

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Narcolepsie de type 1 et 2

Septembre 2021

Centre de Référence des Narcolepsies et Hypersomnies Rares



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM

filière de santé

maladies rares


BRAIN-TEAM
Filière Nationale de Santé
Maladies rares du système nerveux central

Synthèse à destination du médecin traitant

La narcolepsie est une maladie neurologique chronique appartenant au groupe des hypersomnolences rares d'origine centrale. Deux entités nosologiques doivent être distinguées : la narcolepsie de type 1 (NT1) et la narcolepsie de type 2 (NT2). La NT1, anciennement nommée narcolepsie avec cataplexie, est à ce jour une des pathologies du sommeil les mieux caractérisées sur le plan physiopathologique. Elle est causée par la déficience quasi complète et exclusive en un neurotransmetteur : l'hypocrétine (appelée aussi orexine), par perte sélective des neurones hypothalamiques le synthétisant. La 3^{ème} Classification Internationale des Pathologies du Sommeil de 2014 a inclus la présence de taux bas d'hypocrétine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans un contexte de somnolence diurne excessive (SDE), comme critère diagnostique suffisant de la NT1, étant donné la très haute sensibilité et spécificité de cette mesure.

Présentation clinique

La NT1 est caractérisée par des accès de sommeil souvent irrésistibles, des cataplexies (pertes brutales du tonus musculaire, en pleine conscience, déclenchées par les émotions) ainsi que d'autres symptômes inconstants comme les hallucinations hypnagogiques, les paralysies de sommeil, et le mauvais sommeil de nuit, qui est souvent instable, fragmenté avec une activité motrice excessive. Il existe souvent une plainte cognitive attentionnelle associée. La maladie s'accompagne souvent d'une prise de poids excessive, surtout au cours des premières années. Sa physiopathologie est maintenant bien connue et repose sur la perte des neurones à hypocrétine dans l'hypothalamus, vraisemblablement en lien avec un processus auto-immun. La NT1 est une pathologie chronique affectant aussi bien les enfants que les adultes tout au long de la vie, avec deux pics d'incidence dans la 2^{ème} et la 4^{ème} décennie. **La NT2** partage les mêmes symptômes cliniques que la NT1 mais les cataplexies sont absentes et les taux d'hypocrétine dans le LCR sont normaux. Sa stabilité au cours du temps est inconstante et sa physiopathologie demeure inconnue.

Certains symptômes peuvent alerter, notamment le médecin traitant, quant à une possible narcolepsie. Par exemple, une **somnolence récurrente** lors de la conduite automobile chez l'adulte, ou des endormissements répétés quotidiens en classe chez l'enfant sont des signes à prendre en considération. Chez l'enfant une somnolence en toute situation inhabituelle (comme les transports ou même le jeu) doivent alerter, de même que des troubles du comportement ou une hyperactivité pouvant masquer une somnolence. Dans ce contexte de somnolence, une description de **perte de tonus musculaire en pleine conscience** sur certaines parties du corps (visage, jambes, bras) en réponse à des émotions positives (comme le rire, la surprise) doit faire évoquer de possibles cataplexies, qui est un signe quasi-pathognomonique de la NT1. Il est aussi important que le médecin interroge le patient sur le caractère rafraîchissant des accès de sommeil en journée. La présence de siestes, le plus souvent courtes, multiples, et rafraîchissantes peuvent faire évoquer une narcolepsie. Elles sont souvent accompagnées d'une activité onirique, mais pas toujours. Chez l'enfant, le tableau clinique est un peu différent, avec l'apparition d'une modification du tonus du visage et un relâchement des muscles de la face (ptosis), une ouverture involontaire de la bouche et une protrusion inhabituelle de la langue. Il y a souvent une **prise de poids inhabituelle** associée à la somnolence.

Cependant, contrairement à la somnolence qui est un symptôme extrêmement fréquent et plurifactoriel en population générale, les narcolepsies de type 1 et de type 2 sont des maladies rares (1 cas pour 2000 personnes en France). Aussi, avant de suspecter une narcolepsie, il est

important de penser à d'autres situations et pathologies responsables de somnolence, comme une privation de sommeil, une dépression, un syndrome d'apnées du sommeil, ou encore la consommation de traitements ou toxiques sédatifs. La prévalence n'est cependant pas si faible, et la narcolepsie pourrait être sous-diagnostiquée. Le délai au diagnostic est encore très long en France (10 ans). Il est donc important que les médecins généralistes connaissent les signes d'alerte qui doivent faire évoquer cette pathologie.

Diagnostic

Le diagnostic de la NT1 et de la NT2 repose sur un entretien clinique détaillé à la recherche des signes cliniques de la maladie, complété d'un enregistrement polysomnographique (du sommeil de nuit) suivi de tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). Le TILE est une mesure objective de la somnolence, qui consiste à mesurer la rapidité d'endormissement et les caractéristiques du sommeil au cours de 5 opportunités de siestes en journée. Le bilan paraclinique complémentaire sera fonction de la présence ou non des cataplexies ainsi que de leur caractère certain ou non. Ce bilan pourra comprendre un génotypage HLA à la recherche de l'allèle DQB1*06:02 (présent chez 98 % des patients NT1 mais 25 % de la population générale, avec une excellente valeur prédictive négative), une ponction lombaire pour la mesure du taux d'hypocrétine (bas dans la NT1 et normal dans la NT2), voire une imagerie cérébrale en cas de suspicion de narcolepsie secondaire à une pathologie sous-jacente.

