

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Revue générale

## Narcolepsie avec cataplexie chez l'enfant : particularités cliniques et approches thérapeutiques

## Narcolepsy with cataplexy in the child: Clinical evaluation and therapeutical management

M. Lecendreux<sup>a,\*</sup>, Y. Dauvilliers<sup>b,e</sup>, I. Arnulf<sup>c,e</sup>, P. Franco<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

<sup>b</sup> Inserm U888, service de neurologie B, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier, France

<sup>c</sup> Fédération des pathologies du sommeil, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

<sup>d</sup> Inserm U628, unité de sommeil pédiatrique, hôpital Debrousse, université Claude-Bernard Lyon-1, Lyon, France

<sup>e</sup> Centre de référence nationale maladie rare narcolepsie et hypersomnie idiopathique, France

### IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 16 avril 2008

Reçu sous la forme révisée le  
20 juin 2008

Accepté le 7 juillet 2008

Disponible sur Internet le  
29 août 2008

Mots clés :

Narcolepsie

Enfant

Sommeil

Somnolence excessive

Cataplexie

Vigilance

Keywords:

Narcolepsy

Child

Sleep

Excessive daytime sleepiness

Cataplexy

Alertness

### R É S U M É

La narcolepsie avec cataplexie est une affection rare et invalidante à début fréquent chez l'enfant d'âge scolaire et évoluant tout au long de la vie. Cette affection se manifeste par une somnolence diurne excessive (SDE), des accès de sommeil irrésistibles, des cataplexies partielles ou complètes pouvant entraîner des chutes brutales sans perte de conscience, des hallucinations hypnagogiques et des paralysies de sommeil. Les formes à début dans l'enfance sont souvent sévères. Ces manifestations affectent gravement la vie scolaire et relationnelle des enfants à un moment du développement où les acquisitions et les apprentissages sont essentiels. L'évolution de la maladie est chronique avec persistance des symptômes tout au long de la vie pouvant amener à la prise au long cours de traitements éveillants. Les cataplexies peuvent être invalidantes dans la vie quotidienne avec risque de chutes et de blessures et nécessiter précocement la mise en place d'un traitement pharmacologique. Cette affection ne connaît pas actuellement de traitement étiologique. L'éducation familiale, l'aide psychologique et académique font partie intégrante de la prise en charge et visent à assurer à l'enfant narcoleptique une qualité de vie optimale et un meilleur devenir à l'âge adulte.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### A B S T R A C T

Narcolepsy with cataplexy is a rare but long lasting and disabling disorder where onset often occurs during childhood. Excessive daytime sleepiness, irresistible sleep attacks, partial or complete cataplexies leading to abrupt falls without loss of consciousness are the major symptoms of the disorder together with hypnagogic hallucinations and sleep paralysis. Narcolepsy cases with childhood onset are often severe. School and social life are affected in

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [michel.lecendreux@rdb.aphp.fr](mailto:michel.lecendreux@rdb.aphp.fr) (M. Lecendreux).

0035-3787/\$ - see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2008.07.002

children suffering from this condition. Due to the permanence of the disorder, long-term treatment is often required targeting sleepiness. Anticatataptic treatments may be necessary early on in the course of the disease, when considering the potential handicap created by the cataplexies and the risk of falls. There is no medication available to this day to cure the disorder. Familial education, psychological and academic support play a crucial role in the management of the symptoms and in, combination with pharmacological treatment, the quality of life in children with narcolepsy and their outcome in adulthood should lead to an improvement.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

---

## 1. Introduction

Les formes à début dans l'enfance de la maladie ne sont pas rares puisqu'il est estimé que plus d'un tiers des patients narcoleptiques aient connu les premiers symptômes avant l'âge de 15 ans (Challamel et al., 1994). Cette affection présente des formes à début précoce et peut dans certains cas se déclarer avant même la puberté. Des cas rapportés dans la littérature d'enfants ayant débuté leur maladie avant l'âge d'un an ont été décrits de façon exceptionnelle.

La prévalence précise de la narcolepsie-cataplexie (NC) chez l'enfant n'est pas connue, mais pourrait être estimée à 0,05 %. Comme chez l'adulte, la narcolepsie pédiatrique est caractérisée par la survenue d'une somnolence diurne excessive (SDE) et d'accès de sommeil irrésistible, amenant l'enfant ou l'adolescent à s'endormir en toutes situations et en particulier les situations de monotonie ou d'inactivité. Le retentissement sur les apprentissages est considérable dans cette période de la vie des jeunes enfants ou adolescents narcoleptiques.

La narcolepsie est particulièrement invalidante dans sa forme complète. Il peut s'y associer une prise de poids importante qui peut aussi précéder l'apparition des premiers symptômes. Cette prise de poids peut apparaître de façon isolée ou comme faisant partie d'une modification plus globale du métabolisme (Kotagal et al., 2004).

Les narcolepsies secondaires ne sont pas exceptionnelles chez l'enfant (Challamel et al., 1994) et doivent être recherchées systématiquement.

Malgré la sévérité de certaines formes cliniques et leur caractère invalidant, il n'existe pas à ce jour de consensus de traitement de la maladie en pédiatrie ni de *guidelines* clairement établis concernant la démarche diagnostique et thérapeutique. L'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments spécifiques à cette affection en pédiatrie incite à proposer des essais cliniques chez l'enfant et l'adolescent afin d'améliorer les conditions de vie de ces patients.

---

## 2. Épidémiologie

La narcolepsie est une affection rare qui touche l'adulte avec une prévalence estimée à 56,3 pour 100 000 personnes dans la population générale. Toutefois, une étude menée aux États-Unis a montré un taux d'incidence pour 100 000 personnes par an de 1,37, ce qui apparaît non négligeable pour une maladie rare (Silber et al., 2002).

Le nombre de sujets nouvellement atteints serait d'environ 300 à 350 par an calculé à partir de 700 000 naissances par an en France, ce qui correspond à une incidence de 0,05 % de la maladie. Les chiffres de prévalence de la narcolepsie sont inconnus chez l'enfant, mais certains estiment qu'elle pourrait se situer aux alentours de 0,05 %.

---

## 3. Âge de début

Certains auteurs ont montré que des enfants pouvaient être affectés dès la première année de vie (Nevsimalova et al., 1986 ; Sharp et D'Cruz, 2001). Les cas avec âge de début très précoce sont souvent en rapport avec des narcolepsies secondaires (Hayes, 2006). Si l'incidence de la maladie chez des sujets dans les cinq premières années de la vie semble anecdotique, l'apparition des premiers symptômes entre l'âge de cinq et 12 ans est, en revanche, nettement moins exceptionnelle.

Dans une série de 400 patients narcoleptiques suivis à la Mayo Clinic entre 1957 et 1960, 15 (4 %) étaient âgés de moins de 15 ans (Yoss et Daly, 1960). Une méta-analyse sur 235 sujets narcoleptiques provenant de trois études révélait que 34 % de tous les sujets avaient un début des symptômes avant l'âge de 15 ans, 16 % avant l'âge de dix ans et 4,5 % avant l'âge de cinq ans (Challamel et al., 1994).

D'après différents auteurs, la cataplexie qui est le symptôme le plus caractéristique de la maladie est présente chez 50 à 70 % des enfants narcoleptiques (Yoss et Daly, 1960 ; Young et al., 1988 ; Dahl et al., 1994).

---

## 4. Physiopathologie

Chez l'enfant, la question est posée de savoir si l'arrêt de production de l'hypocrétine est concomitant de l'apparition des premiers symptômes ou s'il la précède. La raison du dysfonctionnement des neurones hypocretinergiques demeure inconnue ainsi que la question de sa réversibilité. L'évolution clinique laisse à penser que l'effondrement de l'hypocrétine peut apparaître très précocement, dès l'installation de la maladie. Ainsi, certaines données ont pu montrer que des enfants après quelques mois seulement d'évolution des symptômes, présentaient des taux d'hypocrétine indétectables dans le LCR (Lecendreux et al., 2003). Le cas publié de l'enfant FG illustre ce fait en montrant un taux effondré d'hypocrétine après cinq mois d'évolution des symptômes seulement, soit après la date d'apparition de la première cataplexie).

