

# Histoire de la narcolepsie de 1877 à 1980 émergence d'une nouvelle entité clinique \*

par Louis JACOB\*\* et Emmanuel MIGNOT \*\*\*

La narcolepsie - du grec narcos, somnolence, et lepticos, qui prend subitement - est un trouble du sommeil caractérisé par cinq symptômes : hypersomnolence diurne, cataplexie (perte brusque du tonus musculaire, typiquement induite pas des émotions tel le rire), paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques (au moment de l'endormissement) et dérégulation du sommeil nocturne. Cette maladie fascine depuis plus d'un siècle les médecins, tant par le caractère invalidant de la somnolence que par la soudaineté des crises cataplexiques. Nous allons rappeler dans cet article les principales découvertes qui ont été réalisées sur la narcolepsie, depuis les premières descriptions qui remontent au milieu de la deuxième moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle jusqu'au début des années 1980.

## La narcolepsie de Westphal

Bien qu'elle ait été longtemps connue sous le nom de maladie de Gélineau, elle fut d'abord décrite par le neurologue allemand Carl Westphal (1, 2). C'est en 1877, au cours du congrès de la *Société de Médecine et de Psychologie de Berlin*, qu'il présenta deux cas qu'il publia par la suite dans un journal allemand de neurologie et de psychiatrie où il était lui-même éditeur (3). On retiendra de la description de Westphal que ses patients étaient victimes d'attaques cataplexiques au cours desquelles ils perdaient leur tonus musculaire tout en restant éveillés. Notons que les deux patients examinés par le neurologue allemand présentaient également de fréquentes insomnies pendant la nuit suggérant une dérégulation du sommeil nocturne, ce qui est désormais bien établi dans la narcolepsie. Rappelons enfin que Westphal fut aussi le premier à suspecter des formes familiales de la maladie, après avoir lui-même appris que la mère d'un de ses patients avait souffert de crises cataplexiques récurrentes. Il discute en détail le fait que cette maladie n'est probablement pas d'origine épileptique.

## La narcolepsie de Gélineau

Trois ans plus tard, en 1880, Jean-Baptiste Gélineau, médecin de la Marine, compléta la description faite par Westphal en observant et publiant dans la *Gazette des Hôpitaux*

---

\* Séance de février 2016.

\*\* 234, boulevard Raspail, 75014 Paris.

\*\*\* Directeur du centre de recherche sur le sommeil de l'université de Stanford, 3165 Porter Drive, Palo Alto, Californie, Etats-Unis.

le cas d'un homme de trente-huit ans atteint de narcolepsie (4). Aussi surprenant que cela puisse être, le militaire originaire de Gironde attribua la découverte de la narcolepsie à un certain Dr Caffé, et non à Carl Westphal. La petite histoire voudrait en effet que Gélineau ait lu un rapport datant de 1862 dudit Dr Caffé, rapport dans lequel celui-ci aurait décrit un cas de narcolepsie. Néanmoins, neurologues et chercheurs s'accordent aujourd'hui à dire que le malade décrit par son confrère était probablement victime d'apnée du sommeil, une pathologie beaucoup plus fréquente, faisant de Westphal le premier médecin à avoir véritablement observé la narcolepsie. Après avoir fait référence au patient du Dr Caffé dans son article de 1880, Gélineau évoqua le cas d'un de ses malades touché depuis plusieurs années par de très fréquentes crises de sommeil qui pouvaient survenir plusieurs centaines de fois par jour, poussant alors l'homme à abandonner son travail et à se faire aider par son jeune fils. Le tableau clinique fut d'une telle sévérité que les visites chez Gélineau furent systématiquement interrompues, le patient s'endormant toutes les demi-heures. Il semblerait que ces crises eussent été déclenchées par certaines émotions, et associées à de la cataplexie ainsi qu'à des paralysies du sommeil. Un épisode de cataplexie est particulièrement bien décrit, le patient s'écroulant au zoo du jardin des plantes après qu'un singe eut fait des grimaces amusantes au visiteur. En fin clinicien, Gélineau observa rapidement que son malade restait conscient pendant les crises qui le secouaient, ce qui lui permit de distinguer la narcolepsie d'autres troubles neurologiques et psychiatriques. Il est d'ailleurs important de noter que le terme de cataplexie ne fut inventé qu'en 1902 par un médecin allemand, Loewenfeld (5), et que Gélineau utilisa dans son article le terme d'astisie, symptôme qui avait pendant longtemps été associé à tort avec certaines formes d'épilepsie. Soulignons enfin que, malgré son examen clinique précis, le médecin français omit d'évoquer les hallucinations hypnagogiques dont les patients narcoleptiques sont souvent victimes. Le patient de Gélineau pourrait avoir été à ce titre atypique, dans la mesure où il ne présenta pas de dérégulations du sommeil nocturne et développa la narcolepsie très tardivement, la maladie apparaissant généralement pendant l'enfance ou l'adolescence. Il est enfin intéressant de noter que Gélineau fut cependant mis au courant des travaux de Westphal, puisqu'il publia une traduction de son travail sur l'agoraphobie intitulée "la phobie des Allemands" (6). Les deux hommes se sont-ils rencontrés ? L'histoire ne le dit pas.

