

Mise à jour

Narcolepsie: une maladie hypothalamique chronique

La recherche sur la narcolepsie a fait d'énormes progrès au cours des 10 dernières années. Le présent article fournit une mise à jour concernant les manifestations, l'étiopathogénie ainsi que le diagnostic (différentiel) et le traitement de la narcolepsie.

Livia G. Fregolente^{a,b*}, médecin diplômée; Dr méd. Elena S. Wenz^{a,b*}; Dr méd. Dr sc. nat. Marie-Angela Wulf^a; Dr phil. Jan D. Warncke^a; Dr phil. Julia van der Meer^a; PD Markus H. Schmidt^a, MD PhD; Prof. Dr méd. Claudio L. A. Bassetti^a

^a Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Graduate School for Health Sciences, Universität Bern, Bern

* Co-premières auteures

Introduction

La narcolepsie est une maladie hypothalamique généralement chronique du groupe des hypersomnies centrales. Les deux sous-formes de narcolepsie sont caractérisées par une somnolence diurne prononcée, la narcolepsie de type 1 (NT1) présente en plus, contrairement à la narcolepsie de type 2 (NT2), des cataplexies et une déficience en hormone peptidique hypocretine dans le liquide cébrospinal (LCS) [1].

Épidémiologie

En Europe et en Amérique du Nord, la maladie touche 200–500 personnes pour 1 million d'habitants. Transposé à la Suisse, cela représenterait 1600–4000 cas, en l'absence de données officielles. L'âge d'apparition de la maladie présente deux valeurs de pointe, à 15 et 35 ans, ainsi qu'une répartition plutôt équilibrée entre les sexes [2]. Dans 10–15% des cas, le début se situe avant la 10^e année de vie, mais il arrive parfois que la maladie se déclare après 50 ans [3].

Les symptômes de la narcolepsie peuvent venir empiéter sur les domaines importants de la vie (p. ex. école, activité professionnelle, aptitude à la conduite) et sont accompagnés d'une nette restriction de la qualité de vie [4] – l'établissement rapide du diagnostic est donc essentiel. Malheureusement, le diagnostic est actuellement retardé de 5–15 ans en Europe [5, 6].

Étiopathogénie

Il est supposé que, dans le cas de la NT1, la rencontre entre prédisposition génétique, facteurs environnementaux et événements déclencheurs (p. ex. infections, vaccinations) entraîne une destruction immunitaire sélective des neurones sécrétant l'hypocretine au niveau de

l'hypothalamus latéral [7] (fig. 1). Des résultats plus récents, jusqu'à présent non publiés, indiquent qu'un dysfonctionnement des neurones sécrétant l'hypocretine (p. ex. «epigenetic silencing») peut aussi entraîner une narcolepsie. En 2018, notre groupe a pu, pour la première fois, mettre en évidence des cellules immunitaires auto-réactives positives pour le cluster de différenciation 4 (CD4⁺) et CD8⁺ dirigées contre les neurones à hypocretine dans le sang et le LCS de patientes et patients atteints de narcolepsie [7].

L'hypocretine est produite dans l'hypothalamus latéral et joue un rôle dans la régulation de la vigilance et du sommeil paradoxal (REM), mais aussi des fonctions motrices, autonomes et psychiques. Une déficience en hypocretine entraîne un dysfonctionnement du lobe frontal, du système limbique, du diencephale et du tronc cérébral. La question de savoir si la narcolepsie s'accompagne d'une hausse ou d'une baisse d'autres neurones (p. ex. neurones à histamine, neurones à corticolibérine) reste controversée [8, 9].

Des données autoptiques limitées et des observations de suivi clinique de personnes ayant d'abord développé une NT2, puis une NT1, indiquent que la NT2 est une forme plus modérée de narcolepsie présentant une déficience en hypocretine seulement discrète [10].

Du point de vue génétique, la narcolepsie est fortement associée aux antigènes des leucocytes humains (HLA) de classe II, en particulier HLA-DQB1*06:02. Cet allèle est mis en évidence chez 86–98% des individus atteints de NT1 et 40–50% de ceux atteints de NT2, mais aussi chez 5–38% des personnes de la population générale. Parmi tous les porteurs de l'allèle, 1 sur 1000 développe une narcolepsie [11].

D'autres facteurs génétiques prédisposants (HLA de classe I) et protecteurs, tous associés au contrôle de la réponse immunitaire, ont été décrits au cours des dernières années [11].