Prise en charge

Le traitement de la narcolepsie de type 1 et 2 reste actuellement uniquement symptomatique. La somnolence excessive, les cataplexies, les hallucinations hypnagogiques, les paralysies du sommeil et le mauvais sommeil de nuit sont les symptômes cibles. Les troubles cognitifs, endocriniens, métaboliques et psychiatriques qui accompagnent souvent la NT1 doivent également faire l'objet d'une attention particulière, en particulier chez l'enfant narcoleptique.

Les traitements stimulants/éveillants ont pour objectif de traiter la somnolence diurne excessive. Les traitements éveillants de 1^{ère} intention sont le modafinil, le pitolisant, le solriamfetol voire l'oxybate de sodium, ce dernier étant efficace sur plusieurs symptômes (la somnolence, les cataplexies et le mauvais sommeil de nuit). En 2^{ème} intention, le méthylphénidate est largement utilisé ou des combinaisons de traitement. Exceptionnellement, d'autres traitements éveillants comme la dextroamphétamine peuvent être prescrits dans le cadre d'accès compassionnel. L'oxybate de sodium et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline sont efficaces pour la prise en charge des cataplexies dans la NT1. L'initiation des traitements stimulants est réservée aux services de sommeil et/ou de neurologie hospitaliers. La prise en charge est parfois complexe et doit être personnalisée. Il faut par exemple tenir compte des fréquentes comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et psychiatriques, en particulier pour la NT1. Pour la NT2, la réduction de la somnolence excessive est souvent le principal objectif, mais d'autres comorbidités seront aussi à prendre en charge.

L'adaptation de la scolarité ou du travail (horaires, possibilités de sieste, tiers temps aux examens...) doit aussi être mise en place. Une prise en charge en Affection Longue Durée (ALD) (Hors Liste, à 100 %) des traitements coûteux est justifiée, ainsi que, selon les besoins, une RQTH (ceci n'étant pas systématique et à évaluer selon les symptômes et le handicap).

Suivi

Si le diagnostic est posé par un médecin spécialiste du sommeil au décours d'un bilan idéalement réalisé en centre de référence ou de compétence maladies rares (CRMR/CCMR), le médecin traitant sera fortement impliqué dans le suivi quotidien du patient, en lien avec les médecins des CRMR/CCMR. Le médecin traitant assure également le suivi des prescriptions médicamenteuses lorsqu'elles ne sont pas uniquement hospitalières. Le CRMR/CCMR communique tous les éléments de suivi au médecin traitant.

Le suivi au CRMR/CCMR est au moins annuel, et comporte une évaluation par un spécialiste du sommeil, une évaluation de l'observance et du rapport bénéfice/risque des traitements. Un enregistrement de sommeil suivi de tests de maintien d'éveil (TME) peut être utile pour objectiver l'efficacité de la prise en charge. Un TME est recommandé en cas de conduite automobile pour objectiver l'absence de somnolence sous traitement médicamenteux (et nécessaire en cas de conduite professionnelle). En l'absence de modification des traitements et en cas de stabilité de la symptomatologie, ce test n'est à renouveler annuellement que chez les professionnels routiers (chauffeurs poids lourds, ambulanciers, taxis, conducteurs d'engins...).

Organisation des soins en France

En France, il existe une organisation en CRMR et CCMR pour cette pathologie rare (nouvelle labellisation en 2017 via le **Plan National Maladies Rares 3**). Le site coordonnateur du CRMR se situe au CHU de Montpellier. Il existe 5 CRMR, et 13 CCMR avec un maillage territorial adéquat (voir Annexe 8).

Contacts utiles :

- CRMR Narcolepsies et Hypersomnies rares, site coordonnateur CHU Montpellier – Hôpital Gui de Chauliac :
Email réservé aux patients et aux médecins : maladie-rare-narcolepsie@chu-montpellier.fr
Email réservé aux médecins : y-dauvilliers@chu-montpellier.fr, l-barateau@chu-montpellier.fr
- Filière de Santé Maladies Rares du Système Nerveux Central BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr>
Liste des CRMR Narcolepsies et Hypersomnies rares : <http://brain-team.fr/les-membres/les-centres-de-reference/crmr-narcolepsies-et-hypersomnies-rares/> ;
Liste des CCMR Narcolepsies et Hypersomnies rares : <http://brain-team.fr/les-membres/les-centres-de-reference/crmr-narcolepsies-et-hypersomnies-rares/>
- Association de patients ANC (Association française de Narcolepsie Cataplexie et d'hypersomnies rares) : <https://www.anc-narcolepsie.com/>
- Centre national de référence narcolepsie et hypersomnie CNRNH : <https://cnrnh.emxicloud.fr/>
- Site Internet d'information sur les maladies rares Orphanet : <https://www.orpha.net>
 - Narcolepsie de type 1 :
Fiche : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2073
Article de synthèse : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Narcolepsie-FRfrPub3637v01.pdf>

Fiche urgence : https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_NarcolepsieCataplexie-frPro3637.pdf

Encyclopédie Handicap :

https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/NarcolepsieCataplexie_FR_fr_HAN_ORPHA2073.pdf

- Narcolepsie de type 2 :

Fiche : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=83465

Encyclopédie handicap : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/Narcolepsie-type2_FR_fr_HAN_ORPHA83465.pdf