### **Neurobiologie, grippe espagnole et implication de l'hypothalamus postérieur dans la narcolepsie**

De guerre en guerre, la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle et le début du XX<sup>ème</sup> vont définir le monde moderne. Alors que la première guerre mondiale se déclare, une forme sévère de grippe secoue le monde et tue plus de gens que toutes les guerres du XX<sup>ème</sup> siècle réunies. Le résultat probable d'un réassortiment de virus influenza A H1N1 aviaire et humain, la grippe "espagnole", fera plus de 50 millions de victimes. Fulgurante, elle tue plus souvent les gens jeunes, épargnant les plus âgés qui ont probablement une immunité distante pour ce virus. Des complications neurologiques bizarres apparaissent chez certains patients et amènent des malades à développer une encéphalite que le médecin allemand von Economo baptisera "léthargique" (7). Cette encéphalite saisonnière, associée à des infiltrations cellulaires périvasculaire et de la nécrose, frappera des milliers de patients de 1914 à 1923, pour disparaître ensuite mystérieusement, sa relation avec la grippe espagnole n'ayant jamais été vraiment établie. Ses symptômes varient selon la localisation des lésions cérébrales, mais la forme la plus fréquente associe une profonde

somnolence avec une paralysie oculaire du III<sup>ème</sup> nerf facial, évoluant ensuite vers la maladie de Parkinson.

Von Economo, baron, aviateur, scientifique et médecin, s'intéresse à la pathologie et observe que les lésions des patients somnolents sont principalement localisées dans l'hypothalamus postérieur, s'étendant cependant jusqu'au pont du mésencéphale, postulant un rôle critique pour ces régions dans la régulation de l'éveil. Il suggère alors que la narcolepsie implique cette région cérébrale (7): "il est probable que la narcolepsie de Westphal et Gélineau ait aussi son origine dans cette région cérébrale". Même si le docteur von Economo est souvent crédité pour cette découverte qui ne sera confirmée que dans les années 2000, il est important de noter que d'autres médecins avaient antérieurement émis cette hypothèse en relation à des cas de narcolepsie associée à des tumeurs périvertriculaires. Curieusement, bien que la somnolence était un signe majeur de cette encéphalite, les attaques de cataplexie ne sont reportées que dans quelques cas, ce qui met en doute la possibilité d'une relation directe entre cette pathologie et la narcolepsie *per se*.

