



HAL
open science

Narcolepsie chez l'enfant : caractéristiques cliniques et approches thérapeutiques

Clara Odilia Inocente

► **To cite this version:**

Clara Odilia Inocente. Narcolepsie chez l'enfant : caractéristiques cliniques et approches thérapeutiques. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10053 . tel-01229753

HAL Id: tel-01229753

<https://theses.hal.science/tel-01229753>

Submitted on 17 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre

Année 2015

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE Neurosciences et Cognition (NSCo)

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 10 avril 2015

par

M^{elle} Clara Odilia INOCENTE

Narcolepsie chez l'enfant : Caractéristiques cliniques et approches thérapeutiques

Directeurs de thèse : Pr FRANCO Patricia et Pr LIN Jian-Sheng

Composition du jury

M. Luc ZIMMER

M^{me} Joëlle ADRIEN

M^{me} Teresa PAIVA

M^{me} Isabelle ARNULF

M. Rubens REIMÃO

M^{me} Patricia FRANCO

M. Jian-Sheng LIN

Président du Jury

Rapporteur

Rapporteur

Examinatrice

Examineur

Directrice de thèse

Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

École Supérieure de Chimie Physique Électronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Directeur : M. N. SIAUVE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : Mme S. FLECK

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. B. GUIDERDONI

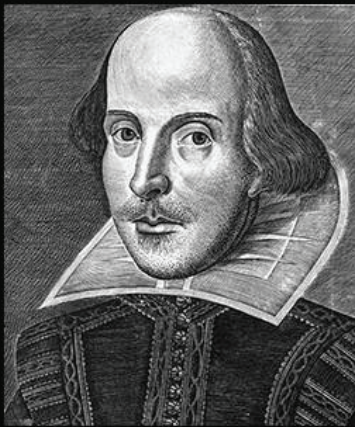
Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE



Nous sommes de l'étoffe dont sont faits les rêves, et notre petite vie est entourée de sommeil.

(William Shakespeare)

qqcitations.com

Remerciements

Je remercie tout d'abord Mme Joëlle Adrien, Mme Teresa Paiva, Mme Isabelle Arnulf et Mr Luc Zimmer qui m'ont fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et m'ont soutenu dans l'avancement de ces travaux. Je les en remercie profondément.

Je tiens à remercier tout particulièrement M^{me} Patricia Franco, ma directrice de thèse, pour son enseignement passionnant de la médecine pédiatrique du sommeil dans son contexte clinique et scientifique, puis pour sa sensibilité, sa disponibilité, ses encouragements, de m'avoir guidée en me laissant une grande liberté et en me faisant l'honneur de me déléguer plusieurs responsabilités dont j'espère avoir été à la hauteur de ses attentes. Il me manque des mots pour la remercier.

Je passe ensuite une dédicace spéciale à Mr Jian-Sheng Lin, mon directeur de thèse, il m'a confié ce sujet de thèse que me tenait au cœur et a su m'attendre pendant toute la période de concours de bourse. Je le remercie spécialement pour son attention, sa disponibilité, son enthousiasme, son soutien sans faille et ses encouragements.

Mes remerciements vont également à Mr Rubens Reimão, il m'a fait découvrir la narcolepsie et la médecine du sommeil. Merci de m'avoir soutenu depuis mes études vétérinaires au Brésil jusqu'à ma thèse en France, d'avoir toujours été présent dans ma vie universitaire, de m'accorder sa confiance, sa disponibilité et son intérêt pour ma formation scientifique. Merci de m'avoir proposé d'être membre de son groupe de recherche et cosignataire de plusieurs chapitres d'ouvrage et de m'avoir permis de participer et intervenir dans des congrès sur le sommeil.

Je remercie les personnels de l'Unité du Sommeil de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant, qui ont été durant ces quatre ans ma deuxième maison. Je tiens à remercier Mme Isabelle Juste, toujours présente, motivée, sensible et pour toutes ses explications sur le sommeil, la routine du service et ses diverses aides dans ma vie au courante. Sans oublier l'aide précieuse et les encouragements de Mme Véronique Porcher-Guinet, Mme Sylvie Souchon, Mr Vania Herbillon, Mme Diane Weick, Mme Anne Guignard-Perret, Mlle Aude Raoux, Mlle Barbara Gillioen et Mme Stéphanie Mazza.

Je remercie le Centre d'Investigation Clinique de Lyon et tout particulièrement le M. Behrouz Kassai-Koupai, Mme Ségolène Gaillard et Mme Sonia Galletti, toujours prêtes à aider et disponibles.

Merci à tous les membres du CRNL, INSERM U1028, Équipe Physiologie Intégrée du Système d'Éveil de la Faculté de Médecine de l'Université Claude Bernard Lyon 1, plus particulièrement, Mme Françoise Perrot d'être toujours disponible, à l'écoute et de m'avoir beaucoup m'aider pendant tous ces années de doctorat, Mlle Aurore Guyon, pour sa précieuse aide, sa disponibilité et son enseignement de l'analyse spectrale, Mme Colette Buda, toujours disponible, pour ses encouragements, sa sympathie, son attention et de m'avoir accordé son temps dans l'étude des dosages de l'histamine et l'hypocrinie dans le LCR du nourrisson et des enfants et pour la correction du français.

Merci à tous les membres de l'étude NarcoBANK et ses investigateurs : Mr Yves Dauvilliers, Mme Isabelle Arnulf, Mr Michel Lecendreux, Mme Patricia Franco et Mr Xavier Drouot qui m'ont permis de démarrer les premières études de ma thèse et de caractériser la maladie. Merci à Mlle Sophie Lavault pour nos aides mutuelles dans l'étude NarcoBANK et autres, sa bonne humeur contagieuse et son attention.

Merci à Mme Adriana Leonidas de Oliveira, Mme Sueli Rossini et Mme Eduardina Telles Tenenbojm qui m'ont conseillé dans la préparation de mon concours de financement de thèse.

Un remerciement spécial à CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Level Education), pour soutenir mes études doctorales. Je remercie également Mme Joana D'Arc pour sa disponibilité et de m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse.

Merci à la SFRMS pour l'intérêt porté à mes projets et pour la bourse jeune chercheur qui m'a permis de participer aux congrès du sommeil 2013 et 2014.

Je tiens à remercier mes parents, mon frère et ma sœur de leur soutien, leur amour, leurs encouragements et d'être toujours présents dans ma vie même en étant éloignés. Je les remercie également de m'avoir permis de réaliser mes souhaits universitaires et professionnels. Je dédie cette thèse à vous.

Sommaire

Remerciements	4-5
Communications Scientifiques	8-10
Liste des abréviations	11-13
Résumé	Erreur ! Signet non défini.
Introduction Générale	Erreur ! Signet non défini.
Rappels Bibliographiques	21-71
Methodologie	72-82
Resultats	83-175
Chapitre 1 – Aspectes cliniques : l’obésité.....	84-96
Chapitre 2 – Aspectes Cliniques : les sentiments dépressifs.....	97-104
Chapitre 3 – Aspectes Cliniques : la qualité de vie.....	105-113
Chapitre 4 – Aspectes Cliniques : la comparaison avec l’adulte.....	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 5 – Aspectes Cliniques	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 6 – Les aspects thjérapeutiques dans les narcolepsies avec somnolence réfractaire .	159-174
Discussion	175-188
Conclusion	Erreur ! Signet non défini.1
Références Bibliographiques.....	192-216

*Communications
Scientifiques*

ARTICLES SCIENTIFIQUES PUBLIÉS AU COURS DE LA THESE

1. Lecendreux M, Lavault S, Scholtz S, **Inocente CO**, Konofal E, Cortese S, Franco P, Arnulf I, Dauvilliers Y. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study. *Sleep* 2015 sous presse.
2. **Inocente CO**, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Gerard D, Dauvilliers Y, Reimão R, Bat-Pitault F, Lin JS, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P. Quality of life in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* : 2014;20:763-71.
3. **Inocente CO**, Gustin MP, Lavault S, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Gerard D, Dauvilliers Y, Reimão R, Bat-Pitault F, Lin JS, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P. Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep Med*, 2014;15:309-14.
4. **Inocente CO**, Lavault S, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimão R, Gustin MP, Castets S, Spiegel K, Lin JS, Arnulf I, Franco P. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2013 :1-8.
5. Franco P, **Inocente C**, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Lin JS. L'enfant et l'adolescent hypersomniaque : diagnostic et prise en charge. *Médecine Thérapeutique Pédiatrique*. 2013 ; 16 : 70-80.
6. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cochen De Cock V, **Inocente CO**, Bayard S, Scholtz S, Lecendreux M, Arnulf I. Maziadol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: A long-term chart review. *Sleep* 2012 , S1389-9457.
7. **Inocente C**, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll H, Raoux A, Reimão R, Lin JS, Franco P. Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: an alternative stimulant for narcolepsy in teenagers with refractory sleepiness. *Clin Neuropharmacology* 2012; 35: 55-60.

CONFÉRENCES ET PARTICIPATIONS AUX CONGRES SCIENTIFIQUES

- 19 conférences/présentations orales, dont 2 aux Etats Unis (APSS), 1 en Angleterre (IPSA 2012) 2 en France (1 conférence au Congrès de la SFRMS et CLADEA), 2 au Congrès de Neurologie au Portugal, 12 conférences dans des congrès de neurologie et du sommeil au Brésil.

- Participation à 47 congrès et journées scientifiques, dont 2 aux Etats-Unis (APSS 2012), 1 en Angleterre (IPSA 2012), 4 en France (3 participations au Congrès du Sommeil de la SFRMS), 2 au Portugal, 1 en Argentine et 37 au Brésil.