Un seul cas décrit à ce jour dans la littérature rapporte l'existence d'une mutation ponctuelle dans le peptide signal de la pré-prohypocrétine chez un enfant d'origine tchèque ayant débuté une forme particulièrement sévère de la maladie à un âge très précoce de six mois. Ce cas décrit à Prague avait débuté une forme de la maladie avec apparition de cataplexies avant même l'âge d'acquisition de la marche et endormissements impérieux et montrait un taux d'hypocrétine bas, interprété comme une mutation du gène pré-prohypocrétine possiblement « de novo » chez un enfant dont le père n'avait pu être génotypé (Peyron et al., 2000). Ce cas démontre qu'une mutation sur le gène de l'hypocrétine (pré-prohypocrétine) chez l'homme peut produire une forme complète et sévère de narcolepsie avec cataplexies, mais il s'agit à ce jour du seul cas rapporté dans la littérature.

L'influence de l'environnement sur le déclenchement de la maladie a aussi été suggérée par une étude chez une paire de jumeaux homozygotes et pourtant discordants pour la narcolepsie et dont les taux d'hypocrétine dans le LCR étaient effondrés pour le jumeau atteint et normaux pour le jumeau sain (Dauvilliers et al., 2004b). Ce cas rapporté a permis d'écarter un possible caractère congénital à cette affection et de privilégier l'hypothèse d'une maladie acquise. Cette étude montre que le terrain génétique ne représente pas une condition suffisante pour développer l'affection et met en cause l'importance de stimuli environnementaux (traumatiques, viraux, autres...).

## 5. Particularités cliniques chez l'enfant

Les formes pédiatriques de narcolepsie présentent certaines particularités, dues essentiellement à la chronologie d'apparition et à l'intensité des symptômes ainsi qu'aux facteurs développementaux.

Il est donc essentiel d'envisager cette hypothèse diagnostique chez le jeune enfant présentant des accès de sommeil survenant lors de circonstances inhabituelles ou lors de chutes partielles ou complète survenant à l'excitation ou lors de situations déclenchant des émotions comme le rire ou la colère.

Dans tous les cas, l'examen clinique complet est indispensable, permettant de rechercher des signes cliniques associés, neurologiques, dermatologiques, endocriniens qui peuvent faire évoquer une narcolepsie secondaire. La courbe de croissance staturopondérale peut se révéler particulièrement contributive chez ces enfants, en montrant une prise de poids rapide et autrement inexplicable.

Les principaux symptômes réalisant la tétrade clinique sont rarement présents d'emblée et apparaissent de façon variable au cours du temps, à la fois dans leur chronologie et dans leur intensité.

### 5.1. Somnolence diurne excessive

La SDE est la dimension clinique la plus constante et probablement la plus invalidante. Lenn (1986) rapporte l'histoire clinique d'un enfant de six ans qui s'endormait jusqu'à six fois par jour. Wittig et al. (1983) décrivent le cas d'un enfant narcoleptique de sept ans qui s'endormait en regardant la télévision ou durant les repas. Les épisodes de

sommeil surviennent davantage lors d'activités monotones (télévision, trajet en voiture, en situation de cours...) ou parfois dans des conditions tout à fait inhabituelles comme au cours d'un repas, lors de fêtes d'anniversaires, en station debout prolongée, voire lors de la marche.

La maladie devrait être évoquée chaque fois qu'un enfant manifeste des endormissements irrésistibles et dort deux à trois heures de plus par jour que les enfants du même âge ou encore s'il dépasse les courbes physiologiques établies pour l'âge (Iglowstein et al., 2003). Un besoin de faire la sieste de façon quotidienne après l'âge de sept ans ou la reprise de la sieste abandonnée antérieurement devrait faire suspecter la maladie. Les siestes des enfants narcoleptiques tendent à être plus longues (30 à 90 minutes) que celles des adultes et n'auraient pas toujours le caractère rafraîchissant décrit chez ceux-ci. Chez l'enfant, le besoin de sommeil accru sur 24 heures et la présence de siestes prolongées, non nécessairement rafraîchissantes représentent des différences par rapport à l'adulte narcoleptique (Pollack, 1995). La somnolence diurne peut engendrer des comportements automatiques (écriture automatique) survenant à l'insu de l'enfant. Elle est particulièrement invalidante en milieu scolaire, certains enfants mettant en place des stratégies de lutte contre le sommeil qui peuvent apparaître comme une instabilité comportementale ou une hyperactivité motrice. Cette propension au maintien de l'éveil a été rapportée chez des enfants présentant un trouble déficit de l'attention ou d'hyperactivité (TDAH) et chez qui des valeurs anormales ont été montrées lors des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) par rapport aux sujets sains témoins (Lecendreux et al., 2000). Certains enfants répondant au diagnostic de TDAH étaient caractérisés par des profils *narcoleptique-like* aux TILE dans le sens où le nombre d'endormissements était de trois sur quatre pour quatre enfants et de quatre sur quatre pour un enfant. Les enfants ayant le nombre le plus élevé d'endormissements aux TILE étaient ceux qui présentaient les scores les plus importants aux échelles d'hyperactivité de Connors. En revanche, aucun endormissement en sommeil paradoxal (SOREMP) n'était enregistré aux TILE chez les enfants TDAH.

La somnolence anormale peut se manifester par une agressivité, une intolérance aux frustrations, une impulsivité, des troubles de l'attention et être responsables dans de nombreux cas d'une diminution des performances scolaires chez des enfants dont le potentiel intellectuel est normal. Les enfants sont souvent l'objet de commentaires négatifs de la part des professeurs ou de leurs camarades, ce qui conduit à une perte progressive de l'estime de soi. Le retentissement délétère sur l'humeur ou les conséquences scolaires négatives de cette somnolence diurne peut être un signe d'alerte tardif pour l'entourage de l'enfant. Les conséquences sur les apprentissages ainsi que l'impact psychosocial sont certainement insuffisamment pris en compte dans l'approche thérapeutique et éducative à proposer à ces patients.

### 5.2. La cataplexie

La cataplexie est le second symptôme le plus fréquent de la maladie. Elle consiste en une perte soudaine du tonus musculaire dans les muscles extenseurs des cuisses, du dos, de la nuque en réponse à des stimuli comme le rire, la surprise,

l'excitation, la rage ou la peur. Les cataplexies chez l'enfant sont des signes inconstants et pouvant fluctuer dans le temps. Elles ne doivent pas être confondues avec la catalepsie (état physique transitoire de rigidité des muscles du visage, du tronc et des membres, en tuyau de plomb rare chez l'enfant et rencontré dans la schizophrénie ou dans l'hystérie).

Chez l'enfant, il est important que celui-ci décrive les cataplexies avec ses propres mots (jambes comme des guimauves, qui ne portent plus, comme des chewing-gums...). L'échelle non validée de sévérité des cataplexies proposée par Murali et Kotagal, 2006 est utile pour suivre l'évolution d'un patient. Pour certains auteurs, les cataplexies surviennent le plus souvent dans les cinq années qui suivent l'apparition de la SDE et beaucoup plus rarement (13 % des cas) la précèdent (Morrish et al., 2004).

Comme dans les formes de l'adulte, les enfants peuvent présenter de véritables états de mal cataplectiques. Exposés à certaines situations déclenchantes (dessin animé, corde à sauter, lancer de ballon, situation de rire collectif, simple marche parfois...) ces enfants peuvent déclencher des épisodes cataplectiques quasi-subintrants, avec reprise temporaire de l'activité normale entre les épisodes. Non exposés au facteur déclenchant, les mêmes enfants peuvent être libres de tout événement cataplectique pendant plusieurs jours consécutifs qu'ils soient ou non traités.

### 5.3. Autres signes

Les autres signes sont inconstants, mais réalisent la tétrade complète.