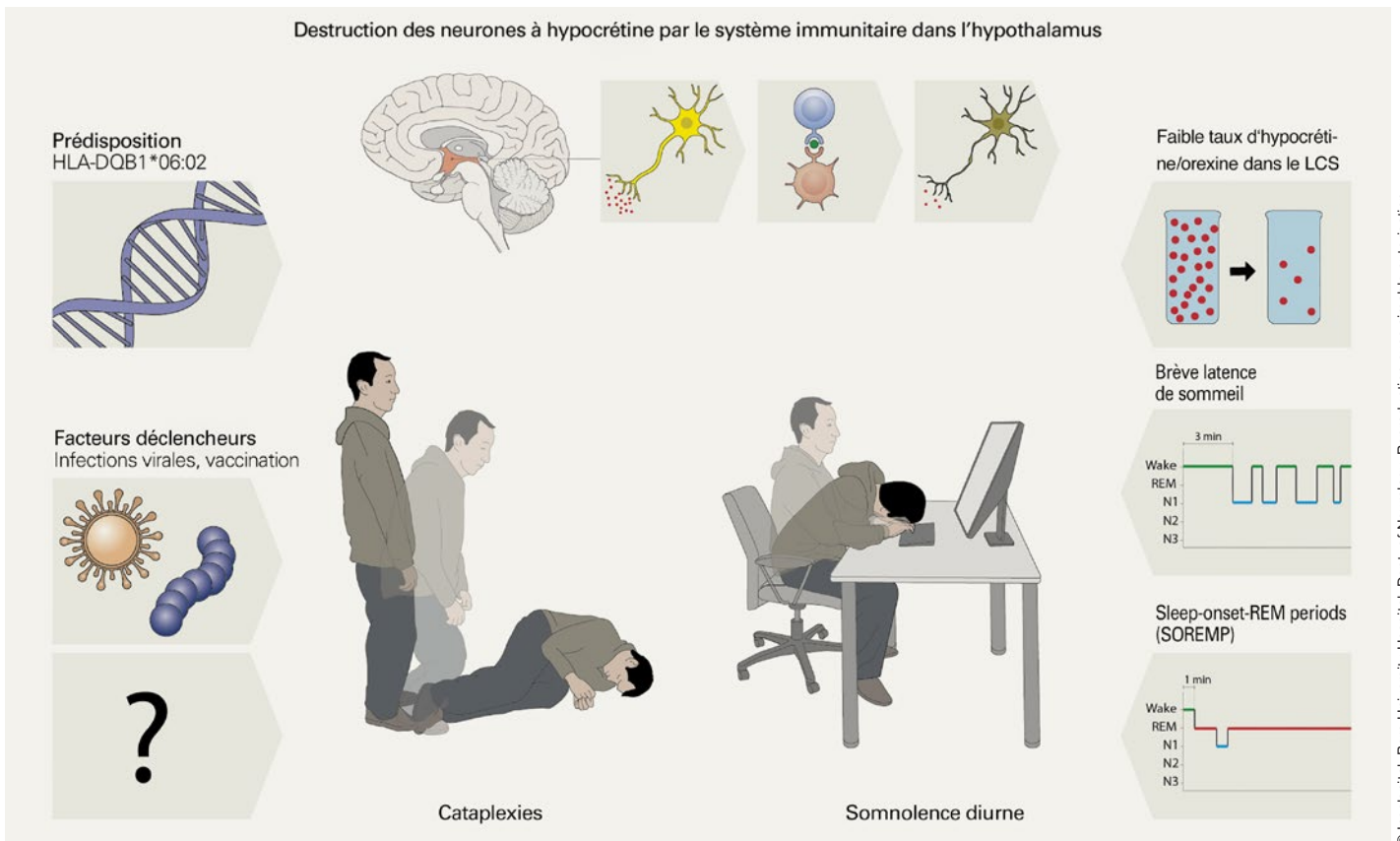
Manifestations cliniques

La somnolence diurne excessive est généralement le symptôme initial et principal de la maladie et décrit la tendance à l'endormissement rapide, surtout dans les situations passives monotones, mais aussi actives. Les épisodes de sommeil de la narcolepsie sont en principe de courte durée (<20 minutes) et reposants, et ils peuvent être associés à des expériences proches du rêve. La durée totale de sommeil sur 24 heures est généralement normale [1].

Les cataplexies sont des épisodes soudains et brefs (quelques secondes) présentant une perte bilatérale de la force ou du tonus musculaire en état de conscience maintenu. Elles sont principalement déclenchées par des émotions positives (p. ex. le rire) et sont extrêmement spécifiques à la NT1 [12].