### **Premiers traitements amphétaminiques**

Il faudra attendre plus de cinquante ans, en 1935, pour voir émerger le premier traitement efficace contre la narcolepsie. Mise sur le marché en 1928 en tant que décongestionnant nasal, la benzédrine est rapidement testée chez les patients narcoleptiques (8). C'est à deux médecins américains, Dr Myron Prinzmetal et Dr Wilfred Bloomberg du département de médecine de l'hôpital de Boston, que l'on doit le premier essai clinique qui permit de valider l'utilisation de la benzédrine dans la narcolepsie. La benzédrine ainsi qu'une autre molécule amphétaminique, l'éphédrine, furent données en aveugle à neuf patients atteints de crises cataplexiques. Les symptômes de la maladie chez quatre de ceux qui reçurent la première molécule furent grandement atténués, et Prinzmetal et Bloomberg conclurent à l'efficacité de la benzédrine dans la narcolepsie. Depuis cette découverte des années 1930, plusieurs dérivés amphétaminiques ont été utilisés chez les patients narcoleptiques, car ils permettent en particulier de combattre l'hypersomnolence diurne via une stimulation du relargage ou inhibition de recapture de dopamine dans le cerveau. Le lecteur n'est néanmoins pas sans savoir que l'utilisation de telles molécules est associée à de nombreux effets secondaires, comme addiction, migraines, anxiété ou augmentation de la pression sanguine. Les dérivés amphétaminiques purement dopaminergiques sont de plus inefficaces contre la cataplexie.

### **Implication du sommeil paradoxal dans la narcolepsie**

L'histoire de la narcolepsie est à bien des égards singulière. Les premiers traitements utilisés pour soulager les symptômes retrouvés dans cette maladie furent découverts avant même que la physiopathologie de la narcolepsie commence à être comprise. Cela est probablement dû à la découverte tardive du sommeil paradoxal, découverte qui fut réalisée en 1953 par Eugene Aserinsky et Nathaniel Kleitman (9), deux scientifiques aujourd'hui reconnus comme les pionniers de la recherche moderne sur le sommeil. Aserinsky et Kleitman, qui travaillaient ensemble à l'Université de Chicago, démontrèrent que le sommeil paradoxal est caractérisé par des mouvements oculaires aléatoires ainsi qu'une augmentation de l'activité cérébrale corrélée à l'apparition des rêves. Jouvett, travaillant à Lyon, décrit de façon simultanée la perte du tonus musculaire qui s'associe à ce stade bizarre de sommeil qu'il nomme "paradoxal", associant haute activité cérébrale et paralysie musculaire. William Dement, étudiant dans le célèbre labora-

toire de recherche sur le sommeil de Chicago, poursuit ses recherches et note une association entre rêve et sommeil paradoxal.

Certains des symptômes retrouvés dans la narcolepsie, notamment la cataplexie, la paralysie du sommeil ainsi que les hallucinations hypnagogiques, rappelant le rêve, poussèrent les chercheurs à étudier une potentielle dérégulation du sommeil paradoxal dans cette maladie. C'est ainsi que dix ans après la découverte d'Aserinsky et Kleitman, en 1963, William Dement montre avec Alan Rechtschaffen que les patients narcoleptiques entrent souvent directement après endormissement dans la phase de sommeil paradoxal, contrairement aux sujets sains qui connaissent une latence d'environ quatre-vingt-dix minutes (10). Ces résultats furent rapidement confirmés (11) et la mesure du temps d'apparition du sommeil paradoxal après endormissement est aujourd'hui utilisée comme outil diagnostique (12). On considère qu'un sujet qui s'endort au cours de cinq siestes répétées en moyenne en moins de huit minutes et atteint le sommeil paradoxal en moins de quinze minutes est atteint de narcolepsie (13).

### **Premières études épidémiologiques sur la narcolepsie à Stanford**

Loin de se satisfaire de sa découverte sur la dérégulation du sommeil paradoxal dans la narcolepsie, William C. Dement, après être arrivé à l'université de Stanford en 1963, commença à chercher des patients dans la baie de San Francisco en Californie. Dement eut alors l'ingénieuse idée de faire des annonces dans les journaux locaux en décrivant les principaux symptômes de la maladie (14). D'après le taux de réponse qu'il obtint, il déduisit que la prévalence de la narcolepsie se situait aux alentours de 0.07 %, un chiffre très similaire à celui qui est aujourd'hui admis (0.03-0.05%). Le premier surpris par ce taux très élevé fut Dement lui-même, qui n'imaginait pas un seul instant que la narcolepsie pût être aussi fréquente dans la population américaine.