#### 5.3.1. Les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques

Les hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement) ou hypnopompiques (au réveil) peuvent être visuelles, auditives, sensorielles. Un exemple fréquent est celui de l'impression d'une personne étrangère ou d'un animal dans la chambre. Elles peuvent être source d'effroi ou de panique. Ces hallucinations sont retrouvées dans la population générale, mais elles sont plus fréquentes et plus intenses chez les patients narcoleptiques.

#### 5.3.2. La paralysie du sommeil

La paralysie du sommeil est une incapacité soudaine à mobiliser les membres, la tête, à se mouvoir dans son lit. Elle survient au cours de la transition de la veille au sommeil ou du sommeil à la veille. Sa durée peut aller jusqu'à une dizaine de minutes, donc beaucoup plus prolongée que celle affectant un sujet normal. Elle peut être vécue comme très désagréable ou effrayante, surtout lorsqu'elle s'accompagne d'hallucinations hypnagogiques à contenu désagréable. Certains enfants les redoutent et expriment clairement leur crainte de rester paralysés alors que ces phénomènes sont toujours transitoires et totalement réversibles.

Comme pour la cataplexie, la paralysie du sommeil ou les hallucinations hypnagogiques serait causée par l'intrusion du sommeil paradoxal dissocié pendant l'éveil.

Les hallucinations hypnagogiques peuvent apparaître en dehors du sommeil paradoxal comme cela a pu être montré lors de siestes enregistrées en sommeil lent lors de TILE.

Il a été rapporté que chez l'enfant narcoleptique d'âge moyen neuf ans et neuf mois, la fréquence de ces symptômes

était de respectivement 29 % pour les paralysies du sommeil et 39 % pour les hallucinations hypnagogiques (Challamel et al., 1994). Seulement 13 % (10/77) des enfants présentaient les symptômes complets de la tétrade narcoleptique.

#### 5.3.3. Les manifestations nocturnes (dyssomnies, sommeil de nuit fragmenté, parasomnies...)

Dans notre expérience, l'altération de la qualité du sommeil peut être présente au tout début de la maladie, contrairement à l'idée généralement établie que celle-ci serait une complication qui surviendrait après des années d'évolution.

La dyssomnie peut alors être en rapport avec un endormissement quasi immédiat, des éveils nocturnes répétés, une difficulté au maintien du sommeil. L'architecture et la continuité du sommeil sont altérées.

La survenue ou la persistance de parasomnies à type de somnolence ou d'énurésie n'est pas exceptionnelle.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (rêve agi) sont peu documentés chez l'enfant. Ils seraient plus rares que chez l'adulte narcoleptique. Young et al. (1988) ont attribué la fragmentation accrue du sommeil des enfants narcoleptiques à la présence de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. La fragmentation du sommeil peut survenir en dehors de mouvements périodiques des jambes ou de syndrome d'apnées au cours du sommeil et pourrait être la conséquence d'une altération primaire des mécanismes de maintien du sommeil.

De plus, l'installation de la maladie chez l'enfant et l'adolescent est souvent associée à une prise de poids rapide et importante en quelques mois qui tend à se stabiliser sur une courbe haute du percentile malgré des mesures diététiques appropriées. Une obésité est retrouvée chez les enfants narcoleptiques (25 % pour Dahl et al., 1994 et 75 % pour Kotagal et al., 1990). Dans une étude rétrospective comparant l'IMC de 31 enfants narcoleptiques (huit à 17 ans), au moment du diagnostic à 31 enfants appariés pour l'âge et le sexe (Kotagal et al., 2004), l'IMC des enfants narcoleptiques était significativement plus élevé que celui des enfants témoins (25,53 ± 6,42) versus (21,41 ± 3,64) ( $p = 0,001$ ). Cette différence n'était pas associée à la prise de médicaments neurostimulants ou antidépresseurs. Les mécanismes associés à cette prise de poids ne sont pas établis. Ils ne seraient pas dus à une différence au niveau de la leptine (la diminution de celle-ci conduit à une augmentation de l'appétit) aussi bien sérique que cérébrale (Arnulf et al., 2006 ; Schuld et al., 2000), non plus qu'à une prise alimentaire excessive ou à une diminution du métabolisme basal (Chabas et al., 2007). L'inactivité associée à l'hypersomnie pourrait conduire à une dépense énergétique diminuée. En outre, certains sujets narcoleptiques ont un comportement alimentaire modifié visant à contrôler la somnolence en modifiant les horaires des repas. Par ailleurs, une prise de poids rapide chez l'enfant narcoleptique pourrait être responsable de certains cas de puberté précoce (Plazzi et al., 2006).

### 5.4. Altération de la qualité de vie chez l'enfant narcoleptique

Certains auteurs ont montré que les enfants narcoleptiques ( $n = 42$ ) et les enfants souffrant d'autres causes de SDE ( $n = 18$ )

ont davantage de problèmes comportementaux ou de dépression que les enfants témoins appariés pour l'âge et le sexe (Stores et al., 2006).

Le début de la maladie pendant l'adolescence peut entraver l'évolution scolaire ainsi que les relations sociales des sujets.

Des manifestations neuropsychologiques comme des troubles de l'attention ont été mises en évidence chez les adultes narcoleptiques (Rogers et Rosenberg, 1990), mais elles sont difficiles à étudier en l'absence de tests neuropsychologiques validés chez l'enfant.

Pour certains auteurs, les symptômes de la narcolepsie seraient plus sévères chez l'enfant que chez l'adulte (Young et al., 1988). Le diagnostic de la narcolepsie pendant l'enfance pourrait évoquer une forme clinique plus sévère caractérisée par des symptômes plus précoces et une moindre réponse aux psychostimulants (Wise, 1998).

Pour d'autres encore, les formes à début précoce survenant lors du premier pic d'incidence de la maladie seraient plus sévères sur la SDE mais moins marquées sur les cataplexies, avec également davantage d'antécédents familiaux retrouvés (Dauvilliers et al., 2001).

### 5.5. Narcolepsie symptomatique

Bien que la majorité des narcolepsies soient de forme idiopathique, les narcolepsies symptomatiques ou secondaires peuvent être rencontrées.

Les narcolepsies secondaires seraient fréquentes chez l'enfant (Challamel et al., 1994). Dans une revue de 97 cas reportés dans la littérature, 20,6 % étaient des narcolepsies associées à une autre atteinte neurologique. Hémangioblastomes cérébelleux, lymphome temporal, adénome pituitaire, gliome du troisième ventricule, craniopharyngiome, traumatisme crânien, encéphalite virale, accident vasculaire cérébral, sarcoïdose, sclérose en plaques ont été rapportés comme étant associés à une narcolepsie. L'élément le plus déterminant est la localisation, surtout hypothalamique de la lésion. En revanche, les patients ne présentent habituellement pas de cataplexie et ont un typage HLA DR2 négatif. Des dosages d'hypocrétine dans le LCR ont été effectués chez des enfants narcoleptiques et des enfants souffrant d'atteintes neurologiques (Arii et al., 2004). Les dosages les plus bas (<110 pg/mL) ont été retrouvés chez les patients narcoleptiques mais aussi chez des patients présentant un syndrome de Guillain-Barré (6/6), un traumatisme crânien (3/3) ou une tumeur cérébrale (2/4). Des cataplexies ont été rapportées chez 16 à 23 % des patients atteints de syndrome de Prader-Willi (Tobias et al., 2002). L'hypersomnie et les endormissements en SP, associés à l'hyperphagie et à l'anomalie du contrôle de la température centrale dans cette pathologie refléteraient une dysfonction hypothalamique primaire (Vgontzas et al., 1996).

La maladie de Niemann-Pick (NP) est une maladie de surcharge lysosomiale, autosomique récessive caractérisée par l'accumulation de cholestérol et de glycosphingolipides. Les premiers symptômes peuvent apparaître de la période néonatale à l'âge de deux et quatre ans. La progression va vers la mort habituellement entre la deuxième et troisième décennie. La SDE est fréquente chez les enfants NP (Vankova et al., 2003), certains patients présentent un taux diminué d'hypocrétine dans le LCR (Kanbayashi et al., 2003). L'accumulation lysosomiale pourrait se produire dans les cellules à hypocrétine, ce qui altérerait leur fonction et serait responsable des anomalies de sommeil et des cataplexies, présentes dans dix à 20 % des cas (Vankova et al., 2003).