Les symptômes secondaires incluent hallucinations et paralysies du sommeil à l'endormissement ou au réveil dans près de 50% des cas ainsi qu'un sommeil nocturne perturbé. L'apnée du sommeil, le syndrome des jambes sans repos (SJSR) / mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (MPJS), les cauchemars et les troubles du comportement en sommeil paradoxal (atonie musculaire absente ou insuffisante en sommeil paradoxal, pouvant entraîner l'extériorisation des rêves) sont également observés.

La narcolepsie n'est pas seulement une maladie veille-sommeil, des troubles endocriniens (obésité, puberté précoce) et autonomes peuvent aussi survenir.



© Inselspital, Bern University Hospital, Dept. of Neurology. Reproduction avec aimable autorisation.

Figure 1: Symptômes et physiopathologie de la narcolepsie de type 1. Une prédisposition génétique et d'autres facteurs d'influence – facteurs environnementaux connus (p. ex. infections) et inconnus – entraînent une destruction des neurones à hypocrotine par le système immunitaire dans l'hypothalamus latéral. Il survient une somnolence diurne excessive, des cataplexies et une baisse du taux d'hypocrotine (≤ 110 pg/ml) dans le liquide cébrospinal (LCS). Le test itératif de la latence d'endormissement (TILE) indique une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes et au moins deux «sleep onset rapid eye movement periods» (SOREMP).

Concernant la cognition, le contrôle exécutif sur l'attention et la vigilance décline au cours du temps. Nul ne sait si cela est secondairement dû à la baisse de vigilance ou l'expression primaire du dysfonctionnement hypothalamique [13].

Les troubles affectifs sont des comorbidités fréquentes. Près de 25% des personnes atteintes de NT1 souffrent d'une dépression [14]. Derrière cela se cache probablement un trouble primaire du traitement des sentiments négatifs dû à une activation réduite de l'amygdale [15] ou à une autre genèse liée à la maladie chronique.

La narcolepsie est associée à une baisse de la qualité de vie et un risque accru d'accidents de la route et de blessures. De mauvaises performances scolaires, des problèmes professionnels, une estime de soi réduite et des problèmes relationnels plus fréquents sont décrits [16].

Les symptômes variés (moteurs, psychiatriques, émotionnels, cognitifs, métaboliques, autonomes) sont généralement moins prononcés en cas de NT2 [1].

Diagnostic et diagnostic différentiel

L'établissement du diagnostic de la narcolepsie s'effectue d'abord sur le plan clinique au vu de critères définis («International Classification of Sleep Disorders – Third Edition» [ICSD-3],

tab. 1) [17], une anamnèse claire de cataplexie étant généralement présente en cas de NT1.

Les instruments de dépistage recommandés sont la «Epworth Sleepiness Scale» (ESS) et «l'échelle de narcolepsie suisse» (SNS) [18, 19]. L'ESS indique la tendance subjective à l'endormissement dans différentes situations. Une somnolence diurne pathologique est présente au-delà de 10/24 points; les personnes atteintes de NT1 et NT2 atteignent en moyenne 17 ± 3 points [20]. Plus spécifique, la SNS comporte cinq questions et a reconnu une NT1 avec une sensibilité et une spécificité d'environ 90% dans trois études indépendantes [19].

La structure du sommeil et les éventuelles comorbidités (p. ex. trouble respiratoire du sommeil, trouble du comportement en sommeil paradoxal) sont déterminées au moyen de la polysomnographie (PSG). Lors du test itératif de la latence d'endormissement (TILE), les sujets examinés ont la possibilité de s'endormir au cours de quatre à cinq cycles répartis sur la journée. La latence moyenne d'endormissement et la durée jusqu'à la survenue du sommeil paradoxal entrent dans les critères diagnostiques (tab. 1). Les personnes narcoleptiques présentent des «sleep-onset-REM periods» (SOREMP, survenue du sommeil paradoxal en ≤ 15 minutes après en-

dormissement) à la PSG (jusqu'à 50% des personnes atteintes de NT1 [1, 21]) ou lors du TILE.

Pour identifier une NT2, d'autres causes à l'origine des symptômes des patientes et patients doivent être exclues (tab. 1). Nous considérons donc l'actimétrie comme indispensable. Celle-ci aide notamment à reconnaître un éventuel manque de sommeil et des déficits de l'hygiène du sommeil et à émettre les recommandations correspondantes.