Grâce à ses annonces, le médecin permit à un grand nombre de patients de comprendre la nature de la maladie dont ils étaient, pour certains, atteints depuis de longues années. Dement dut hélas stopper son activité clinique sur la narcolepsie en 1965 car le nombre de patients vus était alors considéré trop faible. Ce n'est qu'au début des années 1970 que l'étude des patients narcoleptiques put reprendre, après la formation d'un centre de recherche sur le sommeil, centre qui avait également pour vocation l'étude des apnées du sommeil. C'est notamment dans ce laboratoire que le test itératif de latence à l'endormissement (TILE), aujourd'hui utilisé en routine pour diagnostiquer la narcolepsie, fut mis en place (15). La fondation de ce laboratoire et du premier service clinique entièrement dédié à l'étude de patients atteints de troubles du sommeil est considérée par beaucoup comme la date de naissance d'une nouvelle discipline, la médecine du sommeil.

### **Modèles canins de narcolepsie**

En 1972, William Dement présenta une vidéo de patients narcoleptiques à un congrès de l'*American Medical Association* à San Francisco. Même si cette présentation peut paraître anecdotique, elle fut indirectement liée à la découverte des premiers chiens narcoleptiques. Dans l'assemblée se trouvait en effet un vétérinaire, membre de l'université Davis de Californie, qui nota une ressemblance avec un chien qu'il avait étudié et chez lequel il avait diagnostiqué une forme particulière d'épilepsie. Soulignons qu'avant les travaux de Westphal et Gélinau, la narcolepsie humaine était elle aussi souvent confondue avec l'épilepsie. Bien que le chien du vétérinaire eût été euthanasié, une vidéo prise peu de temps avant sa mort, vidéo montrant les crises cataplexiques dont il était

victime, convainquit Dement que l'animal était en réalité atteint de narcolepsie. De retour à Stanford, Dement entreprit de trouver d'autres chiens narcoleptiques et contacta alors une multitude de vétérinaires américains. C'est ainsi qu'il réussit à obtenir "Monique", un caniche qui fut donné à l'Université de Stanford (16). Aidé par le Dr Mitler, Dement continua ses recherches et visita plus de cinquante villes des États-Unis, ce qui lui permit de constituer un chenil à Stanford (17).

En 1975, trois ans après le début du travail des chercheurs californiens sur la narcolepsie canine, plusieurs Dobermans furent donnés à l'université et la transmission génétique de la maladie chez le chien fut finalement démontrée dans cette race, après la naissance de plusieurs animaux atteints le 29 Juillet 1976. Ces résultats furent ultérieurement confirmés chez le Labrador, notamment grâce à l'aide du Dr Cavalli-Sforza, et il fut prouvé que la narcolepsie canine est chez ces deux races une maladie génétique à transmission autosomale récessive (17,18). Bien que la maladie fût très bien documentée cliniquement chez le chien, certains chercheurs furent pendant longtemps réticents à admettre qu'il s'agissait réellement de narcolepsie.

## Conclusion

Découverte en 1877 par Westphal, la narcolepsie n'a cessé de fasciner médecins et chercheurs pendant plus d'un siècle. L'histoire des découvertes associées à cette maladie intrigante est elle-même originale, puisqu'elle a commencé en Europe, avant de se poursuivre aux États-Unis. Mais que le lecteur ne se méprenne pas ! Cette histoire ne s'est pas terminée en 1980 car un grand nombre d'avancées ont été réalisées sur la narcolepsie ces dernières décennies, notamment avec l'identification d'un allèle du Complexe Majeur d'Histocompatibilité - le HLA-DQB1\*06 :02 qui est porté par 98% des patients - et la découverte du lien étroit entre la narcolepsie, une perte de neurones hypothalamiques produisant le neuropeptide hypocrétine/orexine et la grippe H1N1 "porcine" de 2009. Une affaire fascinante à suivre...