L'hypersomnie (Manni et al., 1991) et la pression en SP (Park et Radtke, 1995) retrouvées dans la dystrophie myotonique de Steinert seraient aussi dues à une dysrégulation hypothalamique (Parkes et al., 1995).

Les épisodes de cataplexies sont aussi possibles dans des pathologies héréditaires comme les cas de cataplexie familiale isolée, la maladie de NP de type C, la maladie de Norrie, le syndrome de Coffin-Lowry et le syndrome de Möbius (Gondipalli et Tobias, 2006 ; Stephenson et al., 2005).

## 6. Démarche diagnostique

Si le diagnostic demeure avant tout clinique, un certain nombre d'investigations sont fortement recommandés chez l'enfant présentant une suspicion de narcolepsie avec cataplexies et s'avère indispensable en cas de doute diagnostique ou de narcolepsie sans cataplexies (American academy of sleep medicine, 2005). Ces évaluations spécialisées sont au mieux effectuées dans des centres reconnus pour leur expertise dans ces pathologies (centres de référence ou de compétence pour la maladie) ou au sein de laboratoires de sommeil qualifiés pour la pédiatrie.

Même en l'absence de *guidelines* publiés concernant l'approche diagnostique et thérapeutique de ces patients, un certain nombre d'examen ont un intérêt indéniable.

### 6.1. Échelles et questionnaires

L'agenda de sommeil est une évaluation quantitative du sommeil sur les 24 heures. Rempli par l'enfant lui-même, si son âge le permet ou par ses parents, il permet de quantifier les temps de sommeil et d'apprécier leur répartition sur le nyctémère. L'agenda permet en particulier de visualiser la fréquence et la durée des siestes et de relever, le cas échéant, le nombre de cataplexies.

La somnolence diurne peut être évaluée grâce à des échelles ou questionnaires adaptés à l'enfant.

Ceux-ci sont peu nombreux et sont le plus souvent dérivés d'instruments validés chez l'adulte comme l'échelle de somnolence d'Epworth (Johns, 1991).

L'échelle de somnolence adaptée à l'enfant et à l'adolescent (ESEA) développée, en France, par l'équipe de Robert Debré est actuellement en cours de validation. Elle comporte dans sa dernière version dix items cotés de 0 à 3 et cherche à apprécier le degré de somnolence diurne des enfants à partir de six ans et des adolescents scolarisés. Il s'agit d'une autoévaluation. Un score strictement supérieur à 15 est pathologique et indique une affection de la vigilance (Gamble et al., 2008).

L'échelle de somnolence *pediatric daytime sleepiness scale* (PDSS) est également une autoévaluation effectuée à partir de 11 ans (Drake et al., 2003). Elle est constituée de huit items cotés de 0 à 4 (jamais à très souvent) et propose différents seuils en fonction de l'âge.

L'actimétrie consiste en une mesure de l'alternance repos/activité effectuée à l'aide d'un appareil miniaturisé de la taille

d'une montre, porté au poignet (ou à la cheville) sur une période de quelques jours à deux semaines et qui permet d'estimer les temps de sommeil diurne et nocturne ainsi que la continuité du sommeil. Cet examen peut être utile pour suivre l'évolution de la qualité du sommeil de nuit ou l'évaluation d'un traitement sur la SDE.

## 6.2. Examens électrophysiologiques

« L'examen polysomnographique » nocturne est le seul examen permettant de quantifier les stades de sommeil (il s'agit de l'examen de référence ou gold standard).

Les enfants atteints de narcolepsie ont un délai d'endormissement bref, le plus souvent inférieur à dix minutes et dans 50 % des cas environ un endormissement direct en sommeil paradoxal. Le sommeil est souvent instable avec de nombreux éveils qu'ils soient spontanés ou liés aux mouvements périodiques des jambes. L'endormissement en sommeil paradoxal survient en moins de 67 minutes ( $24,5 \pm 30$  minutes, intervalles 0-67) chez les patients narcoleptiques, comparés à une valeur moyenne de  $143,7 \pm 50,9$  minutes (intervalles 82,5-230,5) chez des enfants appariés en âge (Kotagal et al., 1990).

« Le test itératif de latence d'endormissement (TILE) » a été élaboré pour évaluer quantitativement la somnolence diurne. Il comprend cinq tests espacés de deux heures, réalisés entre 9 h 00 ou 10 h 00 et 17 h 00 ou 18 h 00. Les paramètres enregistrés sont l'EEG (C4-A1, O2-A1), les deux EOG, l'EMG mentonnier. L'enfant doit être âgé de plus de six ans. Il est allongé et reçoit la consigne de fermer les yeux et de ne pas résister au sommeil. Chaque test est interrompu après 20 minutes (30 minutes pour certains laboratoires) si le sujet ne s'est pas endormi ou après 15 minutes s'il s'est endormi.

Un sujet ne s'endormant pas lors d'une ou de plusieurs sessions du test est crédité d'une latence de 20 minutes (ou 30 minutes) à chaque fois. Un délai moyen d'endormissement supérieur à dix minutes lors des cinq tests est considéré comme non pathologique. Un délai moyen situé entre cinq et huit minutes indique une somnolence modérée et un délai moyen situé entre zéro et cinq minutes indique une somnolence sévère. Typiquement, le sujet narcoleptique adulte s'endort en un délai moyen inférieur à huit minutes et de deux à cinq fois en sommeil paradoxal (SOREMPs). Ces caractéristiques peuvent ne pas être présentes en début de maladie chez l'enfant. Il sera parfois nécessaire de répéter les TILE à plusieurs mois d'intervalle pour les obtenir (Kotagal et Goulding, 1996, Challamel et al., 1994).

Chez l'enfant narcoleptique, la latence d'endormissement est habituellement très courte (moins de cinq minutes), alors qu'elle est de 15 et 18 minutes chez les enfants témoins (Kotagal et Goulding, 1996). Ainsi, dans une série de 44 enfants narcoleptiques prépubères, tous les enfants avaient une latence moyenne de moins de cinq minutes avec des latences de  $1,5 \text{ minutes} \pm 39 \text{ secondes}$  (Guilleminault et Pelayo, 1998). Vingt-neuf (65 %) enfants avaient des endormissements en SP à chaque test, dix (22 %) en avait à quatre reprises et cinq (11 %) en avait trois. Il est à noter que les valeurs des latences d'endormissement diminuent avec la maturation pubertère. Le phénomène inverse s'observe avec

le vieillissement (Dauvilliers et al., 2004a). Entre l'adolescence et 65 ans, le nombre d'endormissements en SP diminue (respectivement  $3,66 \pm 1,5$  et  $2,78 \pm 1,31$ ) et la latence d'endormissement s'allonge (de  $3,6 \text{ minutes} \pm 3,4$  à  $5,2 \text{ minutes} \pm 3,4$ ).

Le « test itératif de maintien de l'éveil » (TME) est proposé à quatre occasions successives au cours de la journée. À la différence du TILE, l'enfant ou plus généralement l'adolescent, est assis dans un fauteuil dans la pénombre pendant une période de 40 minutes et reçoit pour consigne de résister au sommeil. Dès l'apparition d'une page de sommeil, le test est interrompu. Les valeurs normales ne sont pas clairement définies chez l'enfant et l'adolescent.

## 6.3. Examens biologiques

### 6.3.1. Typage HLA classe II

Les sujets narcoleptiques avec cataplexies présentent une association étroite avec le système HLA puisque la présence de HLA DQB1\*0602 est retrouvée chez 85 à 100 % de ces sujets contre 12 à 38 % dans la population générale.

Le typage HLA classe II est donc utile dans certains cas lorsque le doute est présent sur l'existence de cataplexies. La présence du groupe HLA DQB1\*0602 est un critère de support au diagnostic.