Bien que ne faisant pas partie des critères diagnostiques, un test de maintien de l'éveil (TME) peut être réalisé pour contrôler la fonction de maintien de l'éveil et mieux évaluer l'aptitude à la conduite. Les sujets examinés doivent alors rester éveillés le plus longtemps possible au cours de quatre cycles de 40 minutes chacun, qui se déroulent en journée et dans la pénombre.

Le diagnostic doit en outre inclure une mesure du taux d'hypocrotine dans le LCS. Cela surtout en présence d'anamnèse incertaine de cataplexie, en cas de suspicion d'une forme secondaire ou familiale de la maladie ou lorsque les tests veille-sommeil ne peuvent pas être réalisés ou évalués de manière fiable (p. ex. chez les jeunes enfants ou les personnes sous médication psychotrope ne pouvant pas être interrom-

Tableau 1: Critères diagnostiques de la narcolepsie de type 1 et type 2 selon la 3^e édition de la «International Classification of Sleep Disorders» (ICSD-3) [17]

Narcolepsie de type 1	Somnolence diurne excessive ≥ 3 mois et un autre critère	Cataplexies + TILE pathologique* (latence d'endormissement ≤ 8 min et ≥ 2 SOREMP**) ou Hypocrétine ≤ 110 pg/ml
Narcolepsie de type 2	Somnolence diurne excessive ≥ 3 mois et deux autres critères + exclusion de diagnostics différentiels***	TILE pathologique* (latence d'endormissement ≤ 8 min et ≤ 2 SOREMP**) et Pas de cataplexie, hypocrétine (si mesurée) > 110 pg/ml

* TILE: test itératif de la latence d'endormissement

** SOREMP: survenue du sommeil paradoxal (en ≤ 15 min après endormissement). Au lieu d'une SOREMP lors du TILE, une SOREMP peut être évaluée à la polysomnographie (PSG).

*** Les autres causes des symptômes (p. ex. privation chronique de sommeil, apnée du sommeil, troubles du rythme circadien et médicaments / drogues) doivent être exclues.

Tableau 2: Diagnostics différentiels en cas de somnolence diurne et cataplexies

Somnolence diurne	Trouble respiratoire du sommeil
	Troubles du rythme circadien
	Travail posté
	Privation chronique de sommeil
	Médicaments
	Autres hypersomnies centrales (p. ex. hypersomnie idiopathique)
	Maladies neurologiques
Cataplexies	Maladies psychiatriques
	Psychologiques, «weak with laughter»
	Syncope
	Crises d'épilepsie akinétique
	Maladies neuromusculaires
	Symptômes fonctionnels («pseudo-cataplexies»)
	Syndromes héréditaires (p. ex. syndrome de Prader-Willi, maladie de Niemann-Pick de type C, maladie de Norrie)

pue). Une baisse du taux d'hypocrétine est mise en évidence dans le LSC chez 95% des individus atteints de NT1 (≤ 110 pg/ml ou $\frac{1}{2}$ de la valeur normale) [22]. L'allèle HLA-DQB1*06:02 peut être déterminé en complément.

En cas de narcolepsie primaire, l'imagerie ne montre aucune modification cérébrale structurale, mais peut néanmoins être utilisée pour exclure des causes secondaires ou des comorbidités (p. ex. neurosarcoïdose, sclérose en plaques).

Pour le diagnostic différentiel en présence de somnolence diurne excessive et de cataplexies, nous vous renvoyons au tableau 2. En particulier chez les enfants, les symptômes sont souvent atypiques. Ainsi, la somnolence excessive peut aussi s'exprimer sous forme d'agitation motrice et mener au diagnostic erroné d'un trouble de déficit de l'attention [23]. Lorsque la distinction entre

les cataplexies et d'autres causes à l'origine d'épisodes bilatéraux avec perte de tonus musculaire est difficile, la réponse aux médicaments anticataplexiques peut être considérée comme critère [17]. Il convient d'envisager des causes alternatives (p. ex. syncope ou crises d'épilepsie akinétique), particulièrement en cas de faiblesse musculaire asymétrique, de perte de conscience, d'une durée prolongée des crises, de déclencheurs atypiques ou de maintien des réflexes proprioceptifs pendant les crises [24].

En l'absence de cataplexies (NT2), la distinction entre la narcolepsie et d'autres hypersomnies centrales (p. ex. hypersomnie idiopathique, privation chronique de sommeil) peut être difficile [25].

