignot (31) a établi qu'une mutation sur le récepteur à l'hypocrétine-2 (Hcrtr2) était une des causes de la narcolepsie canine.

Les hypocretines jouent un rôle dans la régulation de la sensation de faim et du métabolisme énergétique (29). L'administration dans le liquide céphalorachidien (LCR) d'hypocrétine 1 et 2 stimule l'appétit d'un individu (29, 31).

D'autres effets ont été attribués aux hypocretines, ils doivent encore être démontrés. Citons l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, l'augmentation des taux sériques de prolactines et l'augmentation de l'acidité gastrique (6).

<sup>(1)</sup> Les rythmes ultradiens sont définis par la succession normale, avec une périodicité de l'ordre de 90 à 100 minutes, du sommeil lent et du sommeil paradoxal. Cette succession va se reproduire entre trois et cinq fois pendant la nuit.

<sup>(2)</sup> Un haplotype est défini comme étant une combinaison d'allèles de deux ou plusieurs loci différents mais proche sur un même chromosome (liés) (33).

<sup>(3)</sup> Un allèle représente une ou plusieurs versions alternatives d'un même gène, situées au niveau d'un même locus.

<sup>(1)</sup> Le lecteur trouvera parfois dans la littérature le nom d'orexine. L'orexine-A est équivalente à l'hypocrétine-1 et l'orexine-B est équivalente à l'hypocrétine-2.

Les neurones émettant ces hypocretines sont localisés dans l'hypothalamus latéral et postérieur (15.000 à 80.000 neurones (55, 56)). Ils envoient leurs projections vers le faisceau thalamo-céphalique médian, le système limbique, le thalamus, l'hypothalamus, le tronc cérébral et la moelle épinière (32).

Dans les recherches sur les modèles canins, il ne semble pas y avoir de relation entre l'anomalie du système des hypocretines et le DLA (Dog Leukocyte Antigen). D'autre part, l'équipe de Mignot (36) a réalisé une transplantation de moelle osseuse entre deux dobermans DLA identiques, l'un étant malade (Hcrtr2-/-), l'autre sain (Hcrtr2+/-). Les résultats ont démontré que la narcolepsie n'était pas transmissible de cette manière.

Chez l'humain narcoleptique, on a décrit récemment des taux effondrés d'hypocrétine-1 (et chez certains d'hypocrétine-2) dans le liquide céphalo-rachidien (34, 37, 38).

Dans le modèle canin, c'est le récepteur à l'hypocrétine 2 qui est muté (39). Les travaux actuels font apparaître que chez l'homme, il s'agirait plutôt d'une perte de l'"émetteur", c'est à dire des neurones produisant de l'hypocrétine.

L'hypothèse dominante actuelle décrit la narcolepsie comme un processus auto-immun dirigé contre ces neurones à hypocretines (26).

En résumé : les interactions entre certains gènes des systèmes HLA-DR et -DQ confirment une prédisposition génétique à la forme humaine de la narcolepsie, mais d'autres loci sont sûrement impliqués (40). Des anomalies dans le système des hypocretines font certainement partie de la physiopathologie de la narcolepsie. Ces anomalies ne seraient pas provoquées par des mutations dans les gènes du système des hypocretines, mais impliquent plutôt une perte des neurones contenant de l'hypocrétine, au niveau de l'hypothalamus postérieur (26).

Ces découvertes ouvrent de nouvelles voies pour la compréhension de la narcolepsie et pour le développement de thérapies spécifiques.

## 2. La cataplexie

On interprète la cataplexie comme une manifestation de l'atonie musculaire du sommeil paradoxal (REM sleep).

Cette atonie dépend de l'activité de neurones cholinergiques dans les noyaux réticulés du pont (41). Ces neurones descendent dans la moelle épinière et inhibent les motoneurones par l'activation des interneurones inhibiteurs glycinergiques (41). Les connections entre le système limbique et les noyaux du pont expliquent pro-

bablement l'action des émotions sur le déclenchement d'une attaque de cataplexie (6).

Les récepteurs dopaminergiques D2/D3 semblent aussi jouer un rôle essentiel dans les épisodes de cataplexie (61). L'hypothèse la plus récente considère que la cataplexie est une conséquence d'un taux réduit de monoamines (surtout la dopamine) combiné à une hypersensibilité cholinergique (récepteurs muscariniques M2) (6).