DIX PRINCIPALES CONFERENCES

1. Worldsleep 2011. Kyoto, 16-21 Septembre 2011. Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor : an Alternative Treatment for Severe Excessive Daytime Sleepiness in Children with Narcolepsy-Cataplexy. **Inocente C**, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Challamel MJ, Raoux A, Lin JS, Franco P.
2. XXI Annual Meeting APSS. Boston, June 9-13, 2012. Rapid weight gain at disease onset in children with narcolepsy: a specific insight in pathophysiology? Franco P, Arnulf I, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Reimao R, Lin JS, **Inocente C**.
3. XXI Annual Meeting APSS. Boston, June 9-13, 2012. Is obesity a severity factor in childhood narcolepsy-onset? **Inocente C**, Lavault S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lin JS, Arnulf I, Franco P.
4. 21st ESRS Paris Septembre 4-8, 2012. Influence of prenatal factors on sleep patterns: data from AuBe prospective study. P. Franco; E. Montemitro, S. Fiori, V. Porcher-Guinet, C.O Inocente, J.S Lin, J. Adrien, F. Bat-Pitault, H. Patural
5. 21st ESRS Paris Septembre 4-8, 2012. Clinical and polysomnographic characteristics in 117 children with narcolepsy. **Inocente C**, Lavault S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lin JS, Arnulf I, Franco P
6. IPSA Congress December 5-7, 2012. Symposium « Problems of prematurity-what we can tell from sleep studies » Influence of prenatal factors on sleep patterns: data from AuBe prospective study. Franco P, Montemitro E, Fiori S, Porcher-Guinet V, Inocente C, Lin JS, Adrien J, Raoux A, Bat-Pitault F, Patural H.
7. IPSA Congress December 5-7, 2012. Clinical and electrophysiological characteristics of narcoleptic children with rapid weight gain at disease onset. Franco P, Arnulf I, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Reimao R, Lin JS, Inocente C.
8. XXVIème Conférence de la Société Française de Recherche sur le Sommeil. *Bordeaux*, le 22-24 Novembre 2012. Est-ce que le système hypocrétinergique est impliqué dans la Mort Subite du Nourrisson (MSN) ? Inocente C, Kugener B, Cartallas A, Buda C, Raoux A, Caudie C, Lin JS, Dauvilliers Y, Franco P.

9. XXVIème Conférence de la Société Française de Recherche sur le Sommeil. Influence des facteurs pré et postnataux sur les caractéristiques du sommeil du jeune enfant : données de l'étude prospective AuBe. Franco P, Montemiro E, Fiori S, Porcher-Guinet V, Inocente C, Lin JS, Adrien J, Bat-Pitault F, Patural H.
10. XXVIème Conférence de la Société Française de Recherche sur le Sommeil. Évaluation de la dépression chez les enfants et les adolescents atteints de narcolepsie. Inocente C, Gustin MP, Lavault S, Dauvilliers Y, Reimao R, Bat-Pitault F, Lecendreux M, Lin JS, Arnulf I, Franco P.

DIX PRINCIPAUX POSTERS

- 1) Worldsleep 2011. Kyoto, 16-21 Septembre 2011. Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor : an Alternative Treatment for Severe Excessive Daytime Sleepiness in Children with Narcolepsy-Cataplexy. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Challamel MJ, Raoux A, Lin JS, Franco P.
- 2) Congrès SFRMS Strasbourg 2011. Pitolisant, agoniste inverse des récepteurs présynaptiques H3: un traitement alternative contre la somnolence diurne excessive chez l'adolescent narcoleptiques sévères. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Raoux A, Reimão R, Lin JS, Franco P.
- 3) Congrès SFRMS Strasbourg 2011. Mazindole (Teronac) dans la narcolepsie et les hypersomnies centrales pharmaco-résistantes suivis au centre de référence. N. Nittur, I. Arnulf, Y. Dauvilliers, P. Franco, S. Leu-Semenescu, V. De Cock, C. Inocente, S. Bayard, M. Lecendreux, E. Konofal
- 4) XXI Annual Meeting APSS. Boston, June 9-13, 2012. Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor : an Alternative Treatment for Severe Excessive Daytime Sleepiness in Children with Narcolepsy-Cataplexy. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Raoux A, Lin JS, Franco P.
- 5) 21st ESRS Paris Septembre 4-8, 2012. Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor : an Alternative Treatment for Severe Excessive Daytime Sleepiness in Children with Narcolepsy-Cataplexy. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Raoux A, Lin JS, Franco P.
- 6) XXVIème Conférence de la Société Française de Recherche sur le Sommeil. Bicarbonate plasmatique, un outil simple et rapide pour le screening de l'hypersomnie centrale chez l'enfant et l'adolescent? Inocente C, Raverot V, Claustrat B, Lin JS, Franco P.
- 7) IPSA Congress December 5-7, 2012. Impact of obesity in children with narcolepsy. Inocente C, Lavault S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lin JS, Arnulf I, Franco P.
- 8) IPSA Congress December 5-7, 2012. Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor : an Alternative Treatment for Severe Excessive Daytime Sleepiness in Children with Narcolepsy-Cataplexy. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Raoux A, Lin JS, Franco P.
- 9) IPSA Congress December 5-7, 2012. Childhood narcolepsy- a multicentric nEUroped study. Nevsimalova S, Franco P, Peraita-adrados R, Kemlink D, Inocente C, Calvo E, Arzimanoglou A.
- 10) XXII Annual Meeting APSS. Baltimore, June 9-13, 2013. Depression in children and teenagers with narcolepsy. Inocente C, Lavault S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lin JS, Arnulf I, Franco P.

PROJETS DE RECHERCHE CLINIQUES

2014 - 2015

- 1) Étude multicentrique évaluant la pharmacocinétique du Pitolisant (BF2.649) administré en dose unique chez des enfants de 6 à 18 ans atteints de narcolepsie. Bioprojet.
- 2) Existe-il une modification du métabolisme total sur 24h des enfants narcoleptiques pouvant expliquer leur tendance à l'obésité ? Hospices Civils de Lyon.

2013

- 1) Évaluation de la somnolence excessive par la technique d'expression et d'activité enzymatique de l'amylase salivaire chez l'enfant présentant une hypersomnie. Hospices Civils de Lyon.

2011-2012

- 1) NarcoFlu-VF, Grippe, Vaccination Antigrippale et Narcolepsie : contribution française à l'étude cas-témoins européenne. Service de Pharmacologie de l'Université de Bordeaux Segalen, France.
- 2) Tests d'attention et de consolidation de la mémoire chez les enfants et les adolescents hypersomniaques et non hypersomniaques. Unité du Sommeil - Hôpital Femme-Mère-Enfant.

2010

NarcoBANK – Étude élaborée par une base de données cliniques et biologiques des enfants, adolescents et adultes narcoleptiques, hypersomniaques atteints de Kleine Levin. Centres Nationaux de Références en Narcolepsie-Hypersomnie (Paris, Lyon, Montpellier et Créteil).

Liste des Abréviations

ADHD : Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

AESS : Échelle Adaptée de Somnolence d'Epworth.

ANC : Association Française de Narcolepsie.

BZD : Benzodiazepines.

CAPES : Coordination for the Improvement of Higher Level Education.

CBCL : Liste de contrôle du comportement de l'enfant, en anglais, Achenbach Behavior Checklist.

CDI : Inventaire de dépression de l'enfant, en anglais, Children's Depression Inventory.

CFS : Échelle de la fatigue de Chalder, en anglais, Chalder fatigue scale.

CLADEA : Conseil Latino-Américain d'Écoles de Gestion, en anglais, Latin American Council of Management Schools.

CRF: Formulaire de rapport de cas, en anglais, case report form.

CTSH : Gène lysosomal de la cystéine protéinase, en anglais, genes of the lysosomal cysteine proteinases.

DSM-IV-TR: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

EEG : Électroencéphalographie.

EMG: Électromyogramme.

H1KO : Souris knockout (KO) atteints génétiquement des récepteurs de l'histamine 1 (H1-R), en anglais, H1-R knockout mice.

H1N1 : Grippe aviaire ou la grippe A.

HCRT (1) : Hypocrétine, l'hypocrétine-1.

HCRT-2 : Récepteur à hypocrétine-2.

HDL: Protéines de haute densité ou alpha-lipoprotéines.

HFME : Hôpital Femme-Mère-Enfant.

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale.

HLA-II : Antigène leucocytaire humain de classe II.

ICSD (2 ou 3): Classification internationale des troubles du sommeil, en anglais, International Classification of Sleep Disorders (2 ou 3).

IGFBP3 : Facteur de croissance analogue à l'insuline et la protéine 3, en anglais, insulin-like growth factor binding protein 3.

IMC : Indice de masse corporelle.

IPSA : Association internationale pédiatrique du sommeil, en anglais, the International Pediatric Sleep Association.

IRM: Imagerie par résonance magnétique nucléaire

ISI : Indice de Sévérité de l'Insomnie, en anglais, Insomnia Severity Index.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

LDL : Lipoprotéines de basse densité ou bêta-lipoprotéines.

LH : Hormone lutéinisante.

MCH : Hormone mélano-concentration, en anglais, melanin concentrating hormone.

NarcoBANK : Base de données clinique et biologique des cinq Centres de Références Nationales de Narcolepsie et d'Hypersomnie - Lyon, Créteil, Montpellier et deux centres à Paris.

NC : Narcolepsie avec cataplexie.

NSC : Narcolepsie sans cataplexie.

NSCo : Neurosciences et la cognition.

PAI : Programme d'apprentissage individualisé.

PDS : Échelle Pédiatrique de Somnolence diurne, en anglais, Pediatric Daytime Sleepiness Scale.

QV : Qualité de vie.

QVLS: Index global du questionnaire VSP.

SAOS : Syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil.

SDE : Somnolence diurne excessive.

SFRMS : Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil.

SNC : Système nerveux central (ou névraxe).

SNP : Système nerveux périphérique.

SOREMP : Des endormissements directs en sommeil paradoxal, en anglais, Sleep Onset REM Period.

SP : Sommeil paradoxal, en anglais, Rapid Eye Movement Sleep (REM sleep).