Le TILE présente une sensibilité et une spécificité de seulement environ 70% [26]. Une

latence de sommeil réduite et des SOREMP peuvent aussi survenir dans le cadre d'autres maladies neurologiques, en cas de dépression et de manque de sommeil [17].

Traitement et gestion de la narcolepsie

Au premier plan se trouvent le conseil et les traitements non pharmacologiques. Cela inclut des siestes planifiées régulières, l'activité sportive ainsi qu'une bonne hygiène du sommeil et un quotidien structuré. Un accompagnement psychologique, une consultation nutritionnelle ou un conseil social peuvent en outre être utiles selon les comorbidités et besoins individuels. L'échange avec d'autres personnes concernées (p. ex. dans le cadre d'une organisation de patients telle que la «Société Suisse de Narcolepsie» [SSNa]) peut apporter une aide et doit être activement proposé par les professionnels de santé traitants.

Le traitement pharmacologique actuel de la narcolepsie est purement symptomatique et vise l'amélioration de la vigilance, des cataplexies et des troubles du sommeil nocturne. En 2021 a été publiée une nouvelle directive européenne relative au traitement de la narcolepsie, qui contient pour la première fois des recommandations concernant le traitement des enfants [27]. Les recommandations sont résumées au tableau 3.

Le choix des médicaments doit tenir compte du profil d'effets indésirables et des éventuelles comorbidités. Le modafinil, médicament de premier choix dans l'espace européen et américain, est soumis à une limitation en Suisse (liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique, publication du 1.3.2023) et n'est souvent remboursé par les caisses d'assurance-maladie qu'en cas de non-réponse, d'intolérance au méthylphénidate ou de facteurs de risque cardiovasculaire. Les stimulants peuvent entraîner des troubles du sommeil, surtout en cas de dose élevée et de prise tardive. Le modafinil et le pitolisant peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux, ce dont les patientes doivent être informées. Aucune des préparations n'est autorisée durant la grossesse. Loxycate de sodium peut renforcer une apnée du sommeil existante. Lorsque le traitement de longue durée de la cataplexie est interrompu subitement, un status cataplecticus peut se développer, caractérisé par de longues séries de crises de cataplexie sans rétablissement complet entre les épisodes [28].

Les éventuelles comorbidités (p. ex. apnée du sommeil, syndrome des jambes sans repos, trouble du comportement en sommeil paradoxal, obésité, hypertension artérielle) doivent aussi être traitées.

Le «Swiss Narcolepsy Network» (SNaNe) a été créé afin d'améliorer l'accompagnement des personnes concernées et de mieux informer les professionnels de santé et la population sur la

Tableau 3: Médicaments pour le traitement des symptômes de la narcolepsie chez les adultes (adapté d'après [27])

Préparation	Dose	Somnolence diurne	Cataplexies	Trouble du sommeil nocturne
Modafinil	100–400 mg	++		
Méthylphénidate	10–60 mg	+		
Pitolisant	4,5–36 mg	++	+	
Oxybate de sodium	4,5–9 g	++	++	++
Solriamfétol	75–150 mg	++		
Venlafaxine	37,5–300 mg		++	
Clomipramine	10–50 mg		++	

+ faible recommandation
++ forte recommandation

maladie. D'autres objectifs du SNaNe incluent la coordination des activités de recherche et la promotion de l'échange avec l'organisation de patients SSNa.

Perspectives

Depuis la première description de la narcolepsie, les connaissances sur la physiopathologie, les options diagnostiques et thérapeutiques se sont considérablement élargies.

Pourtant, les processus physiopathologiques exacts restent inconnus. Les symptômes se chevauchant et parfois non spécifiques des différentes hypersomnies centrales (cf. «diagnostic différentiel») ont abouti au terme de «Narcolepsy Borderland». Les experts européens jugent les critères diagnostiques actuels trop vagues et nécessitant une révision [29]. Ils soulignent l'importance de paramètres cliniques détaillés et proposent l'introduction de niveaux de probabilité pour l'établissement du diagnostic (p. ex. probable et confirmé) ainsi qu'une place moins importante accordée au TLE lors du diagnostic.

Des efforts sont fournis pour améliorer la recherche sur le «Narcolepsy Borderland» et trouver de nouveaux biomarqueurs qui faciliteraient la définition, le diagnostic et le traitement [30]. L'étude multicentrique suisse actuelle «Swiss Primary Hypersomnolence and Narcolepsy Cohort Study» vise à examiner l'évolution et identifier des prédicteurs de progression de la maladie.