## NOTES

- (1) SCHENCK C.H., BASSETTI C.L., ARNULF I., MIGNULF E. - "English Translations Of The First Clinical Reports On Narcolepsy And Cataplexy By Westphal And Gélinau In The Late 19th Century, With Commentary", *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 2007, **3** : 301-311. [PMID : 17561602].
- (2) MIGNOT E.J.M. - "History of narcolepsy at Stanford University", *Immunol. Res.* 2014, **58** : 315-339. [doi : 10.1007/s12026-014-8513-4] [PMID : 24825774]
- (3) WESTPHAL C. - "Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle", *Arch. Für Psychiatr. Nervenkrank.* 1877.
- (4) GÉLINEAU Jean-Baptiste - *De la narcolepsie*, 1880.
- (5) LÖWENFELD L. - "Ueber Narkolepsie", *Munch Med Wochenschr.* 1902.
- (6) GÉLINEAU Jean-Baptiste - *De la kénophobie ou la peur des espaces (agoraphobie des Allemands)*. 1880.
- (7) VON ECONOMO C - Encephalitis lethargica : its sequelae and treatment. 1931.
- (8) PRINZMETAL M, BLOOMBERG W. - "The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy", *J. Am. Med. Assoc.* 1935.
- (9) ASERINSKY E, KLEITMAN N. - "Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep", *Science* 1953, **118** : 273-274. [PMID : 13089671].
- (10) RECHTSCHAFFEN A., WOLPERT E.A., DAMENT W.C., MITCHELL S.A., FISHER C. - "Nocturnal sleep of narcoleptics", *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1963, **15** : 599-609. [doi : 10.1016/0013-4694(63)90032-4].

LOUIS JACOB ET EMMANUEL MIGNOT

- (11) RECHTSCHAFFEN A., DEMENT W. - "Studies on the relation of narcolepsy, cataplexy, and sleep with low voltage random EEG activity", *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1967, **45** : 488-505. [PMID: 6083200].
- (12) ANDLAUER O., MOORE H., JOUHIER L., DRAKE C., PEPPARD P.E., HAN F., HONG S.-C., POLI F., PLAZZI G., O'HARA R., *et al.* - "Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency", *JAMA Neurol.* 2013, **70** : 891-902. [doi : 10.1001/jamaneurol.2013.1589] [PMID : 23649748].
- (13) JACOB L., DAUVILLIERS Y. - "Narcolepsy with cataplexy: an autoimmune disease?", *Médecine-Sci.*, 2014.
- (14) DEMENT W.C., CARSKADON M.A., LEY R. - "The prevalence of narcolepsy I", *Sleep Res* 1973.
- (15) DEMENT W.C. - "A personal history of sleep disorders medicine", *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 1990, **7** : 17-47. [PMID : 2406283].
- (16) MITLER M.M., BOYSEN B.G., CAMPBELL L., DEMENT W.C. - "Narcolepsy-cataplexy in a female dog", *Exp. Neurol.* 1974, **45** : 332-340. [PMID : 4472992].
- (17) BAKER T.L., FOUTZ A.S., MCNERNEY V., MITLER M.M., DEMENT W.C. - "Canine model of narcolepsy : genetic and developmental determinants", *Exp. Neurol.* 1982, **75** : 729-742. [00079 PMID : 7199479].
- (19) FOUTZ AS, MITLER M.M., CAVALLI-SFORZA L.L., DEMENT W.C. - "Genetic factors in canine narcolepsy", *Sleep* 1979, **1** :413-421. [00000 PMID : 574310].

RÉSUMÉ

*Non envoyé.*

SUMMARY

*Not procured.*