TCR α : Polymorphismes des récepteurs α des cellules T.

TDAH : Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

TILE : Tests itératifs de latence d'endormissement (TILE), aussi appelés tests de latences multiples (TLM).

TLM : Tests de latences multiples, aussi appelés des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE).

TMN : Noyau tubéromammillaire GABAergique.

TNFSF4 : Facteur de nécrose tumorale superfamille 4, en anglais, tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4.

TSH : Thyroïdostimuline, ou thyrotropine, en anglais, thyroid-stimulating hormone.

TST : Temps de sommeil total.

Typage HLA: Typage des antigènes d'histocompatibilité.

VLDL: Lipoprotéines de très basse densité.

VSP (E, A ou P) : Questionnaire du vécu et de la santé perçue adapté pour les enfants, les adolescents ou les parents.

WISC (III ou IV): Test de coefficient intellectuel (QI) de Wisconsin II ou IV, e, anglais, Wechsler Intelligence Scale for Children.

Résumé

La narcolepsie, une maladie neurologique rare, est caractérisée, chez l'homme, par la somnolence diurne excessive irrésistible et invalidante et par d'autres symptômes : la cataplexie, la paralysie du sommeil, les hallucinations hypnagogiques, une dyssomnie et l'obésité, et qui débutent dans 50% des cas avant l'âge de 18 ans. Ces manifestations affectent les aspects psychologiques, sociaux et scolaires des enfants. Malgré le fait que sa physiopathologie ne soit pas complètement établie, la narcolepsie-cataplexie résulterait d'une perte des neurones à hypocréatine (ou orexine) situés dans l'hypothalamus postérieur, probablement suite à une attaque auto-immune. Récemment, les neurones à histamine, qui jouent un rôle important dans l'activation corticale et dans l'éveil par des interactions avec les neurones à hypocréatines, ont également été impliqués. Au contraire de la narcolepsie adulte, les études dans la population pédiatrique ne sont pas nombreuses et peuvent aider à la compréhension de sa pathogenèse et de son évolution. L'objectif principal de la thèse consiste à caractériser la maladie chez l'enfant et à décrire leur prise en charge. Pour cela, nous avons utilisé les bases de données cliniques, anthropométriques, électrophysiologiques et pharmacologiques de 5 Centres de Références Nationaux pour la Narcolepsie. Ces données ont été recueillies entre 2008 et 2011 grâce à un PHRC national (NarcoBANK). Nous avons aussi utilisé la base de données d'enfants et adolescents suivis dans le Centre de Référence de Lyon entre 2008 à 2014 et qui n'ont pas pu être inclus dans l'étude NarcoBANK).

Dans le premier chapitre, nous avons caractérisé la maladie chez l'enfant atteint de narcolepsie (n=117) et nous avons montré une prévalence d'environ 60% d'obésité chez ces patients, principalement chez les enfants plus jeunes ayant débuté leur maladie avant l'âge de 10 ans. Les patients narcoleptiques obèses ont une qualité du sommeil inférieur, un index d'apnée hypopnée obstructive (IAHO) et de microéveils respiratoires plus élevés que les patients non obèses, et en relation avec leur poids (IMC z-score). Ils sont plus fatigués et présentent plus d'absentéisme que les patients non obèses. Ces enfants mangent souvent la nuit et présentent une puberté avancée. Il n'y avait pas de différence pour l'obésité entre les patients présentant des cataplexies ou recevant un traitement psychostimulant ou antidépresseur pour les cataplexies. Bien que les dosages n'ont pu être fait que chez 20 enfants, les enfants obèses avaient un taux d'hypocréatine dans leur LCR inférieur aux enfants non obèses, suggérant un processus plus sévère chez ces enfants obèses. La plupart des enfants narcoleptiques de notre étude présentent une prise de poids importante et rapide définie par un changement d'1 DS sur la courbe de poids. Dans un délai d'un an après les débuts des premiers symptômes, 53% des enfants ont une prise de poids rapide, 21% n'ont pas de prise de poids et 26,3% ont une prise de poids lente. D'une manière générale, les enfants ayant une prise de poids rapide étaient plus nombreux, plus jeunes, plus somnolents, avaient plus souvent des cataplexies, un typage HLA DQB1*0602 positif. Tous les enfants ayant reçu le vaccin H1N1 appartenaient à ce groupe. Nous avançons l'hypothèse de la présence de différents phénotypes de cette maladie. Les enfants avec prise de poids rapide pourraient présenter les signes cliniques d'un processus auto-immun rapide.

Par la suite, nous avons évalué l'impact de plusieurs facteurs, comme l'âge du début de la maladie, le sexe, le délai du diagnostic, la présence des cataplexies, de l'obésité, des signes de Troubles Déficit de l'Attention et Hyperactivité (TDAH), l'effet des traitements sur la santé psychologique, évalué grâce à un questionnaire (Child Depression Index, CDI) sur cette population. Vingt-cinq % des patients avaient des sentiments dépressifs (CDI \geq 16), principalement les filles âgées de plus de 10 ans. Ces sentiments dépressifs ont été associés à la fatigue, l'hyperactivité, l'insomnie et la somnolence. Or, dans le modèle multivarié, il reste essentiellement la fatigue en lien avec les sentiments dépressifs. Les patients avec un CDI \geq 16 ont des signes cliniques plus marqués aux questionnaires subjectifs (plus de somnolence, plus de fatigue, plus d'insomnie, plus de TDHA) mais pas de différences objectives de la somnolence aux Tests de Latences Multiples. Il est retrouvé des délais diagnostics plus longs chez ces patients. Nos résultats sont en faveur d'un risque accru de sentiments dépressifs dans cette maladie.

Le troisième chapitre de la thèse est constitué d'une évaluation de la qualité de vie chez les enfants et les adolescents atteints de narcolepsie. Comparés à une population d'enfants contrôles (n=69), les patients narcoleptiques étaient plus jeunes, avaient plus de maladies auto-immunes, avaient reçu plus souvent le vaccin H1N1. Les patients narcoleptiques étaient plus souvent obèses (60% vs 1,4%), mangeaient plus souvent la nuit (17% vs 3%), avaient plus de parasomnies et des scores plus importants de somnolence, de fatigue, d'hyperactivité, d'insomnie et de dépression, comparés à leur témoins. Pour respectivement 7,5%, 7,6% et 8,9% chez les témoins, 41 % des patients narcoleptiques ont des difficultés scolaires, 29% répètent une année scolaire et 30% ont de l'absentéisme. Nos résultats

montrent aussi une prévalence de 25% de symptômes dépressifs chez les patients contre 15,6% chez les sujets témoins. Ces patients narcoleptiques avaient une moins bonne qualité de vie que leurs témoins. Ce sont les sentiments dépressifs qui influencent le plus la qualité de vie des patients et des témoins.

Le quatrième chapitre est dédié à différentes études : une étude comparant les caractéristiques de la maladie chez les patients en âge pédiatrique et à l'âge adulte. Les patients pédiatriques sont plus fréquemment obèses (58% vs 16,9%) et présentent plus souvent les symptômes du TDAH. En revanche, les patients adultes sont plus souvent apnéiques. L'index de masse corporelle augmente avec l'âge et augmente l'index d'apnées hypopnées obstructives pendant le sommeil. Les patients adultes ont une moindre qualité de vie que les enfants. Dans ce chapitre nous avons aussi étudié les aspects cognitifs, les symptômes du TDAH et les allergies, et nous avons fait une revue de la littérature sur le diagnostic et la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant. Certaines de ces études ont été réalisées en collaboration avec différents centres du sommeil et sont en cours de publication.

Enfin, le dernier chapitre est consacré à notre expérience du traitement par le Pitolisant (ou BF2-649) chez quatre adolescents atteints de narcolepsie-cataplexie sévère et réfractaire à d'autres stimulants. Nous avons montré que la somnolence subjective a été réduite avec le Pitolisant seul et aussi lorsqu'il était combiné à d'autres traitements. Il a également amélioré la latence d'endormissement aux tests de maintien de l'éveil, et la sévérité et la fréquence des cataplexies. Les effets indésirables étaient mineurs et transitoires sauf pour l'insomnie. Le Pitolisant semble avoir un bon rapport bénéfice/risque dans les cas de narcolepsie résistantes aux autres traitements, y compris peut-être dans le traitement des cataplexies. Ce stimulant pourrait devenir un traitement alternatif contre la somnolence chez les patients narcoleptiques pédiatriques.

En conclusion, l'ensemble de ces travaux nous a permis de mieux caractériser cette maladie à l'âge pédiatrique, de la différencier de la forme adulte et de montrer l'intérêt d'étudier cette maladie dans cette tranche d'âge où certaines manifestations plus marquées, comme la prise de poids rapide et l'obésité, pourraient apporter un éclairage pertinent sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie. Le fait le plus marquant est la prévalence de l'obésité qui affecte environ 60% des enfants narcoleptiques, surtout les plus jeunes. L'obésité a un impact néfaste sur la qualité du sommeil ainsi que sur la fréquentation scolaire. Les symptômes dépressifs sont essentiellement exprimés par une fatigue chez 25% des enfants narcoleptiques, surtout les chez les adolescentes. Les patients pédiatriques ont un risque important de présenter des symptômes du TDAH. Ce sont les sentiments dépressifs qui influencent le plus la qualité de vie. L'éducation familiale, les siestes préventives, l'aide psychologique et académique et une prise en charge multidisciplinaire font partie intégrante de la prise en charge de ces enfants et visent à assurer à l'enfant narcoleptique une qualité de vie optimale, une prévention à des conséquences psychologiques et un meilleur avenir à l'âge adulte. Le Pitolisant présente un ratio favorable sur les bénéfices/risques dans des cas de patients narcoleptiques avec somnolence réfractaires à d'autres traitements, y compris sur le traitement de la cataplexie.