### 6.3.2. Dosage de l'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien

Le dosage de l'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien montre des taux effondrés principalement chez les patients cataplectiques HLA DQB1\*0602 positifs et dans la plupart des cas sporadiques. Sensible et très spécifique, ce test est réservé à la recherche (Dauvilliers et al., 2007), aux cas de cataplexies douteux mais fait désormais partie des critères diagnostiques de la narcolepsie avec cataplexie (révision de la classification internationale des troubles du sommeil, ICSD-2) (American academy of sleep medicine, 2005).

Comme chez l'adulte, des valeurs inférieures à 110 g/l (voire indosables) sont considérées comme anormales et quasi pathognomoniques de narcolepsie chez l'enfant.

## 6.4. Imagerie cérébrale : IRM

Celle-ci sera demandée chaque fois qu'un doute sur une narcolepsie d'origine secondaire est présent ou que l'examen clinique, neurologique ou dermatologique, oriente vers une pathologie de ce type.

Chez l'adolescent ou l'enfant, près de 20 % des hypersomnies peuvent être secondaires à une atteinte cérébrale, justifiant l'indication d'une imagerie cérébrale de façon urgente.

## 7. Diagnostic différentiel

### 7.1. Insuffisance de sommeil

La somnolence diurne (SDE) peut résulter soit d'un manque de sommeil, soit d'un sommeil de qualité insuffisante, soit de l'association des deux. Selon une enquête de la Sofres, en 2005, portant sur 509 adolescents de 15 à 19 ans en France, 55 % des

adolescents se plaignent de somnolence au moins une fois par semaine, 30 % des adolescents ont une tendance pathologique aux endormissements dans la journée.

Les troubles psychopathologiques, au premier rang desquels on retrouve la dépression, sont d'importantes causes de somnolence diurne ou de clinophilie chez l'enfant ou l'adolescent. Il peut s'agir d'épisodes dépressifs majeurs au sens du DSM IV-TR ou de troubles bipolaires. Les troubles de l'humeur ne sont pas exceptionnels chez les enfants ou adolescents narcoleptiques compte tenu du handicap engendré par la maladie.

Enfin, les hypersomnies d'origine centrale qui se manifestent par un besoin accru en sommeil comme dans l'hypersomnie idiopathique, l'hypersomnie récurrente ou syndrome de Kleine-Levin.

### 7.2. *Hypersomnie idiopathique avec et sans allongement du temps de sommeil*

Elle est suspectée sur l'existence d'un besoin de sommeil accru manifesté par des siestes prolongées, un temps de sommeil augmenté ou non, une ivresse de sommeil dans les formes avec allongement du temps de sommeil, sans que les autres signes cliniques et polysomnographies de la narcolepsie soient présents. Les endormissements en SP (SOREMp) ne sont pas retrouvés. Chez l'enfant, ce diagnostic doit donc être prudent et ne pourra être porté qu'après plusieurs années d'évolution, étant donné que les épisodes cataplectiques peuvent apparaître tardivement et que les critères polygraphiques de la narcolepsie peuvent manquer au début de la maladie.

### 7.3. *Hypersomnie récurrente ou syndrome de Kleine-Levin*

Les patients sont des adolescents ou des adultes jeunes qui présentent des épisodes d'hypersomnie sévère (> 18 heures toutes les 24 heures) accompagnés de troubles cognitifs (confusion, amnésie, déréalisation) ou du comportement (hyperphagie, hypersexualité, comportements inadaptés). Cette pathologie débute le plus souvent pendant l'adolescence. C'est une pathologie très rare, survenant principalement chez le garçon. Ces épisodes de somnolence surviennent de façon irrégulière et imprévisible et sont en moyenne d'une durée de huit jours (Arnulf et al., 2005). Entre les épisodes, il n'y a aucun signe de la maladie. L'origine n'est pas connue, mais le pronostic est bon dans la plupart des cas, avec guérison complète et définitive.

## 8. **Approches thérapeutiques**

Le traitement de cette affection est essentiellement symptomatique ne laissant actuellement entrevoir aucun espoir de guérison définitive, ni même de rémission chez des sujets qui doivent se soumettre à une prise, au long cours et le plus souvent pluriquotidienne, de psychotropes. S'agissant d'un traitement sur le long terme, un diagnostic et une évaluation de la maladie les plus précis possibles doivent avoir été réalisés avant l'initiation de toute thérapeutique médicamenteuse.

### 8.1. *Approches non médicamenteuses : comportementales et hygiène de vie*

Une hygiène de vie et un rythme veille-sommeil réguliers sont fortement recommandés chez les enfants et adolescents atteints de narcolepsie. Il sera important de veiller à ce que les siestes de fin de journée (retour de l'école) n'interfèrent pas avec les temps de sommeil nocturne.

Bien qu'aucune étude n'en ait réellement démontré l'efficacité, des mesures visant à autoriser un ou plusieurs temps de sommeil dans la journée sont le plus souvent conseillées. Une à deux siestes programmées de 20 à 30 minutes augmentent la vigilance diurne et les performances psychomotrices. Ces siestes doivent être encouragées, mais elles ne sont pas toujours bien acceptées en milieu scolaire par les enfants ou a fortiori par les adolescents.

Au plan scolaire, il est conseillé que les enseignants soient informés le plus précisément possible de la maladie et de ses conséquences. Des aménagements peuvent être proposés dans le cadre du projet personnalisé de scolarisation (PPS).

Ce projet organise la scolarité de l'élève handicapé. Il assure la cohérence et la qualité des accompagnements et des aides nécessaires à partir d'une évaluation globale de la situation et des besoins de l'élève : accompagnement thérapeutique ou rééducatif, attribution d'un auxiliaire de vie scolaire ou de matériels pédagogiques adaptés, aide aux équipes pédagogiques par un emploi vie scolaire.

Selon les cas, une aide peut être proposée à l'école sous forme d'intervention d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS) ou par l'obtention d'un tiers temps supplémentaire pour les examens.

Parmi les propositions possibles :

- tiers temps pour les contrôles ou exercice facultatif lorsque le tiers temps n'est pas aménageable (par exemple, entre deux heures de cours) ;
- évaluation des compétences en privilégiant l'oral (par exemple, définitions à apprendre par cœur) ;
- un lieu de repos à disposition (lit à l'infirmerie pour les siestes éventuelles) ;
- accès prioritaire à la cantine pour éviter une attente source de fatigue et d'accès de sommeil, voire de cataplexies ;
- admettre des retards (SDE matinale) ;
- trouver des solutions pour la prise des notes (photocopies, cahier de liaison...) ;
- prévoir un aménagement des activités sportives (danger possible en cas de cataplexie, natation, escalade, grimpe de corde...).

Un soutien psychologique est souvent nécessaire, permettant à l'enfant de faire le deuil d'un état de santé précédent et d'accepter progressivement la réalité d'une affection chronique et invalidante.

Le rôle des associations (Association française de narcolepsie [ANC]) est également fondamental, en permettant aux jeunes patients d'échanger des informations et des conseils quant à la gestion de leur maladie, souvent sous forme de réunions de groupes, d'échanges par Internet ou de rencontres lors de séjours de vacances.

## 8.2. Approches médicamenteuses

Soulignons d'emblée qu'il n'existe aucun médicament ayant reçu d'AMM dans le traitement de la narcolepsie chez l'enfant et l'adolescent, ce qui n'est pas sans poser un réel problème de santé publique. S'il n'existe pas de *guidelines* clairement établis pour le traitement de la maladie chez l'enfant, un certain nombre de bonnes pratiques sont généralement admises, parmi lesquelles la préférence pour la monothérapie d'emblée (absence d'arguments pour l'association de traitements) et la conduite d'un traitement à doses efficaces et suffisamment prolongées. Les *guidelines* récemment proposés chez l'adulte (EFNS) ne s'appliquent pas à l'enfant (Billiard et al., 2006). Chez l'enfant les pratiques reposent le plus souvent sur des données empiriques même si de rares essais cliniques ont pu avoir lieu au cours des dernières années. Des propositions de stratégies thérapeutiques ont été publiées (2001), mais qui reposaient essentiellement sur des données empiriques à partir de produits utilisés chez l'adulte dont en particulier les antidépresseurs tricycliques connus pour leur mauvaise tolérance chez l'enfant.