De nouvelles approches reposent sur la recherche concernant les dispositifs portables (p. ex. des montres permettant d'examiner le rythme veille-sommeil et l'activité) et les applications de smartphone qui permettraient un «telemontoring» des symptômes et une éventuelle adaptation rapide du traitement. La recherche sur le microbiome humain et dans le domaine de la génétique pourrait aussi aider à élargir la compréhension de la narcolepsie et trouver de nouveaux biomarqueurs [31, 32].

Le développement de nouvelles méthodes de mesure du taux d'hypocrétine (p. ex. au moyen de la spectrométrie de masse) vise à faciliter le diagnostic et faire de nouvelles découvertes sur la fonction et la destruction de ce neuropeptide.

Le bénéfice du recours rapide après le début de la maladie à des méthodes causales, notamment immunomodulatrices (p. ex. immunoglobulines intraveineuses [IGIV], corticostéroïdes, plasmaphérese) demeure contesté. Après des résultats très prometteurs dans des modèles animaux, des traitements de substitution d'hypocrétine par des agonistes des récepteurs de l'hypocrétine sont actuellement testés chez des personnes atteintes de NT1 et NT2 [33].

Concernant la pandémie de COVID-19, il n'existe, au vu des données actuelles, aucune indication que la maladie de COVID-19 ou la vaccination contre celle-ci augmentent le risque de développement d'une narcolepsie ou influencent négativement son évolution. Une détérioration de l'hygiène du sommeil due au manque de structuration du quotidien doit toutefois être prise en considération. De petites études ont en revanche montré un effet positif de la pandémie sur les patientes et patients narcoleptiques en raison de la prolongation de la durée de sommeil et de siestes planifiées plus fréquentes pendant le «confinement». La somnolence diurne était nettement améliorée [34, 35].



Livia G. Fregolente, médecin diplômée
Universitätsklinik für Neurologie,
Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern;
Graduate School for Health Sciences,
Universität Bern, Bern



Dr méd. Elena S. Wenz
Universitätsklinik für Neurologie,
Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern;
Graduate School for Health Sciences,
Universität Bern, Bern

L'essentiel pour la pratique

- La narcolepsie est une maladie hypothalamique, très probablement d'origine immunitaire, classée en deux sous-formes (NT1 et NT2).
- En pratique, il convient d'envisager la narcolepsie chez les individus plutôt jeunes présentant une somnolence diurne prononcée. L'anamnèse doit inclure des questions concernant les épisodes de faiblesse musculaire (cataplexies) et les habitudes de sommeil (p. ex. durée de sommeil, siestes). Les deux formes de narcolepsie peuvent présenter en outre des symptômes psychiatriques, cognitifs, métaboliques et autonomes.
- Les stratégies personnalisées et thérapeutiques de longue durée tenant compte des symptômes principaux et des comorbidités sont essentielles.
- Il n'existe aucune indication que la maladie de COVID-19 ou la vaccination contre celle-ci augmentent le risque de développement d'une narcolepsie ou influencent négativement son évolution.
- Défis: Augmentation du degré de connaissance et de la compréhension de la pathogenèse (processus immunitaire, dysfonctionnement d'autres systèmes neuronaux), établissement plus précoce et plus précis du diagnostic, recherche sur les thérapies causales et traitements de substitution de l'hypocrétine, amélioration de la surveillance des symptômes (p. ex. au moyen de la télémédecine), «patient-reported outcomes» pour les études thérapeutiques.

Correspondance

Prof. Dr méd. Claudio L. A. Bassetti
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
claudio.bassetti[at]insel.ch

Disclosure statement

ESW: Grant 'Protected Research time für klinisch tätige Nachwuchsforschende', Université de Berne; Board member 'Swiss Narcolepsy Network' (SNaNe). MAW: Former study doctor in the Swiss Primary Hypersomnolence and Narcolepsy Cohort Study (SPHYNCS). MHS: Swiss National Science Foundation: Hypothalamic control of REM sleep (310030E_205524/1); Interfaculty Research Cooperation (IRC) Decoding sleep: 'Feasibility and accuracy of physiological sleep data measurement by unobtrusive sensors' (41-050) and 'Narcolepsy – REM sleep sleep propensity, cataplexy and thermoregulation' (41-040); Innosuisse (30664.1): Virtual sensor for a wearable device for early detection of symptoms of possible neurodegenerative diseases. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09274>.