Introduction
Générale

Le sommeil, originaire du latin *somnus*, est un état physiologique et cyclique de sommeil alternant avec l'éveil. L'état d'éveil est primordial à la survie de l'individu et à son interaction avec l'environnement, ainsi qu'à la réalisation de toute activité cognitive. La qualité de l'éveil est un enjeu majeur dans tous les domaines où l'homme doit se maintenir éveillé et performant malgré l'absence ou l'insuffisance de sommeil. Cependant, en réponse aux contraintes sociales et professionnelles, une augmentation du temps d'éveil et une réduction volontaire du temps de sommeil sont de plus en plus demandées dans notre société. Comme les grandes fonctions de l'organisme, le cycle veille-sommeil peut être atteint de pathologies, comme les insomnies, les apnées du sommeil, les hypersomnies centrales comme la narcolepsie. Parmi les principaux symptômes de ces maladies, se trouve la somnolence diurne excessive (SDE), considérée comme une cause directe de nombreux accidents du travail ou de la circulation et de plusieurs catastrophes dans l'histoire de l'humanité (1).

La narcolepsie est une maladie neurologique caractérisée chez l'homme par une SDE irrésistible et invalidante. Cette affection peut être associée à d'autres symptômes plus ou moins complets en relation avec des troubles du sommeil paradoxal (SP) (apparition du SP lors de l'endormissement), la cataplexie (atonie musculaire sans perte de conscience survenant lors des émotions souvent positives), la paralysie du sommeil (incapacité soudaine à se mobiliser au cours de la transition du sommeil à l'éveil), les hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement) et hypnopompiques (au réveil), les manifestations nocturnes comme les dyssomnies (fragmentation du sommeil nocturne, parasomnie et insomnie) (2) et l'obésité (3-7). L'ensemble de ces manifestations affecte gravement les aspects psychologiques, sociaux et scolaires des enfants.

La physiopathologie de la narcolepsie-cataplexie est décrite comme une atteinte neurologique due à la perte de neurones à hypocrépine 1 et 2 (HCRT, aussi appelée orexine) localisés dans la région dorso-latérale de l'hypothalamus postérieur (8, 9), probablement par une attaque auto-immune (10). Ce neuropeptide joue un rôle complexe au niveau :

- a) du **cycle veille-sommeil** en promouvant l'éveil actif (11-13) ;
- b) de l'association des mouvements oculaires rapides (en sommeil paradoxal) (14) ;
- c) des **fonctions cognitives** (15, 16) **et du système limbique** en contrôlant le stress grâce à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (17), le système de récompense (18), de motivation, des émotions (19, 20), d'addiction (18, 21) et du comportement sexuel (22) ;

- d) du **tonus musculaire**, l'atonie musculaire dans le tronc cérébral et de la locomotion (23) ;
- e) de la **thermorégulation** (24) ;
- f) de la régulation du **système nerveux autonome** et de la fonction cardio-vasculaire (23, 25) ;
- g) du **contrôle viscéral** (26) et **neuroendocrinien**, en particulier sur le métabolisme, la balance énergétique (27-29) et le comportement alimentaire (23, 30).

Les mécanismes de cette maladie restent encore mal connus. Les études récentes ont aussi mis en cause les neurones à histamine (HA) dans la pathogenèse de la narcolepsie (31-33). L'hypothalamus postérieur est une région hétérogène qui contient différents types de neurones. Par une approche expérimentale pluridisciplinaire, des études ont montré que les neurones à histamine (HA) possèdent des projections diffuses qui modulent le cycle veille-sommeil chez les modèles animaux, dont le chat et la souris (34-36). Les neurones « HArgiques » présentent une décharge tonique et spécifique pendant l'éveil (37-39). En association à l'action post-synaptique excitatrice et facilitatrice de l'HA (40), ces neurones pourraient activer, durant l'éveil, la majorité des neurones cérébraux, conduisant ainsi au maintien d'une activation corticale généralisée. Une étude a montré que l'activité des neurones histaminergiques est : a) absente avant l'endormissement ; b) reprend graduellement lorsque l'animal se réveille ; c) tonique en éveil calme avec une augmentation modérée en éveil actif et d) maximale lorsque l'animal est attentif. Ces résultats indiquent que les neurones à HA constituent un système primordial à la genèse de l'activation corticale et de l'éveil (36).

Les neurones histaminergiques interagissent avec les neurones à hypocréatine et ont un rôle déterminant dans le maintien de l'éveil dans les conditions basales et dans des circonstances cruciales (36). Ceci suggère un nouveau système activateur de l'éveil, distinct de ceux définis antérieurement. Les systèmes à HCRT et à HA pourraient donc jouer un rôle complémentaire, synergique et à la fois distincts dans le contrôle de l'éveil, l'HA serait responsable des aspects qualitatifs de l'éveil, de l'activité corticale et cognitive ; et l'HCRT responsable des aspects comportementaux, par exemple la locomotion. Un dysfonctionnement de ces deux systèmes pourrait être impliqué dans la narcolepsie (41).

La narcolepsie a été longtemps considérée comme une maladie qui débute à l'âge adulte. Or, dans la plupart des cas elle débute à l'enfance ou l'adolescence (42) et peut avoir un délai de diagnostic de 10 ans (43). L'âge du début de la maladie varie de la première enfance à 50

ans, avec un pic important avant 18 ans et un deuxième pic à l'âge de 35 ans (44). Une étude épidémiologique portant sur 1.219 cas de narcolepsie a mis en évidence que 40% des patients ont manifesté leurs premiers symptômes avant l'âge de 15 ans et dans 50% des cas, avant l'âge de 18 ans (figure 1) (45). Malgré sa tétrade symptomatologique classique, la narcolepsie reste encore sous-diagnostiquée à cause de ses différents phénotypes cliniques (présence ou absence de cataplexie, d'obésité...) et de son début insidieux chez les jeunes patients (43).

L'évolution de la maladie est chronique avec persistance des symptômes et nécessité de traitements éveillants tout au long de la vie. Un suivi multidisciplinaire, l'éducation familiale, les siestes préventives, 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.

Comprendre les mécanismes physiologiques de l'éveil et de ses pathologies est un enjeu crucial permettant une amélioration de la prise en charge, du traitement et de la qualité de vie de ces patients.

En clinique, la maladie semble plus sévère chez l'enfant et l'adolescent narcoleptique aussi bien pour la somnolence, l'obésité et les problèmes psycho-sociaux, avec des difficultés scolaires non négligeables (7). Sa prise en charge semble aussi être plus difficile que chez l'adulte.

L'objectif principal de cette thèse consiste à caractériser la maladie chez les enfants et à décrire sa prise en charge. Pour cela, nous avons utilisé les données de l'étude NarcoBANK, une base de données clinique, biologique et polysomnographique des cinq Centres de Références Nationales de Narcolepsie et d'Hypersomnie (Lyon, Créteil, Montpellier et deux centres à Paris). Nous avons également ajouté les données des enfants et adolescents narcoleptiques suivis dans le Centre de Référence Nationale de Narcolepsie et d'Hypersomnie de Lyon.

Notre hypothèse est que l'étude de la narcolepsie chez l'enfant pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie.

Avant de vous présenter nos principaux résultats, nous vous proposons un bref rappel des connaissances actuelles concernant la physiopathologie de cette maladie, ses avancées en pédiatrie et sa prise en charge thérapeutique.

Rappels

Bibliographiques

- *La Narcolepsie : définition et prévalence, épidémiologie, physiopathologie, narcolepsie pédiatrique, diagnostic et approche clinique et thérapeutique -*

LA NARCOLEPSIE

1. Définition et prévalence

La narcolepsie ou maladie de Gélineau (originaire du grec « narké », stupeur, et « leps », attaque), est une maladie neurologique chronique et invalidante associant trouble du sommeil et de l'éveil ayant comme principal symptôme la somnolence diurne excessive, dont des épisodes irrésistibles de sommeil diurne (7, 46). Cette affection est associée à des anomalies du sommeil paradoxal, comme des endormissements et une latence courte en sommeil paradoxal (47, 48) et d'autres symptômes comme : - la cataplexie (une atonie soudaine partielle ou complète du tonus musculaire en raison d'intenses émotions sans perte de conscience) présentes dans 80-95% des cas, - la paralysie du sommeil (incapacité à se mobiliser au cours de la transition de la veille au sommeil ou du sommeil à l'éveil) dans 40% de cas, - les hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement) ou hypnopompiques (au réveil) 29% des cas (46, 49), - des manifestations nocturnes comme les dyssomnies, plus fréquemment l'insomnie (46), les parasomnies, la fragmentation du sommeil (50) et - l'obésité (3-6, 51). L'ensemble de ces manifestations affecte l'humeur, la vie relationnelle et scolaire des enfants.

La narcolepsie sans cataplexie (NSC), reconnue sémiologiquement (47), reste moins complète que la NC. La plupart des cas de narcolepsie sont idiopathiques. Toutefois, la narcolepsie peut être secondaire à une atteinte cérébrale aux hémangioblastomes cérébelleux, gliome du troisième ventricule, lymphome du lobe temporal, adénome hypophysaire, craniopharyngiome, traumatisme crânien, encéphalite virale, lésions du tronc cérébral ischémique, sclérose en plaques (52) ou dans des tableaux génétiques (Prader Willi, Steinert).

Selon les critères diagnostiques de la Classification Internationale des Troubles du Sommeil-3 de l'American Academy of Sleep Medicine (53), la narcolepsie est définie en type 1 (avec déficit de l'hypocrétine) et type 2 (sans carence en hypocrétine).

Narcolepsie de type 1 (avec déficit en hypocrétine) - deux des critères suivants doivent être remplis:

- Le patient a des périodes quotidiennes de besoin irrépressible de dormir en journée entraînant le sommeil, depuis au moins trois mois.