### 8.2.1. Médicaments de la SDE

Les médicaments psychostimulants (méthylphénidate) ou éveillants (modafinil) ont des traitements de première intention de la SDE.

Le mode d'action du modafinil est complexe, mais une action alpha 1 adrénérique et une action directe et indirecte sur les systèmes dopaminergiques ainsi qu'une implication des mécanismes sérotoninergiques/GABAergiques ont été proposées pour en expliquer l'action. Le modafinil est effectif en améliorant la vigilance diurne à des posologies comprises entre 100 à 600 mg/j en une à deux prises matin et midi. Les effets secondaires sont le plus souvent bénins, représentés par les céphalées, la nervosité, l'anxiété, les nausées, l'insomnie en début de traitement. Il n'est pas rapporté de tolérance ou de dépendance à long terme. Compte tenu de son effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450, il est indispensable de proposer une contraception normodosée contenant 50 µg d'éthinylestradiol chez la jeune fille active sexuellement. L'effet favorable du modafinil sur la SDE a été rapporté sur une petite série d'enfants narcoleptiques ( $n = 13$ ) (Ivanenko et al., 2003).

Dans une étude portant sur 26 sujets, cette fois randomisée et en double insu, Owens (2007) a rapporté une bonne tolérance et efficacité du modafinil chez des enfants âgés de six à 16 ans souffrant de somnolence excessive ou de syndrome d'apnées du sommeil. Dix-neuf patients étaient inclus dans le bras de traitement Modafinil avec une tolérance satisfaisante en particulier sur les paramètres cardiovasculaires, pour des posologies allant de 100 à 400 mg/j.

Une autre étude, européenne cette fois, a récemment été conduite ; elle visait à évaluer la tolérance et l'efficacité du modafinil en population pédiatrique. Il s'agissait d'une étude en ouvert, qui portait sur 92 enfants narcoleptiques ou atteints de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives au cours du sommeil (SAHOS), âgés de six à 16 ans. Le modafinil était administré à des posologies allant de 100-400 mg/j en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Les résultats montraient une amélioration globale chez 91 % des patients ainsi qu'une amélioration de la SDE à l'échelle PDSS. L'événement

indésirable le plus fréquent était les maux de tête. La tolérance cardiovasculaire était bonne. Le modafinil améliorait les compétences et les troubles comportementaux chez les enfants narcoleptiques et souffrant de SDE en rapport avec un SAHOS (Nevsimalova et al., 2008).

Le méthylphénidate à libération immédiate (Ritaline<sup>®</sup>) prolongée ou progressive (Concerta<sup>®</sup> LP ou Ritaline<sup>®</sup> LP) est le médicament de deuxième intention de la SDE. Ce produit bloque la recapture de la dopamine et/ou de la norépinéphrine, mais n'inhibe pas les transporteurs des vésicules monoaminergiques. Les posologies varient en fonction de la forme utilisée et se situent pour la Ritaline<sup>®</sup> à libération immédiate entre 0,5 et 1 mg/kg par jour. Les effets secondaires les plus fréquents sont la perte d'appétit, la nervosité, les tics, les céphalées, l'insomnie d'endormissement. Les formes retard permettent de mieux couvrir les besoins diurnes tout en diminuant les effets secondaires.

Les médicaments de troisième intention sont le mazindol et les amphétamines. Le mazindol (Teronac<sup>®</sup>) (disponible sous ATU) est un dérivé imidazole qui bloque la recapture de la dopamine et de la noradrénaline et qui possède une action sur la SDE et les cataplexies. La posologie est de 1 à 4 mg/j en deux prises matin et midi. Les effets secondaires sont les troubles gastro-intestinaux, du rythme cardiaque, les céphalées et les vertiges.

Les médicaments de type amphétaminiques (Dextroamphétamine [Dexédrine<sup>®</sup>]) doivent être utilisés avec précaution en raison des effets secondaires (insomnie, irritabilité, hypertension artérielle, réactions psychotiques...) ainsi que du risque de tolérance et de dépendance. À noter qu'il n'existe pas d'AMM pour ces traitements chez l'adulte.

Des médicaments plus récents ont montré leur intérêt dans la narcolepsie de l'adulte et sont en attente d'être étudiés plus largement chez l'enfant. Ainsi, l'oxybate de sodium (gamma-hydroxybutyrate) (Xyrem<sup>®</sup>) a démontré son efficacité sur la somnolence diurne, la cataplexie, et sur le mauvais sommeil nocturne chez les narcoleptiques adultes. Ce produit agit sur le complexe GABA, en particulier par stimulation des récepteurs GABA-B, et produit une action plus physiologique que les benzodiazépines (BZD) sur l'architecture du sommeil puisqu'il augmente le sommeil à ondes lentes et préserve le sommeil paradoxal. Il est difficile de dire si l'effet anticataplectique et/ou l'amélioration de la vigilance diurne de cette molécule est due à l'amélioration de la qualité du sommeil. Le traitement est initié avec 1,5 g en deux prises nocturnes (étant donné sa très brève demi-vie de 40 à 60 minutes) et est augmenté, si besoin, progressivement jusqu'à un maximum de 9 g toutes les nuits.

Les effets secondaires sont les céphalées, les vertiges, l'humeur dépressive, le somnambulisme, l'énurésie, l'insomnie terminale (le patient se réveille tôt vers quatre à cinq heures du matin et ne peut plus se rendormir). La prise d'alcool est formellement contre-indiquée. Le risque de mésusage de ce produit implique des conditions de délivrance strictes (Tableau 1).

### 8.2.2. Cataplexies

Le traitement de première intention des cataplexies chez l'adulte devrait être le sodium oxybate (Xyrem<sup>®</sup>), car il a reçu l'AMM dans cette indication. Chez l'enfant et l'adolescent, ce produit a montré un intérêt dans cette indication (Kotagal



**Tableau 1 – Traitements médicamenteux de la narcolepsie-cataplexie de l'enfant**  
**Medical treatment of child narcolepsy-cataplexy**

Médicament	Ordonnance	Durée maximale	Délivrance	Possibilité de renouvellement par le médecin traitant	Particularités
Modiodal <sup>®</sup> 100 mg	D'exception (bleue)	Six mois dose : 100 à 400 mg/j, 1 à 2 prises Occasionnellement 600 à 800 mg	Mensuelle, à la pharmacie d'officine	Oui, dans l'année	Initiation hospitalière ; réinitiation annuelle hospitalière
Ritaline <sup>®</sup> 10 mg	Sécurisée (stupéfiants), en toutes lettres	28 jours dose : 10 à 60 mg/j en 2 à 3 prises	Mensuelle, à la pharmacie d'officine	Oui, mais préciser « traitement annuel » sur la première ordonnance	Initiation hospitalière ; réinitiation annuelle hospitalière. Combinaison possible avec le Modiodal ou les formes LP
	0,5 à 1 mg/kg par jour		Rapporter chaque mois l'ordonnance initiale hospitalière		Idem Ritaline <sup>®</sup>
Ritaline <sup>®</sup> LP 20, LP 30, LP 40	Sécurisée (stupéfiants), en toutes lettres	28 jours dose : 20 à 60 mg en 1 à 2 prises	Idem Ritaline <sup>®</sup>	Idem Ritaline <sup>®</sup>	Idem Ritaline <sup>®</sup>
Concerta <sup>®</sup> 18 mg, 36 mg, 54 mg	Sécurisée (stupéfiants), en toutes lettres	28 jours dose : 18 à 72 mg en 1 à 2 prises	Idem Ritaline <sup>®</sup>	Idem Ritaline <sup>®</sup>	Idem Ritaline <sup>®</sup>
Xyrem <sup>®</sup> solution	Sécurisée (stupéfiants), en toutes lettres + carnet de suivi Ex : « Xyrem <sup>®</sup> quatre grammes cinq au coucher et en milieu de nuit pendant 28 jours »	28 jours doses : 3 g à 9 g/nuit en deux fois	Mensuelle, à la pharmacie hospitalière	Oui, il faut préciser le nom du médecin qui renouvellera sur le carnet de suivi	2008 : remplir de façon mensuel le carnet de suivi
Téronac <sup>®</sup> 1 mg	Sécurisée (stupéfiants), en toutes lettres « Téronac un mg, deux cp le matin et le midi pendant 28 jours soit 112 cp »	28 jours dose : 1 à 4 mg/j	Mensuelle, à la pharmacie hospitalière	Non (ATU : le prescripteur prend la responsabilité du traitement)	ATU : demande initiale à l'AFSAPS pour 3 mois, puis renouvellement d'ATU tous les 6 mois, en renvoyant le rapport bénéfice/ risque
Mélatonine	Ordonnance normale	3 mois dose : 0,5 à 5 mg/j	Pharmacie d'officine	Oui	Certaines pharmacies ont du mal à à s'approvisionner le grossiste