Fait curieux, des stimulations magnétiques transcrâniennes répétées du faisceau pyramidal, à hauteur du tronc cérébral, provoquent des épisodes semblables à de la cataplexie chez les narcoleptiques non traités pour la cataplexie (42). Ces mêmes stimulations appliquées chez des sujets sains, ou chez des narcoleptiques efficacement traités contre la cataplexie ne provoquent aucune perturbation. Il semble donc que le déséquilibre dopamine/acétylcholine, au niveau central, induit ou facilite une réponse par sidération du faisceau pyramidal au lieu de provoquer une activation de ce dernier. Il faut donc admettre qu'on stimule aussi bien les interneurones inhibiteurs que les cellules de Betz des cortex moteurs.

## DIAGNOSTIC

Une histoire d'accès irrépessibles de sommeil, de chutes sous l'effet d'une émotion et d'hallucination hypnagogique est très suggestive. Les observations de visu d'une attaque de narcolepsie ou de cataplexie sont particulièrement précieuses, mais rares.

L'examen de confirmation est un enregistrement polygraphique de sommeil d'une nuit complète suivi d'une épreuve de siestes itératives diurnes (ESID ou MSLT). L'enregistrement de la nuit de sommeil permet de vérifier la présence d'une latence trop courte du sommeil paradoxal (inférieur à 15 minutes) (25). L'ESID contribue au diagnostic en révélant à son tour des endormissements en sommeil paradoxal (2 à 3 sur 4 à 5 siestes) et permet de mesurer la sévérité de la maladie.

Il est important de réaliser le typage HLA du patient.

Certains auteurs ont suggéré une relation entre la narcolepsie et la présence d'anomalies à la RMN du Pont de Varole. Cette hypothèse a été définitivement rejetée (43). Cependant, la réalisation d'une Tomographie Axiale Transverse (TAT) aux rayons X ou d'une Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du cerveau reste indiquée. En effet, on a décrit des formes secondaires de narcolepsie. Elles s'observent dans des

TABLEAU I. (13)

- A. Plaintes de fatigue excessive ou de faiblesse musculaire soudaine.
- B. Episodes de sommeil diurne récurrents depuis au moins 3 mois et de fréquence quasi hebdomadaire.
- C. Cataplexie.
- D. Associations des caractéristiques : paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques, comportement automatique, épisodes majeurs de perturbation du sommeil nocturne.
- E. Découvertes polygraphiques : latence d'endormissement < 10 minutes, latence de sommeil paradoxal < 20 minutes, Découvertes au test ESID (MSLT) : latence moyenne d'endormissement < 5 minutes, 2 endormissements ou plus en sommeil paradoxal
- F. Test positif pour HLA-DR2 et HLA-DQB1\*0602
- G. La cause primaire des symptômes n'est pas médicale, psychiatrique.
- H. D'autres pathologies du sommeil peuvent être présentes, mais ne sont pas la cause primaire des symptômes (par exemple : mouvements périodiques des membres ou syndrome d'apnées centrales du sommeil).

lésions expansives du plancher du 3<sup>ème</sup> ventricule, depuis l'hypophyse (forme la plus fréquente) jusqu'à l'embouchure de l'aqueduc de Sylvius (44). Un scanner, ou une RMN, permettra d'éliminer une lésion cérébrale. Vu l'hétérogénéité des présentations cliniques, et le côté "fonctionnel" des examens paracliniques, on ne peut pas toujours affirmer avec certitude la présence de la narcolepsie. Toutefois, le diagnostic est considéré comme certain lorsque le patient présente des accès de narcolepsie et de cataplexie (6). Le tableau I fournit une ligne de conduite pour le diagnostic. Son utilisation est surtout utile chez les patients ne présentant pas de cataplexie. Par cette démarche, on reconnaît comme narcoleptiques, les sujets qui présenteront au minimum les critères B+C ou A+D+E+G : (13)

## EVOLUTION

La maladie commence en général par de l'hypermnie diurne. Des manifestations de cataplexies peuvent suivre avec une latence très variable, qui peut aller jusqu'à six ans (16). Cette symptomatologie peut s'atténuer; elle peut rester stable, voire s'aggraver au fil des années, mais la maladie ne disparaît pas. D'une année à l'autre, la fréquence des accès de sommeil varie de quelques-uns dans la vie à plusieurs accès par jour (11). A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif. Par contre, les accès de cataplexie sont susceptibles de disparaître spontanément ou à la suite du traitement.