- La présence d'un ou des deux éléments suivants: la cataplexie et/ou une latence moyenne d'endormissement de moins de 8 minutes, deux ou plusieurs périodes d'endormissement en sommeil paradoxal (SOREMP) aux tests de latences multiples (TILE). Un SOREMP, c'est-à-dire, un endormissement en SP en 15 minutes sur la polysomnographie (PSG) nocturne précédant le TILE peut remplacer l'un des SOREMP aux TILE.

- La concentration en hypocretine-1 dans le LCR, mesurée par immunoréactivité, en dessous de 110 pictogrammes/ml ou $<1/3$ des valeurs moyennes obtenues chez les sujets normaux avec le même dosage standardisé.

Narcolepsie de type 2 (sans déficit en hypocretine) - les cinq critères suivants doivent être remplis:

- Le patient a des périodes quotidiennes de besoin irrésistible de dormir en journée entraînant le sommeil, depuis au moins trois mois.

- Une latence de sommeil moyenne de ≤ 8 minutes et deux ou plusieurs périodes d'endormissement en sommeil paradoxal (SOREMP) au TILE effectué selon les techniques classiques. Un SOREMP (dans les 15 minutes d'endormissement) à la PSG nocturne précédant le TILE peut remplacer l'un des SOREMP au TILE.

- La cataplexie est absente.

- Soit la concentration de l'hypocretine-1 dans le LCR n'a pas été mesurée par immunoréactivité soit son taux est >110 picogrammes/ml ou $>1/3$ des valeurs moyennes obtenues chez les sujets normaux avec le même dosage standardisé.

- La somnolence et les résultats des TILE ne sont pas expliqués par d'autres causes telles que le manque de sommeil, les apnées obstructives du sommeil, le retard de phase du sommeil, l'effet des médicaments ou de leurs arrêts.

L'ICSD-3 décrit également un sous-type physiopathologique de la narcolepsie type 2 en raison d'une condition médicale : tous les critères pour la narcolepsie type 2 sont susceptibles d'être imputables à d'autres pathologies comme la maladie de Parkinson, la dystrophie myotonique, les tumeurs, des troubles infiltrant tels que la sarcoïdose impliquant la région de l'hypothalamus, les maladies auto-immunes ou paranéoplasiques avec anti-Ma-2 ou anti-aquaporine-4 anticorps, la sclérose en plaques, le syndrome de Prader-Willi ou un traumatisme crânien. Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) et la narcolepsie de type 2 peuvent coexister chez les patients atteints de troubles neurologiques tels que la

dystrophie myotonique de Steinert ou le syndrome de Prader-Willi, le diagnostic de narcolepsie de type 2 ne peut être validé que si les TLE sont anormaux après le traitement du SAOS.

Considérée comme une maladie rare, la prévalence de la narcolepsie est de 0,02% au sein de la population adulte (49), soit entre 15.000 et 20.000 patients en France (54, 55). Ce trouble du sommeil touche autant les hommes que les femmes, avec une prévalence de 2/10000 sujets d'ethnie caucasienne. Cette prévalence est plus élevée chez les sujets japonais et plus faible en Israël. Chez l'adulte, 95% des cas de narcolepsie sont sporadiques et 5% sont d'origine familiale (56). En Finlande, les chiffres de prévalence de la narcolepsie chez l'enfant seraient de 0,03% (57).

L'âge du début de cette maladie varie de la prime enfance à 50 ans, avec un pic important avant 18 ans et un deuxième pic à l'âge de 35 ans (44). La narcolepsie a été longtemps considérée comme une maladie de l'âge adulte. Dans la plupart des cas, elle débute dans l'enfance ou à l'adolescence (42). Une étude épidémiologique portant sur 1.219 cas de narcolepsie a mis en évidence que 40% des patients ont manifesté les premiers symptômes avant l'âge de 15 ans, 2.1% avant l'âge de 5 ans (58). De même deux études récentes portant respectivement sur 157 patients américains et 105 patients tchèques ont montré que la maladie commence pour plus de la moitié des cas avant l'âge de 18 ans (Figure 1) (45, 59).

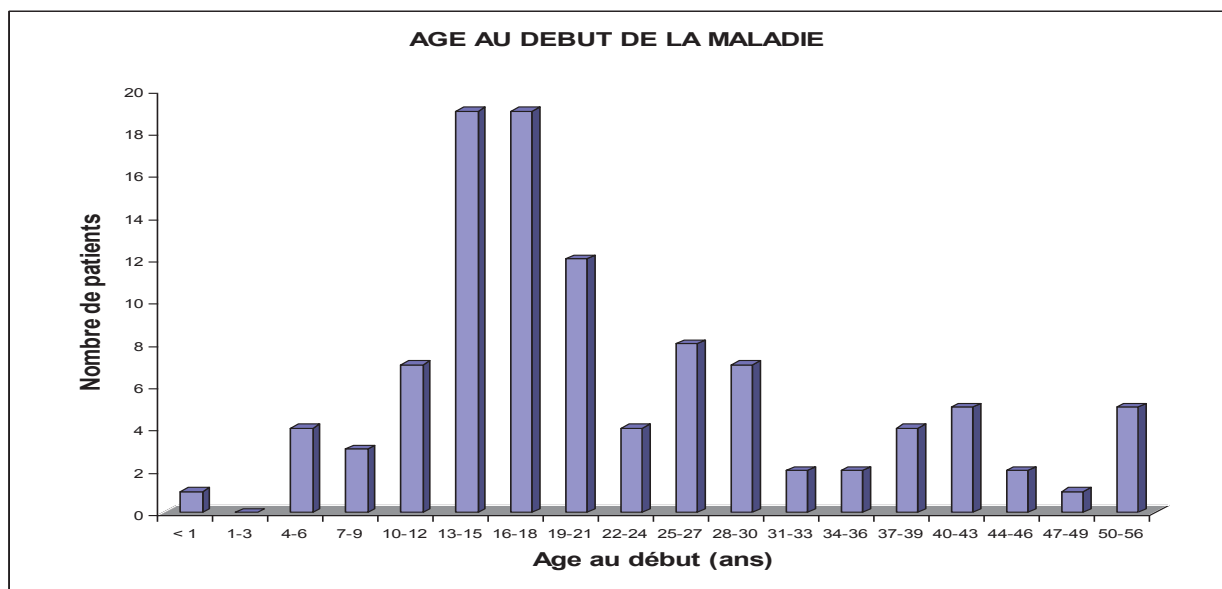


Figure 1 : L'âge du début de la narcolepsie d'un groupe de 105 patients narcoleptiques : l'âge moyen du début de la maladie est de 18 ans (45).

Insuffisamment reconnue et sous-diagnostiquée chez les jeunes patients, la narcolepsie peut avoir un retard de diagnostic de 10 ans (60).

2. La physiopathologie

2.1. L'hypocrétine

La physiopathologie de la narcolepsie-cataplexie est décrite comme une atteinte neurologique due à la perte de neurones à hypocrétine 1 et 2 (HCRT, aussi appelée orexine) localisés dans la région dorso-latérale de l'hypothalamus postérieur (8, 9), probablement suite à une attaque auto-immune (10).

Ces neurones ont une projection diffuse dans l'encéphale vers le bulbe olfactif, le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus, le tronc cérébral, le locus coeruleus, le noyau tuberomammillaire, le noyau raphé, et la formation réticulée bulbaire (61).

L'hypocrétine-1 est un polypeptide constitué de 33 acides aminés avec des résidus *pyroglutamiques N-terminaux* et de l'amidation en position C-terminale, tandis que l'hypocrétine-2 est composée de 28 acides aminés avec des résidus de l'amidation en position C-terminale (62).

L'administration intraventriculaire de l'hypocrétine augmente la dépense énergétique, la température et l'activité (63). Ces neuropeptides modulent plusieurs systèmes :

- a) du **cycle veille-sommeil** en promouvant l'éveil actif (11-13) ;
- b) de l'association des mouvements oculaires rapides (en sommeil paradoxal) (14) ;
- c) des **fonctions cognitives** (15, 16) **et du système limbique** en contrôlant le stress grâce à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (17), le système de récompense (18), de motivation, des émotions (19, 20), d'addiction (18, 21) et du comportement sexuel (22) ;
- d) du **tonus musculaire**, l'atonie musculaire dans le tronc cérébral et de la locomotion (23) ;
- e) de la **thermorégulation** (24) ;
- f) de la régulation du **système nerveux autonome** et de la fonction cardio-vasculaire (23, 25) ;
- g) du **contrôle viscéral** (26) **et neuroendocrinien**, en particulier sur le métabolisme, la balance énergétique (27-29) et le comportement alimentaire (23, 30).

L'hypocrétine joue un rôle dans le maintien de l'éveil par activation de deux récepteurs distincts couplés à la protéine G de type Gq/11, nommés récepteurs à hypocrétine-

1 (HCRT-1) et 2 (HCRT-2) qui sont largement répartis dans le cerveau (figure 2) (61, 64-66). Les récepteurs à HCRT-1 sont exclusivement exprimés dans le locus coeruleus, tandis que les récepteurs à HCRT-2 sont sélectivement exprimés dans le noyau tuberomammillaire. Ces deux récepteurs se localisent également dans le raphé dorsal (65, 67), ce qui suggère une fonction distincte entre les deux récepteurs de l'HCRT, les récepteurs à HCRT-2 pourraient promouvoir l'éveil et la transition en sommeil lent. Les deux récepteurs contribuent à la régulation et la suppression sommeil paradoxal (66, 68-70).