Absence d'AMM pour ces produits chez l'enfant.

et al., 2004). Dans une étude pilote et en ouvert portant sur un très petit nombre de sujets ( $n = 8$ ), 88 % des enfants ou adolescents présentant une narcolepsie sévère s'amélioraient au niveau de la fréquence et de la sévérité des épisodes de cataplexie. Le score de somnolence d'Epworth passait de 19 à 12,5. Les traitements psychostimulants et anticataplectiques étaient maintenus.

En seconde intention, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) comme la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>) (20 à 60 mg/j) ou un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, la venlafaxine (Effexor<sup>®</sup>) (75 à 300 mg) ont montré une efficacité sur les cataplexies ainsi que sur les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil. Les antidépresseurs tricycliques sont aussi proposés en particulier la clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>), débuté à de faibles doses de 10–20 mg, puis augmentée éventuellement à 75 mg/j. Les effets secondaires de type anticholinergiques ainsi qu'un possible

retentissement cardiovasculaire (allongement de QT en particulier) en limitent l'utilisation. Un effet rebond sur les cataplexies est fréquent lors de l'arrêt brutal des tricycliques.

Enfin, le mazindol aux doses indiquées pour la SDE peut aussi présenter un intérêt pour le traitement des cataplexies.

Notons toutefois, que le traitement bien conduit de la SDE est susceptible de retentir de façon positive et indirecte sur la fréquence des cataplexies.

### 8.2.3. Traitement des dyssomnies associées

Les hypnotiques benzodiazépiniques et non benzodiazépiniques sont peu efficaces et rarement utilisés. Ils peuvent majorer la somnolence diurne. L'oxybate de sodium (Xyrem<sup>®</sup>) tend à diminuer le nombre d'éveils nocturnes et à augmenter le sommeil lent profond. Il pourrait représenter un traitement particulièrement intéressant dans les dyssomnies précoces chez les enfants atteints de narcolepsie.

#### 8.2.4. Traitement des comorbidités associées

Un SAHOS ou des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil seront systématiquement recherchés et pourront faire l'objet d'un traitement spécifique chaque fois que nécessaire. Un traitement par ventilation par pression positive continue au cours de la nuit pourra être indiqué chez les enfants ou adolescents présentant un SAHOS d'intensité sévère. Le traitement des mouvements périodiques au cours du sommeil n'est pas codifié chez l'enfant. Les agonistes dopaminergiques montreraient une certaine efficacité chez des enfants atteints de RLS et pourraient constituer une voie de recherche intéressante dans cette indication (Konofal et al., 2005).

### 8.3. Nouvelles voies thérapeutiques

#### 8.3.1. Psychostimulants

Les antagonistes sélectifs de l'histamine (anti-H3) font l'objet d'étude de phase II chez l'adulte narcoleptique avec de bons résultats (Lin et al., 2008). L'atomoxetine (Strattera<sup>®</sup>) indiqué dans le TDHA a également fait l'objet d'une étude polysomnographique chez l'enfant (Sangal et al., 2006). L'atomoxetine apparaît une alternative de première intention aux médicaments psychostimulants (méthylphénidate) et aurait un effet intéressant sur les cataplexies rapportés chez l'adulte (Niederhofer, 2005).

Le patch de libération transcutanée de méthylphénidate, comme le *methylphenidate transdermal system* (système MTS) de Daytrana<sup>®</sup> permet une libération progressive du produit actif en évitant un effet rebond, souvent responsable d'insomnie d'endormissement. Il pourrait limiter la pénibilité de la prise médicamenteuse uni- ou pluriquotidienne chez l'enfant et favoriser la compliance au traitement sur le long terme.

#### 8.3.2. Traitements des dyssomnies associées

La mélatonine est une alternative possible chez l'enfant et l'adolescent du fait de son excellente tolérance et de son effet chronobiotique. Quelques études avec ce produit sont actuellement publiées chez l'enfant TDAH, mais des essais cliniques précisant la tolérance et l'efficacité du produit en particulier au plan neuroendocrinien restent à effectuer. Il convient d'être prudent chez l'adolescent du fait d'un effet possible sur la spermatogénèse.

Il n'existe pas d'études dans la narcolepsie de l'enfant publiées à ce jour.

### 8.4. Thérapies émergentes

#### 8.4.1. Thérapie immunologique

Les traitements à visée immunosuppressive pourraient apparaître comme des traitements de choix pour limiter ou inhiber le processus auto-immun supposé responsable de la maladie. Les corticoïdes ont été proposés par quelques équipes et un cas rapporté dans la littérature (Hecht et al., 2003) selon un protocole de trois semaines de traitement à raison de 1 g/kg par jour n'a montré aucune amélioration clinique de la narcolepsie. L'association d'une corticothérapie (prednisone) aux immunoglobulines a été proposée chez un enfant narcoleptique, mais avec une tolérance très médiocre des corticoïdes et l'apparition de nombreux effets secondaires (endocriniens, cutanés, psychiques) (Lecendreux et al., 2003).

Dans la narcolepsie, un premier enfant a été traité par immunoglobulines humaines par notre équipe (Lecendreux et al., 2003), quatre mois seulement après l'apparition des premiers symptômes. Les cataplexies se sont vues améliorées de façon significative (observation des deux parents) dans les semaines suivant le traitement par « immunoglobulines (IgG) IV ». Une rechute (réapparition des cataplexies partielles) a été observée à distance, mais le traitement par immunoglobulines n'a pas pu être répété.

Une amélioration des cataplexies a également été rapportée très peu de temps après par l'équipe de Montpellier chez quatre patients traités par IgG (Dauvilliers et al., 2004a). Les IgG étaient utilisées à la dose de 1 mg/kg par jour pendant deux jours consécutifs répétés à trois reprises à quatre semaines d'intervalle. Comme pour le patient précédemment rapporté, l'efficacité du traitement a été constatée chez les quatre patients de façon marquée pour les cataplexies, les paralysies du sommeil et les hallucinations hypnagogiques.

Plusieurs mois après le traitement par IgG IV, aucun des patients ne devait être soumis à un traitement anticataplectique symptomatique (Dauvilliers, 2006). Ces résultats très encourageants pour les cataplexies (patients sévèrement affectés) apparaissaient de façon plus modérée pour la SDE. Des études contrôlées en double insu doivent toutefois être entreprises pour confirmer ces premiers résultats.

#### 8.4.2. Thérapie basée sur le système hypocréatine/orexien par agoniste et transplantation neuronale

À l'avenir, les traitements par agonistes hypocrétergiques, voire le remplacement des neurones à hypocréatine par des cellules souches pourraient être discutés pour les patients sévèrement affectés.