Cette maladie affecte la qualité de la vie. Elle peut gêner la progression intellectuelle de l'individu : sa scolarité, puis son intégration socio-professionnelle. Les possibilités d'accidents du travail ou de la route sont évidentes. En Belgique, l'annexe 6 de l'Arrêté Royal du 23 mars 1998 fixe les nouveaux critères médicaux relatifs au permis de conduire. L'article 46, § 1 sti-

pule que le médecin constatant que son patient ne répond plus aux normes médicales est tenu d'informer ce dernier de l'obligation de rendre son permis de conduire aux autorités. De plus, l'Ordre des Médecins recommande : "Si le médecin estime, en conscience, le malade susceptible de provoquer des accidents, cet état de nécessité l'autorise à prévenir le Procureur du Roi" (45).

D'autres aspects de la vie du patient peuvent être concernés. La littérature rapporte : une tendance dépressive, une diminution de la libido, une impuissance (6). Loin d'être une exception, une irritabilité, voire une agressivité excessive s'observe. Elle s'exerce vis-à-vis de l'entourage professionnel ou familial. Le sentiment d'impuissance face à la maladie et l'impression de ne pas être compris sont très présents chez les patients.

Rappelons que la maladie peut aussi évoluer vers des insomnies rebelles.

En dehors des risques liés aux accidents du travail et de circulation, un sujet narcoleptique a une espérance de vie identique à celle d'un sujet normal (6).

## TRAITEMENT

Le traitement est symptomatique. Nous disposons de plusieurs moyens pour améliorer la qualité de vie des patients narcoleptiques. Nous pouvons agir à plusieurs niveaux :

### 1. Moyens thérapeutiques pour combattre la somnolence diurne excessive

On encourage les patients à avoir un style de vie très régulier. On recommande des heures de coucher et de lever constantes.

Des siestes diurnes, même de courtes durées (10 à 20 minutes), améliorent la somnolence diurne excessive (11, 46) et préviennent les accès de sommeil erratiques.

Le traitement médicamenteux de la somnolence diurne excessive s'appuie sur les stimulants du système nerveux central :

- la pémoline (Stimul<sup>®</sup>) à des doses de 10, 20 ou 30 mg/jour. Cette substance est un stimulant dont l'intensité des effets se situe entre ceux de l'amphétamine et de la caféine; elle n'influence que peu les centres neurovégétatifs (47). Cet agent dopaminomimétique augmenterait de façon importante le turnover de la dopamine. Une étude suggère qu'elle n'aurait pas d'effet sur le turnover de la norépinéphrine (à l'opposé des autres dérivés amphétaminiques) mais agirait en stimulant la sécrétion de dopamine (48)

ou en inhibant le recaptage de cette dernière (49, 50) au niveau du système nerveux central.

- le méthylphénidate (Rilatine<sup>®</sup>, dérivé amphétaminique à des doses de 10 à 60 mg/j).

Le recours aux amphétamines implique des inconvénients reconnus :

1. Ces substances ont la potentialité d'induire une dépendance et/ou une accoutumance chez le patient. On estime en général que ce risque est faible chez les narcoleptiques. Quoi qu'il en soit, il appartient au médecin de surveiller ce risque. Il peut suggérer des périodes de "sevrage".

2. A l'opposé, des patients craignent ces médicaments. Une étude (51) a démontré que seuls 39,4 % des patients traités par méthylphénidate ou dextroamphétamine prenaient bien la dose prescrite par le médecin. Les 60,6 % restants prenaient une dose inférieure.

3. Les dérivés amphétaminiques ont quatre effets secondaires importants (augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, du débit sanguin cortical et modification psychique). Lorsque l'action de ces médicaments s'arrête, le patient ressent une sensation d'abattement et de fatigue intense particulièrement désagréable. Il arrive que cette sensation soit augmentée par une hypoglycémie, conséquence des effets anorexigènes et de l'augmentation du métabolisme basal (11, 52, 53).

4. Un problème particulier des patients traités de longue date par amphétamines est celui des anesthésies générales. En effet, ces patients représentent des cas dont la stabilité cardio-vasculaire peut être compromise. Plusieurs observations cliniques décrivent des anesthésies sans trouble particulier. Il semble cependant prudent de préférer les anesthésies périphériques lorsqu'elles sont possibles dans de tels cas (54, 55).