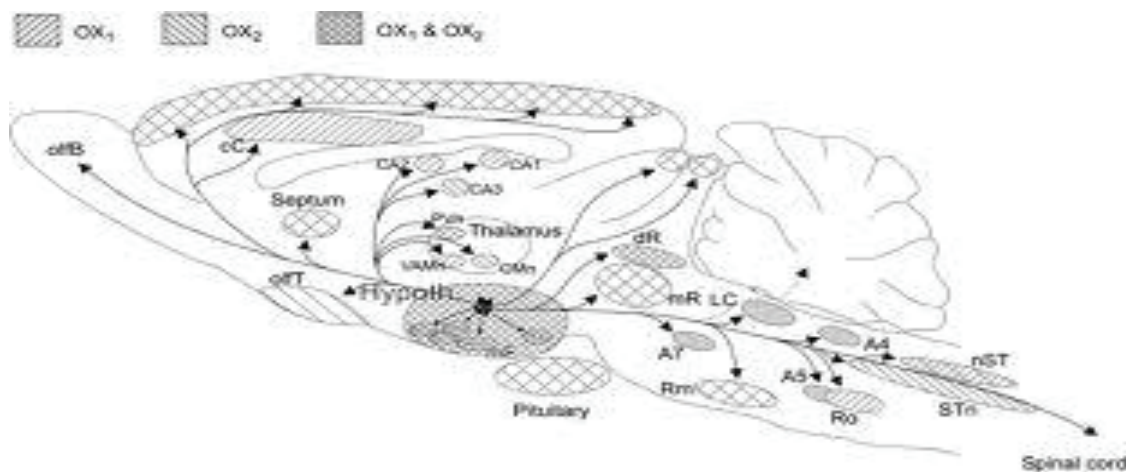


Figure 2 : Les voies et les diffusions de l'ARNm des récepteurs à hypocadréine 1 et 2 chez la souris. Il convient de noter qu'il existe une diversité d'expression dans les sous-régions (par exemple, sous-hypothalamique) qui ne peuvent pas être présentées dans la figure. Arcn : noyau arqué ; CA1- 3 : zones de l'hippocampe ; cC : cortex cingulaire ; CMn : noyau centromédian ; dR : noyau raphé dorsal ; LC : locus coeruleus ; mE : éminence médiane ; mR : raphé médian ; nST : noyau de tractus solitaire ; olf B : bulbe olfactif ; olf T : tubercule olfactif ; PVn : noyau paraventriculaire (dans le thalamus et l'hypothalamus) ; Rm : grand noyau du raphé ; Ro : noyau raphé obscur ; SCn : noyau supra-chiasmatique ; noyau supra-optique ; STn : noyau spinal du trijumeau ; TMn : noyau tuberomammillaire ; VAMn : noyau antéro-ventral.

Le système à hypocadréine participe au cycle veille-sommeil à travers des structures de l'éveil actif comprenant des récepteurs histaminergiques, monoaminergiques et des neurones cholinergiques (71). Parmi les mécanismes fonctionnels de cette maladie, une carence en hypocadréine entraîne une diminution de la neurotransmission noradrénergique et une augmentation de la transmission cholinergique. L'étude menée sur des modèles animaux de chiens narcoleptiques suggère que les systèmes adrénergiques centraux sont impliqués dans le contrôle du sommeil paradoxal et de la cataplexie (72) et que les systèmes dopaminergiques jouent un rôle dans le mécanisme de l'excès de sommeil. Les neurones à hypocadréine seraient inhibés par le glucose alimentaire (73), d'où l'envie de faire la sieste après le repas.

L'absence ou le déficit en hypocadréine reste la base de la physiopathologie de la narcolepsie-cataplexie à cause de différents facteurs, comme la dégénérescence des neurones

à hypocréline chez la souris et chez l'homme et la mutation des récepteurs à hypocréline-2 chez le chien et la souris (23, 74). Chez l'homme, la narcolepsie n'est habituellement pas héréditaire comme observée chez le chien (transmission autosomique récessive de pénétrance complète du gène *Canarc-1*, qui entraîne une mutation des récepteurs à l'hypocréline-2) (62, 75).

Dans 90-95% des cas de narcolepsie-cataplexie humaine, le taux d'hypocréline-1 est faible dans le LCR (47, 76, 77) ainsi que dans 10-25% des cas de narcolepsie sans cataplexie. Or, ce taux reste stable pendant toute la période de vie chez un sujet sain (78). Le dosage d'hypocréline dans le LCR est donc un test hautement spécifique de cette maladie, recommandé par la Classification Internationale des Troubles du Sommeil-2 (ICDSD-2) (47), et participant à la classification de la maladie dans la Classification Internationale des Troubles du Sommeil-3 (ICSD-3) (79) (Narcolepsie type 1 (avec cataplexie et/ou déficit en hypocréline) ou type 2 (sans cataplexie et/ou sans déficit en hypocréline)).

Les analyses histopathologies post-mortem des cerveaux des patients narcoleptiques ont démontré une perte de 90 à 95% de neurones à hypocréline (8, 9, 80), sans altération des autres structures hypothalamiques et des neurones adjacents, tels que ceux qui secrètent la melanin concentrating hormone (MCH) (8). Plusieurs substances et gènes co-localisant dans les neurones à hypocréline ont été étudiés, tels que la dynorphine, les pentraxines neuronales (81, 82) et, plus récemment, le facteur de croissance analogue à l'insuline et la protéine 3, en anglais insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) (83). Les analyses post mortem de sujets narcoleptiques déficitaires en hypocréline indiquent que ces substances sont également déficitaires (81-83) la mort cellulaire sélective des neurones à hypocréline est soupçonnée dans la narcolepsie humaine. Ces résultats indiquent que les cas de narcolepsies idiopathiques sont généralement plus tardifs que les cas de narcolepsies familiales (84) et que la mort cellulaire post-natale de ces neurones est le principal processus physiopathologique dans la narcolepsie humaine (56).

Les sujets sains ont environ 70.000 cellules à hypocréline et les patients narcoleptiques ont entre 3.000 à 10.000 cellules. Ces cellules sont situées dans la région hypothalamique en présence de tissu cicatriciel (connu sous le nom de gliose), indiquant que les cellules ont été présentes à la naissance et qu'elles ont disparu (mort cellulaire) depuis le début des symptômes ou juste après.

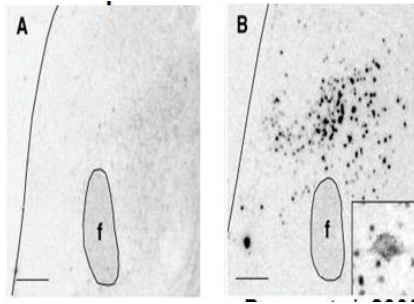


Figure 3: L'hypocrétine, le MCH et l'expression de l'HLA dans l'hypothalamus des sujets contrôles et des patients narcoleptiques. La transcription de la préprohypocrétine détectée dans l'hypothalamus des sujets narcoleptiques (A) et témoins (B) (8).

2.2. HLA et hypothèse auto-immune

La perte de neurones à hypocretine a été associée à l'antigène leucocytaire humain de classe II (HLA-II), principalement dans 89-95% des cas avec l'allèle DQB1*0602 (49, 85) (figure 4). Cette association entraîne probablement une attaque auto-immune et la mort de ces neurones (6, 10, 86).

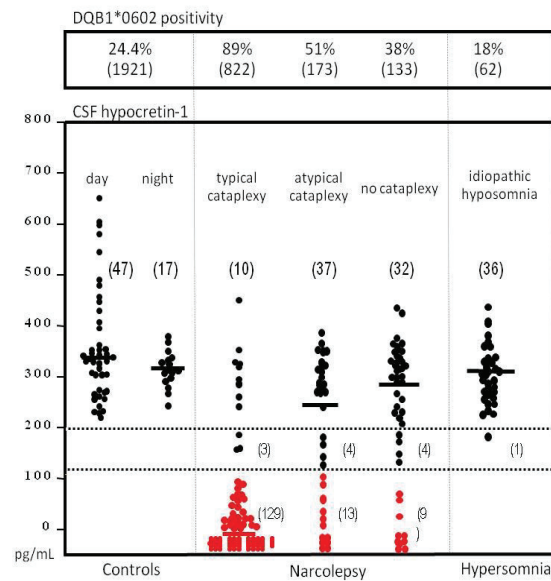


Figure 4 : L'allèle DQB1*0602 et le taux d'hypocrétine-1 dans le LCR chez les sujets narcoleptiques, hypersomniaques et sains : le faible taux en hypocretine et son association à l'allèle DQB1*0602 dans la narcolepsie-cataplexie (49).

L'HLA-II (DR, DQ et DP) joue un rôle central dans le contrôle génétique des réponses immunitaires normales et pathologiques. Ces glycoprotéines sont localisées à la surface des macrophages, des monocytes et des lymphocytes, qui présentent les antigènes aux

lymphocytes T spécifiques. Il conduit à leur activation et leur prolifération. Les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I (insulino-dépendant), la maladie cœliaque (ou intolérance au gluten) et la sclérose en plaques sont des troubles associés à l'HLA-II (87). L'HLA DR et DQ hétérodimère-spécifique sont impliqués dans la prédisposition à diverses maladies.

Les allèles DQ, localisés à environ 80kb de distance des allèles DR, sont étroitement associés à des sous-types DR de la narcolepsie. Les études menées sur l'HLA et les groupes ethniques ont montré que chez la population japonaise, tous les patients narcoleptiques étaient HLA DR2 positifs (88) contre 33 % des témoins japonais (88, 89). Cependant, plus de 85 % des patients narcoleptiques caucasiens contre 22% de leurs témoins sont HLA DR2 positifs (90-92). Toutefois, cette association est encore plus faible chez les afro-américains, dont 65-67% chez les patients narcoleptiques contre 27-38% chez les témoins (92-94).

L'allèle DQB1*0602 est présent à 12-38% au sein de la population en général et dans des nombreux groupes ethniques (94-96). Cet allèle est presque exclusivement associé avec DR2 chez les patients narcoleptiques japonais et caucasiens (96). Or, le DR2 et le DR5, ainsi que leurs sous-types, sont plus fréquents chez les patients afro-américains (60, 95). La diversité haplotypique des DR et DQ chez les afro-américains, explique la faible association avec le DR2 (97).

