

Narcolepsie : stratégies thérapeutiques

En bref

Marie-Caroline HUSSON
Rédactrice en chef

En bref

La narcolepsie est un trouble de l'éveil d'origine centrale. C'est une maladie orpheline à début fréquemment pédiatrique ; le diagnostic est réalisé entre 5 et 35 ans. Elle est caractérisée par une somnolence diurne majeure (attaques invisibles de sommeil et accès de sommeil courts, répétés et récupérateurs en journée) associée ou non à des cataplexies.

D'autres symptômes, moins spécifiques, sont présents chez 30 à 70 % des malades. Les formes cliniques chez les enfants ne sont pas similaires à celles des adultes et peuvent évoluer avec le temps. **Il existe 3 formes :**

- la narcolepsie de type 1, avec cataplexie et/ou perte totale et sélective des neurones à hypocrotine (ou orexine)-1 de l'hypothalamus ; son origine est probablement auto-immune (génotype HLA et lymphocytes T alpha) et associée à des facteurs déclenchants souvent infectieux (virus, streptocoque, vaccin H1N1) ;
- la narcolepsie de type 2, sans cataplexie et sans déficience en hypocrotine, d'origine encore inconnue ;
- la narcolepsie secondaire à une atteinte autre du système nerveux central.

Le diagnostic repose sur un enregistrement du sommeil de nuit en polysomnographie, suivi le lendemain d'un Test Itératif de Latence d'Endormissement (TILE). Alternativement un dosage de l'hypocrotine dans le LCR montrant un taux inférieur à 110 pg/mL suffit au diagnostic de narcolepsie de type 1 (mais pas de type 2). Les diagnostics différentiels doivent être envisagés.

Le traitement est principalement médicamenteux, uniquement symptomatique ; il fait appel à des psychostimulants et à des médicaments anticataplectiques.

Parmi les médicaments disponibles en France stimulant l'éveil, - le modafinil, indiqué uniquement chez l'adulte, et dont le mécanisme d'action est inconnu, est le traitement de référence de la somnolence diurne ;

- le chlorhydrate de méthylphénidate est commercialisé dans plusieurs spécialités, mais seule la forme 10 mg à libération immédiate est indiquée dans le traitement de la narcolepsie, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. C'est un stupéfiant qui agirait en inhibant la recapture de la dopamine dans le striatum, sans déclencher la libération de dopamine.

- la dexamphétamine est un sympathomimétique agissant indirectement sur les récepteurs adrénergiques ; c'est un stupéfiant qui bénéficie d'une ATU nominative dans le traitement en dernière ligne de la narcolepsie ou de l'hypersomnie.

- le pitolisant est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. C'est un antagoniste/agoniste inverse puisant du récepteur H3 de l'histamine ; en inhibant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux.

Parmi les médicaments anticataplectiques, l'hydroxybutyrate de sodium est le traitement de première intention des cataplexies chez les adultes narcoleptiques. C'est un stupéfiant, dépresseur du système nerveux central dont le mécanisme d'action n'est pas connu. Du fait de ses effets indésirables potentiellement sévères, certains antidépresseurs, telle la venlafaxine, sont préférés (hors AMM). Les perspectives médicamenteuses sont basées sur l'exploration des effets de l'hypocrotine, la modulation des effets des neuromodulateurs, l'immunothérapie.

La prise en charge non médicamenteuse de la narcolepsie repose sur des mesures comportementales et la programmation de siestes anticipées. L'éducation thérapeutique est primordiale.

Mots-clés : antidépresseur, cataplexie, dexamphétamine, hydroxybutyrate de sodium, hypocrotine, méthylphénidate, modafinil, narcolepsie, pitolisant, trouble de l'éveil.

Abstract. Narcolepsy: Therapeutic strategies

Narcolepsy is a central awakening disorder. It is an orphan disease with a frequent pediatric onset; the diagnosis is made between 5 and 35 years old. It is characterized by a major daytime sleepiness associated or not with cataplexies. Other, less specific symptoms are present in 30 to 70% of patients. Clinical forms in children are not similar to those of adults and may change over time.

There are 3 forms:

- narcolepsy type 1, with cataplexy and / or total and selective loss of hypocretin (or orexin) -1 neurons of the hypothalamus; its origin is probably autoimmune (HLA genotype and alpha T lymphocytes) and associated with often infectious triggers (virus, streptococcus, H1N1 vaccine);
- narcolepsy type 2, without cataplexy and without hypocretin deficiency; its origin is unknown;
- narcolepsy secondary to another impairment of the central nervous system.

The diagnosis is based on a recording of night sleep in polysomnography, followed the day after an Iterative Sleep Latency Test (TILE). Alternatively, a CSF hypocretin assay of less than 110 pg/mL is sufficient for diagnosis of type 1 (but not type 2) narcolepsy. Differential diagnoses should be considered.

The drug treatment, only symptomatic, uses psychostimulants and anti cataplectic drugs.

Among the drugs available in France stimulating the awakening, - modafinil, indicated only in adults, and whose mechanism of action is unknown, is the gold standard for daytime sleepiness;

- methylphenidate hydrochloride is marketed in several specialties, but only the 10 mg immediate release form is indicated in the treatment of narcolepsy, in adults and children over 6 years. It is a narcotic that would act by inhibiting the reuptake of dopamine into the striatum, without triggering the release of dopamine.

- dexamphetamine is a sympathomimetic acting indirectly on the adrenergic receptors; it is a narcotic who benefits from a nominative agreement in the last line treatment of narcolepsy or hypersomnia.

- pitolisant is indicated in adults for the treatment of narcolepsy with or without cataplexy. It is an antagonist / inverse agonist drawing from the H3 receptor of histamine; by inhibiting these receptors, it enhances the activity of brain histamine neurons.

Among anti cataplectic drugs, sodium hydroxybutyrate is the first-line treatment of cataplexy in narcoleptic adults. It is a narcotic, central nervous system depressant whose mechanism of action is not known. Due to its potentially severe side effects, antidepressant drugs could be preferred.

The drug perspectives are based on the exploration of the effects of hypocretin, modulation of the effects of neuromodulators, immunotherapy.

The non-drug management of narcolepsy is based on behavioral measures and programming of anticipated naps. Therapeutic education is essential.

Keywords: awakening disorder, cataplexy, dexamphetamine, hypocretin, methylphenidate, modafinil, narcolepsy, pitolisant, sodium hydroxybutyrate.