- le modafinil est une nouvelle molécule disponible en Belgique sous le nom de Provigil<sup>®</sup>. Il a été initialement présenté comme alpha-1-agoniste au niveau cérébral. Cette hypothèse a été, par la suite, remise en cause (6). Le mécanisme d'action de ce médicament n'est pas encore clairement élucidé. Il ne présente pas les effets systémiques (principalement cardiovasculaires des amphétamines) et n'induit pas non plus de dépendance (52, 53, 56, 57). La compliance est meilleure que pour les dérivés amphétaminiques (51). Sa posologie dans la narcolepsie est de 200 à 400 mg/jour. Son coût est malheureusement assez élevé et le praticien devra faire attention aux interactions médicamenteuses (notamment avec les contraceptifs oraux) (46).

## 2. La cataplexie

La cataplexie est sensible aux antidépresseurs tricycliques (28). Ces substances inhibent le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine. Par ce mécanisme, elles réduisent les phases REM diurnes (6). On donne en général de la clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>) à des doses de 25 à 50 mg (58). Les antidépresseurs tricycliques ne peuvent être interrompus brutalement pour éviter une sévère aggravation de la cataplexie (41).

La nouvelle génération d'antidépresseurs possède un effet similaire sinon plus puissant sur la cataplexie sans présenter les effets secondaires des tricycliques. La fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>) à des doses de 20 à 40 mg est la mieux étudiée dans cette indication (59).

Pour notre part, et comme dans quelques observations préliminaires, nous avons remarqué l'intérêt d'associer de la réboxétine (Edronax<sup>®</sup>) à du modafinil. Nous commençons par donner deux fois un quart de comprimé à 4 mg par jour (matin et midi). Après trois semaines, nous passons à deux fois un demi comprimé. Nous continuons cette posologie pendant 4 semaines, puis nous adaptions individuellement la dose finale. Cela permet de réduire les doses de modafinil et d'agir sur la vigilance et la cataplexie (60).

Des expériences récentes ont démontré l'intérêt d'antagonistes dopaminergiques D2/D3 (tels que le sulpiride : Dogmatil<sup>®</sup>, Sulpiphar<sup>®</sup>, Sulpiride<sup>®</sup>). Leur intérêt est de bloquer les récepteurs D2/D3, spécialement impliqués dans la genèse de la cataplexie. Ils ont très peu d'effet sur la régulation des phases de sommeil paradoxal (6, 61).

En général l'amélioration de la cataplexie est associée avec une réduction des hallucinations hypnagogiques et des paralysies du sommeil (6).

## 3. Réveils fréquents et insomnie

Des bénéfices à court terme ont été rapportés avec les benzodiazépines (63), citons le Rivotril<sup>®</sup> (clonazépam) à des doses de 2 mg au coucher (64).

Le gamma-hydroxybutyrate (GHB) est un neurotransmetteur qui agit comme hypnotique. Il est donné oralement à deux reprises pendant la nuit à des doses de 30 mg/kg chacune. On a décrit une amélioration des réveils fréquents et des insomnies lors du traitement par GHB (65). Il présente les mêmes avantages que les antidépresseurs tricycliques sans les inconvénients. Il a donc aussi une action sur la cataplexie. En augmentant le sommeil nocturne, il améliore égale-

ment la vigilance diurne (62). En pratique, ce médicament n'est pas disponible en Belgique en dehors des pharmacies hospitalières. Le peu d'informations sur ses effets à long terme limite aussi son utilisation (62, 65).

4. *Un soutien psychologique* est particulièrement important chez ces sujets, y compris par le médecin traitant. En France, se développent des aides sociales spécifiquement adaptées pour ces patients.

#### 5. Perspectives futures

A l'heure actuelle, un traitement curatif de la narcolepsie n'est pas possible. Les neurones producteurs d'hypocrétines semblent être totalement détruits. Un espoir réside dans le développement d'agoniste sélectif des hypocretines. Ces derniers pourraient être administrés pour compenser les déficiences (6).

Certaines équipes de recherche élaborent déjà la possibilité de transplanter des cellules produisant de l'hypocrétine (6).