L'association des allèles DQA1*0102-DQB1*0602 est fréquente chez les patients narcoleptiques (95). Or, l'absence de DQB1*0602 ainsi que son association avec le DQB1*0604, sont aussi fréquentes dans la population générale de divers groupes ethniques. Le DQA1*0102 n'est donc pas prédictif de la maladie, mais peut jouer un rôle avec le DQB1*0602 dans le développement de la maladie (60, 95, 97).

Une saisonnalité des naissances a été mise en cause dans le cadre de la maladie, avec un pic ratio maximal à 1,45 en mars et un pic minimal à 0,63 en septembre. Cela suggère un processus auto-immun ciblant le système à hypocrétine par la combinaison des facteurs environnementaux et génétiques durant la période foetale ou périnatale (49).

Un possible rôle de facteurs nutritionnels prénataux et/ou d'agents toxiques est également suggéré par certains auteurs (98).

La maladie a également été associée :

- Aux **polymorphismes de gènes** qui participent au cycle veille-sommeil et au système immunitaire, notamment la **protéine-3 liant le facteur de croissance analogue à l'insuline**

(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3). Une étude post-mortem a comparé son transcriptome dans l'hypothalamus postérieur en utilisant des cerveaux d'un patient narcoleptique, d'un témoin, de deux souris transgéniques et deux souris sauvages (83). Les analyses fonctionnelles ont indiqué une réduction du RNA messenger et du taux de l'hypocrétine, ainsi qu'une augmentation du sommeil par la surexpression de l'IGFBP3 (83, 99) chez la souris transgénique. Bien qu'aucun anticorps ni aucune association génétique avec ce polymorphisme n'ait pu être identifié à ce jour dans la narcolepsie humaine, ces résultats montrent que le polymorphisme IGFBP3 est associé aux faibles taux en hypocretine-1 dans le LCR des individus sains. L'IGFBP3 pourrait être un régulateur des cellules à hypocretine impliqué dans la physiopathologie de la narcolepsie et dans la régulation du sommeil chez les individus normaux, notamment pendant l'adolescence (83) ;

- aux **polymorphismes des récepteurs α des cellules T** ($TCR\alpha$, le principal récepteur de l'HLA et modulateur de la réponse immunitaire) (74, 100) ;

- aux **auto-anticorps anti-Tribbles 2 (10, 74)**. Les homologues des auto-anticorps Trib2 sont également associés aux maladies auto-immunes, comme l'uvéite. Les auto-anticorps anti-Trib2 ont été fortement associés à la narcolepsie-cataplexie et au démarrage de la maladie ($\leq 2,3$ ans) et rarement dans les cas sans cataplexie d'origine ancienne (74) ;

- et faiblement avec les **locus TNFSF4** (ou OX40L), **la cathepsine H du gène CTSH** et le **gène P2RY11-DNMT1** y compris sa mutation, plus précisément les récepteurs purinergiques sous-type P2Y11 à DNMT1, un ADN méthyltransferase) (101). Ces gènes modulent les cellules immunitaires.

L'hypothèse auto-immune a également pris de l'importance après la mise en évidence d'une liaison entre narcolepsie et infections saisonnières :

- à *Streptococcus pyogenes* (101, 102) dû au taux élevé des antistreptolysines 0, des anticorps anti-DNase des patients (91, 103) et des infections ORL principalement chez l'enfant,

- la grippe A (ou la grippe aviaire H1N1) (104) et

- les cas post-vaccinal de la grippe H1N1, principalement les vaccins dotés de l'adjuvant AS03 (101). Une augmentation de près de 10 fois de l'incidence de la narcolepsie a

été signalée suite à la vaccination contre la grippe H1N1 en Europe (105) avec un risque accru chez les personnes de moins de 20 ans et, chez les jeunes adultes entre 21 et 30 ans (106). Le risque diminue progressivement avec l'âge de la vaccination et aucune augmentation du risque n'a été observée après l'âge de 40 ans (106). En France, la vaccination H1N1 a été associée à la narcolepsie-cataplexie avec un ratio de 6,5 (2,1 à 19,9) chez les sujets âgés de moins de 18 ans, et de 4,7 (1,6 à 13,9) chez les personnes de 18 ans et plus (107). Un délai plus court de diagnostic et un nombre plus élevé d'endormissement en SP ont été observés dans les cas post-vaccinaux en France, sans aucune différence relative à l'histoire des infections (107). Or, des études finlandaises et suédoises récentes, n'ont pas identifié une relation directe entre ce vaccin et l'augmentation de l'incidence de la narcolepsie (106, 108).

Différentes études immunologiques ont été menées afin de tester cette hypothèse, elles concernaient : - les taux d'immunoglobulines sériques, - la sédimentation des érythrocytes, - les protéines C-réactives, - les systèmes compléments et les sous-ensembles de lymphocytes (89), - ainsi que les auto-anticorps spécifiques d'un organe et les immunoglobulines (IgG) anti préprohypocrétine et leurs produits de clivage (109, 110). Cependant, aucune preuve solide des processus inflammatoires ou des anomalies immunitaires n'a été confirmée dans la narcolepsie (56, 111), ainsi qu'aucun auto-anticorps classique, les cellules T et/ou une augmentation oligoclonales dans les LCR des patients n'ont été détectés à ce jour (101, 112). Cependant, la narcolepsie ne répond pas aux critères de Witebsky pour une maladie auto-immune et sa physiopathologie reste encore inconnue. Ces résultats négatifs n'excluent pas la possibilité qu'une réaction auto-immune transitoire limitée au système nerveux central pourrait se produire au début de la maladie, et disparaître ensuite (49).

2.3. Histamine et physiopathologie de la narcolepsie

Les études récentes semblent mettre en cause les neurones à histamine (HA) dans la pathogenèse de la narcolepsie (32, 33, 113-115).

Les neurones histaminergiques sont situés dans le noyau tubéromammillaire (TMN) de l'hypothalamus postérieur et projettent leurs axones vers diverses régions du cerveau notamment celles impliquées dans la régulation du cycle veille-sommeil, telles que le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus antérieur, le prosencéphale et les régions cholinergiques et monoaminergiques du tronc cérébral (35, 116). Chez le chat et la souris, ces neurones ont

une activité tonique et spécifique pendant l'éveil actif, qui diminue dès l'endormissement pour s'arrêter complètement durant le sommeil lent et le sommeil paradoxal (37-39, 117).

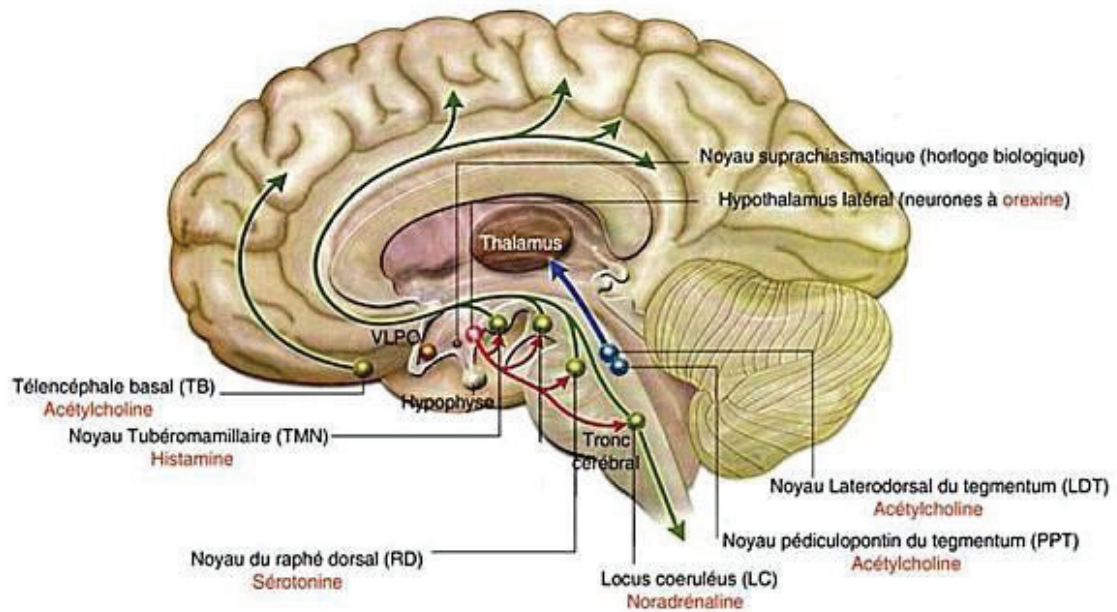


Figure 5 : Représentation des systèmes à histamine, à sérotonine, à noradrénaline et à acétylcholine dans des différentes régions du cerveau humain.

(<http://www.delapsychologie.com/article-les-mecanismes-de-l-veil-et-du-sommeil-59030386.htm>)

La neurotransmission histaminergique pourrait jouer un rôle dans l'activation corticale et dans l'éveil, par des interactions avec les neurones à hypocréatine et cholinergiques (35, 118-121), et dans la régulation du sommeil par le noyau ventrolatéral pré-optique GABAergique (118). Il est à noter que les neurones à hypocréatine se projettent dans le TMN en stimulant les neurones à histamine par l'hypocréatine-2 (116, 119), qui est le sous-type de récepteur muté dans la narcolepsie canine.

Quatre types des récepteurs de l'histamine (H1-4) ont été identifiés à ce jour. Les récepteurs H1 et H2 sont postsynaptiques, excitateurs ou facilitateurs de la neurotransmission et distribués de façon diffuse dans le SNC (figure 6) (122). Les récepteurs H3 sont présynaptiques, situés assez spécifiquement dans le SNC et agissent comme autorécepteurs pour inhiber la synthèse et la libération de l'histamine (34, 118). La présence des récepteurs H4 dans le SNC reste un sujet de débat.