## 9. Conclusion

La narcolepsie avec ou sans cataplexie est une maladie chronique et invalidante dont le début dans l'enfance concernerait près d'un tiers des sujets. Si les principaux symptômes rencontrés chez l'enfant et l'adolescent ne diffèrent pas de façon majeure de ceux présents chez l'adulte, le délai d'apparition des symptômes et la fréquence des formes incomplètes peuvent rendre difficile le diagnostic à un jeune âge.

Une meilleure reconnaissance des symptômes de narcolepsie par la communauté médicale et l'accent porté sur le dépistage des troubles de l'éveil devraient permettre que cette affection soit identifiée de façon précoce. La SDE et les cataplexies restent certainement des symptômes d'alerte majeurs qui doivent faire envisager ce diagnostic dans les meilleurs délais. Chez l'enfant la prise de poids précoce et inexplicite doit également être considérée comme un possible signe d'appel. L'existence de narcolepsies secondaires impose de pratiquer une évaluation systématique dès qu'il existe un doute sur une cause éventuelle en particulier tumorale.

La narcolepsie est une affection qui, si elle n'engage pas le pronostic vital, constitue un handicap tout au long de la vie et tout particulièrement en période d'apprentissage scolaire.

Un diagnostic précoce devrait permettre de mettre en place des mesures appropriées tant au plan de l'approche thérapeutique que de l'aménagement de l'environnement familial et scolaire. S'agissant d'une maladie rare, la création de centres de référence à vocation pédiatrique en France a pour mission d'optimiser le repérage précoce ainsi que la prise en charge et le suivi des enfants et adolescents atteints de narcolepsie.

## R É F É R E N C E S

- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed., Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Arii J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Sawaishi Y, Kimura S, Watanabe A, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in childhood narcolepsy and neurologic disorders. *Neurology* 2004;63:2440-2.
- Arnulf I, Lin L, Zhang J, Russell IJ, Ripley B, Einen M, Nevsimalova S, Bassetti C, Bourgin P, Nishino S, Mignot E. CSF versus serum leptin in narcolepsy: is there an effect of hypocretin deficiency? *Sleep* 2006;29:1017-24.
- Arnulf I, Zeitzer JM, File J, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain* 2005;128:2763-76 [Epub 2005 Oct 1].
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmächer T, Reading P, Sonka K. EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035-48.
- Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, Nasr M, Lyon-Caen O, Willer JC, Derenne JP, Arnulf I. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007;30:1267-73.
- Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17(8 Suppl.):S17-20.
- Dahl RE, Holttun J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:834-41.
- Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Ann Neurol* 2006;60:153.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
- Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, Touchon J, Billiard M, Montplaisir J. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology* 2004;62:46-50.
- Dauvilliers Y, Maret S, Bassetti C, Carlander B, Billiard M, Touchon J, Tafti M. A monozygotic twin pair discordant for narcolepsy and CSF hypocretin-1. *Neurology* 2004;62:2137-8.
- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, Billiard M. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-33.
- Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, Pietro B. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 2003;26:455-8.
- Gamble H, Konofal E, Lecendreux M, Sanchez-Garrido L, Gonnet S, Giordanella JP. A validation study of a version of the Epworth sleepiness scale adapted for children and adolescents 2008 [submitted for publication].
- Gondipalli P, Tobias JD. Anesthetic implications of Möbius syndrome. *J Clin Anesth* 2006;18:55-9.
- Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol* 1998;43:135-42.
- Hayes Jr D. Narcolepsy with cataplexy in early childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:361.
- Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, Mignot E. Report of a case of immunosuppression with prednisone in an eight-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep* 2003;26:809-10.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003;111:302-7.
- Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med* 2003;4:579-82.
- Kanbayashi T, Abe M, Fujimoto S, Miyachi T, Takahashi T, Yano T, Sawaishi Y, Arii J, Szilagyi G, Shimizu T. Hypocretin deficiency in Niemann-Pick type C with cataplexy. *Neuropediatrics* 2003;34:52-3.
- Konofal E, Arnulf I, Lecendreux M, Mouren MC. Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome. *Pediatr Neurol* 2005;32:350-1.
- Kotagal S, Hartse KM, Walsh JK. Characteristics of narcolepsy in preteenaged children. *Pediatrics* 1990;85:205-9.
- Kotagal S, Goulding PM. The laboratory assessment of daytime sleepiness in childhood. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:208-18.
- Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med* 2004;5:147-50.
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:803-12.
- Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003;12:347-8.
- Lenn NJ. HLA-DR2 in childhood narcolepsy. *Pediatr Neurol* 1986;2:314-5.
- Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, Kocher L, Yanagisawa M, Lehert P, Ligneau X, Perrin D, Robert P, Roux M, Lecomte JM, Schwartz JC. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin (-/-) mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008;30:74-83.
- Manni R, Zucca C, Martinetti M, Ottolini A, Lanzi G, Tartara A. Hypersomnia in dystrophia myotonica: a neurophysiological and immunogenetic study. *Acta Neurol Scand* 1991;84:498-502.
- Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:37-41.
- Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006;29:1025-9.
- Nevsimalova S, Roth B, Zouhar A, Zemanova H. Narkolepsie-kataplexie a periodicka hypersomnie se zacatkem v kojeneckem veku. *Cs Pediatr* 1986;41:324-7.
- Neušimalová S, Lecendreux M, Bruni O et al. Modafinil as treatment for excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea or narcolepsy in children and adolescents: a six-month open-label study 2008 [Submitted for publication].
- Niederhofer H. Atomoxetine also effective in patients suffering from narcolepsy? *Sleep* 2005;28:1189.
- Owens J. Modafinil is well tolerated in children and adolescents with excessive sleepiness and obstructive sleep apnea: a 6-week double blind study, Communication, APSS, Minneapolis, 2007.
- Parkes JD, Clift SJ, Dahlitz MJ, Chen SY, Dunn G. The narcoleptic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:221-4.

- Park JD, Radtke RA. Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:512-3.
- 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;6:991-7.
- Plazzi G, Parmeggiani A, Mignot E, Lin L, Scano MC, Posar A, Bernardi F, Lodi R, Tonon C, Barbiroli B, Montagna P, Cicognani A. Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology* 2006;66:1577-9.
- Pollack CP. The rhythms of narcolepsy. *Narcolepsy Netw* 1995;8:1-7.
- Rogers AE, Rosenberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep* 1990;13:42-52.
- Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006;29:1573-85.
- Schuld A, Blum WF, Uhr M, Haack M, Kraus T, Holsboer F, Pollmächer T. Reduced leptin levels in human narcolepsy. *Neuroendocrinology* 2000;72:195-8.
- Sharp SJ, D'Cruz OF. Narcolepsy in a 12-month-old boy. *J Child Neurol* 2001;16:145-6.
- Silber M, Krahn L, Olson E, Pankranz V. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County. Minnesota: A population-based study. *Sleep* 2002;25:197-202.
- Stephenson JB, Hoffman MC, Russell AJ, Falconer J, Beach RC, Tolmie JL, McWilliam RC, Zuberi SM. The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. *Brain Dev* 2005;27:108-13.
- Stores G, Montgomery P, Wiggs L. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* 2006;118:e1116-23.
- Tobias ES, Tolmie JL, Stephenson JB. Cataplexy in the Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 2002;87:170.
- Vankova J, Stepanova I, Jech R, Elleder M, Ling L, Mignot E, Nishino S, Nevsimalova S. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep* 2003;26:427-30.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, Centurione A, Rogan PK, Mascari M, Vela-Bueno A. Daytime sleepiness and REM abnormalities in Prader-Willi syndrome: evidence of generalized hypoarousal. *Int J Neurosci* 1996;87:127-39.
- Wise MS. Childhood Narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl. 1):S37-42. Review.
- Wittig R, Zorick F, Roehrs T, et al. Narcolepsy in a seven-year-old child. *J Pediatr* 1983;2:314-5.
- Yoss R, Daly D. Narcolepsy in children. *Pediatrics* 1960;25:1025-33.
- Young D, Zorich F, Wittig R, et al. Narcolepsy in a pediatric population. *Am J Dis Child* 1988;142:210-4.