#### RÉFÉRENCES

- Gélineau JB.— De la narcolepsie. *Gaz Hôp (Paris)*, 1880, **53**, 626-8
- Daniels LE.— Narcolepsy. *Medicine*, 1934, **13**, 1-122
- Yoss RE, Daly DD.— Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1957, **32**, 320-8.
- Vogel G.— Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry*, 1960, **3**, 421-8
- The International Classification of Sleep Disorders. — *Diagnostic and Coding Manual*. Allen Press Inc., Lawrence, Kansas, 1990.
- Overeem S, Mignot E, van Dijk JG, Lammers GJ.— Narcolepsy : Clinical Features, New Pathophysiologic Insights, and Future Perspectives. *J Clin Neurophysiol*, 2001, **18**, 78-105.
- Sharp SJ, D'Cruz OF.— Narcolepsy in a 12-month-old-boy. *J Child Neurol*, 2001, **16**, 145-6.
- Perelman R.— *Pédiatrie pratique. Tome 1. Troubles du sommeil*. 2<sup>ème</sup> édition. Maloine, Paris, 1990, 698-702.
- Hausser-Hauw C.— *Troubles du sommeil : hypersomnie et insomnie*. Encyclopédie pratique de la médecine 1-0730, Elsevier, Paris
- Billiard M.— *Troubles du sommeil et de l'éveil*. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Neurologie, 17025 B10, 9-1988.
- Aldrich MS.— The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology*, 1996, **46**, 393-401
- Roth T, Roehrs TA— Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. *Clin Ther*, 1996, **18**, 562-76, discussion 561
- International classification of sleep disorders.— *Diagnostic and coding manual, revised*. American Sleep Disorders Association, Rochester, MN 1997.
- Guilleminault C, Faull KF, Miles L, et al. — Post-traumatic excessive daytime sleepiness : a review of 20 patients. *Neurology*, 1983, **33**, 1584-1589
- Yoss RE, Daly DD.— Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1957, **32**, 320-8.
- Passouant P, Billiard M.— The evolution of narcolepsy with age, in *Narcolepsy*, Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, Ed. Spectrum, New York, 1976, 179-196.
- Guilleminault C, Billiard M, Montplaisir J, Dement WC.— Altered states of consciousness in disorders of daytime sleepiness. *J Neurol Sci*, 1975, **26**, 377-93.
- Broughton R, Ghanem Q, Hishikawa Y, et al.— Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared with matched control subjects. *Can J Neurol Sci*, 1981, **8**, 229-304.
- Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmächer T.— Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet*, 2000, **355**, 1274-1275
- Lammers GJ, Pijl H, Iestra J, et al.— Spontaneous food choice in narcolepsy. *Sleep*, 1996, **19**, 75-76
- Broughton WA, Broughton RJ.— Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep*, 1994, **17**, S45-9
- Broughton R, Dunham W, Newman J, et al.— Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-catalepsy compared with matched control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, **70**, 473-81.
- Bassetti C, Aldrich MS.— Idiopathic hypersomnia. A series of 42 patients. *Brain*, 1997, **120**, 1423-1435.
- Nishino S, Niehl J, Hong J, et al.— Is narcolepsy a REM sleep disorder? Analysis of sleep abnormalities in narcoleptic Dobermans. *Neurosc Res*, 2000, **38**, 437-46.
- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, et al.— Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT) : a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 1986, **4**, 519-524
- Mignot E, Thorsby E.— Narcolepsy and the HLA System. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 692.
- Kroenke K.— Fatigue, in *Current Diagnosis 9*. Conn Borer Snyder, Bethesda, Maryland, 1997
- Lamberg, Lynne.— Narcolepsy Researchers Barking Up the Right Tree. *JAMA*, 1996, **276**, 765-766
- Sakurai T, Amemiya A, Ischii M, et al.— Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, **92**, 573-85
- Gautvik KM, de Lecea L, Gautvik VT, et al.— Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**, 8733-8.
- 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.
- Takahashi JS.— Narcolepsy Genes Wake Up the Sleep Field. *Science*, 1999, **285**, 2076-2077
- Passarge E.— *Atlas de poche de génétique*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1995.

34. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al.— A mutation in a case of early onset and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 2000, **6**, 991-7.
35. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al.— Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 2000, **27**, 469-74
36. Wagner JL, Storb R, Storer B, Mignot E.— DLA-DQB1 alleles and bone marrow transplantation experiments in narcoleptic dogs. *Tissue Antigens*, 2000, **56**, 223-31.
37. Krahn LE, Black JL, Silber MH.— Narcolepsy : new understanding of irresistible sleep. *Mayo Clinic Proc*, 2001, **76**, 185-194.
38. Nishimo S, Ripley B, Overeem S, et al.— Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol*, 2001, **50**, 381-8.
39. Taheri S, Ward H, Ghatei M, Bloom S.— Role of orexins in sleep and arousal mechanisms. *Lancet*, 2000, **355**, 847.
40. 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**, 686-99.
41. Hishikawa Y, Shimizu T.— Physiology of REM sleep, cataplexy, and sleep paralysis. *Adv Neurol*, 1995, **67**, 245-71
42. Hungs M, Mottaghy FM, Sparing R, et al.— RTMS induces brief events of muscle atonia in patients with narcolepsy. *Sleep*, 2000, **23**, 1099-104.
43. Bassetti C, Aldrich MS, Quint DJ.— MRI Findings in Narcolepsy. *Sleep*, 1997, **20**, 630-631.
44. Malik S, Boeve BF, Krahn LE, Silber MH.— Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology*, 2001, **57**, 539-541
45. Ordre des Médecins.— Bulletin du Conseil National, mars 1991, n°51, p. 42; juin 1992, n°56, p. 38.
46. Silber MH.— Sleep disorders. *Neurol Clin*, 2001, **19**, 173-186.
47. Compendium 2001. Association Générale de l'Industrie du Médicament.
48. Everett GM.— A unique dopaminemimetic : Pemoline. *Pharmacologist*, 1975, **17**, N° 2, citation 288, page 227.
49. Homsy J, Walsh D, Nelson KA.— Psychostimulants in supportive care. *Support Care Cancer*, 2000, **8**, 385-397.
50. Chiarello RJ, Cole JO.— The use of psychostimulants in general psychiatry. A reconsideration. *Arch Gen Psychiatry*, 1987, **44**, 286-295.
51. Ann E, Rogers, et al.— Compliance with stimulant medications in patients with narcolepsy. *Sleep*, 1997, **20**, 28-33.
52. Besser A, Chetrit M, Carlander B, Billiard M.— Use of modafinil in the treatment of narcolepsy : a long term follow-up study. *Neurophysiol Clin*, 1996, **26**, 60-66
53. Broughton RJ, Flemming JA, George CF, et al.— Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*, 1997, **49**, 444-451
54. Fischer SP, Healzer JM, Brook MW, Brock-Utne JG.— General anesthesia in a patient on long-term amphetamine therapy : is there cause for concern ? *Anesth Analg*, 2000, **91**, 758-9.
55. Mesa A, Diaz A, Frosth M.— Narcolepsy and anesthesia. *Am Soc Anesthesiol*, 2000, **92**, 1194.
56. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neurol*, 1998, **43**, 88-97
57. Fry JM.— Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, 1998, **50** (Suppl 1), S43-S48.
58. Parkes JD, Schachter M.— Clomipramine and clonazepam in cataplexy. *Lancet*, 1979, **II**, 1085-6
59. Frey J, Darbonne C.— Fluoxetine suppresses human cataplexy : a pilot study. *Neurology*, 1994, **44**, 707-9.
60. Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, et al.— Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy : a pilot study. *Sleep*, 2001, **24**, 282-5.
61. Okura M, Riehl J, Mignot E, Nishino S.— Sulpiride, a D2/D3 blocker, reduces cataplexy but not REM sleep in canine narcolepsy. *Neuropsychopharmacology*, 2000, **23**, 528-38.
62. Broughton R, Mamelak M.— Effects of nocturnal gamma-hydroxybutyrate on sleep/waking patterns in narcolepsy-cataplexy. *Can J Neurol Sci*, 1980, **7**, 23-31
63. Thorpy MJ, Snyder M, Aloe FS, et al.— Short-term triazolam use improves nocturnal sleep of narcoleptics. *Sleep*, 1992, **15**, 212-6.
64. Silber MH.— Sleep disorders. *Neurol Clin*, 2001, **1**, 173-186.
65. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, et al.— Gamma-hydroxybutyrate and narcolepsy : a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*, 1993, **16**, 216-20

Les demandes de tirés à part sont à adresser à M. E. Deflandre, Chaussée de Tongres, 19, 4000 Liège