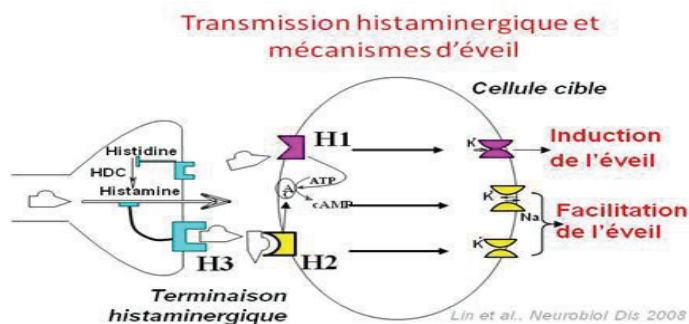


Figure 6 : la transmission histaminergique et les mécanismes d'éveil : représentation d'une terminaison histaminergique et de ses récepteurs H1, H2 et H3 pour l'induction et la facilitation de l'éveil (35).

Les études pharmacologiques ont démontré que les antagonistes des récepteurs H1 et les agonistes de récepteurs H3 augmentent le sommeil, tandis que les antagonistes du récepteur H3 améliorent l'éveil. L'administration des agonistes du récepteurs H1 et le récepteur H2 entraînent des effets secondaires périphériques, comme l'asthme ou des réactions allergiques. De manière générale, toutes administrations qui diminuent la transmission histaminergique favorisent le sommeil lent alors qu'celles qui l'accroissent entraînent de l'éveil (35, 120, 123, 124). En outre, les souris déficientes en histamine (HDC-KO) ont des signes polygraphiques et comportementaux de la somnolence, elles sont incapables de rester éveillées dans un nouvel environnement (36, 120). Chez les souris, le taux en histamine dans le LCR est élevé au cours de l'éveil actif et augmenté après administration d'un antagoniste du récepteur H3, en améliorant sa libération et l'éveil (125, 126). Les essais cliniques du nouveau traitement de la narcolepsie par l'agoniste inverse des récepteurs H3 (le Pitolisant, BF 649) sont actuellement en cours (114, 120, 127, 128).

Cette amine pourrait jouer un rôle avec l'hypocrétine dans la physiopathologie de la narcolepsie et sa neurotransmission centrale serait diminuée chez les patients narcoleptiques qui ont un taux bas en hypocretine (32, 129). Le déficit en hypocretine pourrait conduire à la réduction de la neurotransmission de l'histamine et la somnolence diurne excessive (115). En revanche, la neurotransmission histaminergique ne dépendrait pas uniquement d'un déficit en hypocretine car les souris déficientes en histamine (HDC-KO) seule et non en hypocrinies ont tous les signes de la somnolence (36). De plus, les souris KO pour les hypocrinies ont des épisodes narcoleptiques (SOREM ou DREM) mais pas de signe évident de la somnolence (41).

Le faible taux en histamine dans le LCR a été observé dans les cas de narcolepsie sans déficit en hypocrépine, soit environ chez 10 % des cas de narcolepsie-cataplexie et chez 80 % des cas de narcolepsie sans cataplexie (77, 130, 131). Néanmoins, différemment de l'hypocrépine, le dosage de l'histamine dans le LCR ne semble pas être un marqueur spécifique de la narcolepsie, mais plutôt un marqueur biologique d'une hypersomnie ou somnolence diurne excessive d'origine centrale car un faible taux en histamine dans le LCR a été également observé chez les patients hypersomniaques idiopathiques (115), au contraire du syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil (SAOS) qui n'est pas une hypersomnie centrale. De plus, les taux en histamine semblent être également moindres chez les patients narcoleptiques (115).

Dans certaines études récentes en expérimentation animale, l'administration d'amphétamine n'a pas modifié le taux d'histamine dans le LCR (126), tandis que le méthylphénidate a augmenté la sécrétion d'histamine dans le cortex préfrontal (132). Toutefois, il reste encore à démontrer si le méthylphénidate active directement ou secondairement l'éveil et les neurones histaminergiques par le renforcement des systèmes dopaminergique et noradrénergique (132). Le dosage de cette amine pourrait être un marqueur de l'état de somnolence diurne excessive (32, 33). Une étude récente utilisant des méthodologies plus sophistiquées n'ont pas mise en évidence d'une diminution significative de la transmission histaminergique dans le LCR chez les patients narcoleptiques (133, 134). La question qui se pose est que si les patients inclus dans cette étude ont une somnolence diurne excessive évidente. L'étude chez les patients pédiatriques (qui ont une somnolence prononcée) aurait une importance particulière afin de répondre à cette question et d'éclaircir l'hypothèse quant à l'implication de l'histamine dans la narcolepsie.

3. Symptomatologie

Le principal symptôme de la narcolepsie est la somnolence diurne excessive (SDE) pouvant s'associer à d'autres symptômes : la cataplexie, la paralysie du sommeil, les hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques, des troubles du sommeil paradoxal, des manifestations nocturnes comme les dyssomnies (135) et l'obésité (3-7). Sa symptomatologie est assez complexe et amène à différencier plusieurs phénotypes de patients, principalement chez les jeunes enfants, ce qui rend difficile l'avancement de la recherche concernant la maladie et sa prise en charge thérapeutique.

Les principaux symptômes de la narcolepsie chez les enfants sont semblables à ceux des adultes, cependant son expression peut être différente en raison de facteurs de maturation cérébrale (136). L'ensemble de ses manifestations affecte gravement les aspects psychologiques, sociaux, scolaires et la qualité de vie des enfants.

3.1. La somnolence diurne excessive (SDE)

La somnolence diurne excessive (SDE), la principale plainte en consultation, est le premier symptôme de la maladie et le plus invalidant. Ce symptôme est caractérisé par une somnolence diurne irrésistible et peut être la seule manifestation de la maladie dans certains cas. La SDE persiste tout au long de la vie (3). Les accès de sommeil sont brefs, pluriquotidiens (fréquence de deux à trois fois par jour chez l'enfant narcoleptique), se répètent souvent aux mêmes heures, de durée variable selon les circonstances et souvent non restauratrices (49, 137).

Chez l'enfant atteint de narcolepsie, cette somnolence survient davantage lors d'activités monotones, en regardant la télévision, pendant un trajet en voiture ou pendant un cours à l'école. Les siestes des enfants ont tendance à être de 60 à 90 minutes plus longues que celles des adultes (138).

La SDE semble être moins sévère et moins gênante avec l'âge. Ce symptôme peut conduire à des problèmes comportementaux, des déficits attentionnels, de la mémoire et de l'apprentissage (52, 138), ainsi qu'à une hyperactivité motrice pour lutter contre la somnolence chez les jeunes enfants (136).

3.2. La cataplexie

La cataplexie est une atonie musculaire soudaine, de courte durée, sans perte de la conscience et est déclenchée par de fortes émotions, le plus souvent agréables (139). Ce symptôme, présent chez 50 à 80,5% des enfants narcoleptiques (46, 52, 140-142), est hétérogène dû à la variation de son intensité (complètes ou incomplètes) et sa fréquence (plusieurs accès par jour à seulement quelques-uns dans une vie entière). Les cataplexies affectent principalement les muscles de la face (143). La sévérité de ce symptôme est plus faible chez les enfants pré-pubères en comparaison avec les enfants pubères (102).

Les cataplexies se produisent pendant l'enfance ou l'âge adulte généralement dans la première année du début de la SDE (143, 144). Ce symptôme peut être sporadique ou absent

pendant les premières années de la maladie (98). De 10% à 15% des patients peuvent développer ce symptôme jusqu'à plusieurs décennies après le début de la SDE (144-147), surtout chez les adultes atteints d'une narcolepsie moins sévères (59, 146).

La cataplexie est un marqueur clinique idéal dû à son caractère pathognomonique, malgré la difficulté de la diagnostiquer lorsque que la maladie débute (148). Bien que la cataplexie commence habituellement quelques mois après le début de la somnolence diurne, 6% à 10% des patients indiquent la cataplexie comme la manifestation initiale de la narcolepsie.

Ce symptôme se déclenche chez l'enfant de manière brusque à la suite d'épisodes émotionnels ou en regardant des dessins animés (144). Une vidéo comique présentée au patient est très utilisée en laboratoire pour diagnostiquer, évaluer et filmer l'enfant ou l'adulte en cas d'épisodes de cataplexie. Ce test est important en pédiatrie pour palier à la difficulté des parents à détecter ce symptôme. Il peut également contribuer dans l'évaluation du type de cataplexie (partielle ou totale ; de facies, membres supérieurs et/ou membres inférieurs). Le test-vidéo de cataplexie peut être limité dans certains cas où la personne peut mettre en place des stratégies émotionnelles et posturales pour contrôler les attaques ou le contenu comique de la vidéo peut être insuffisant pour déclencher la cataplexie chez certaines personnes.

Comme chez l'adulte, les chutes spontanées au sol en marchant, en courant ou en mangeant, ou une hypotonie généralisée avec atteinte faciale importante sont également observées chez l'enfant (6, 144, 148-151). Souvent en début de maladie, l'enfant se présente avec une hypotonie de la face, fermeture des paupières et protrusion de la langue (figure 1a). Mais il peut aussi présenter des grimaces faciales avec froncement de sourcils et mouvements de la langue (figure 7) ou mouvements plus complexes (6, 144, 148-152).

Les enregistrements vidéos des attaques cataplectiques peuvent être utiles pour identifier le symptôme. Certains auteurs (144, 148) décrivent des comportements cataplectiques moteurs chez les enfants narcoleptiques: du type positifs et négatifs (figures 7 et 8).



Figure 7 : Phénomènes moteurs «négatifs». (A) séquence de chute de la tête en regardant des dessins animés. (B) rétrécissement de la paupière et protrusion de la langue. (C) trois types d'hypotonie faciale. (D) hypotonie généralisée avec marche jambes écartées (à gauche), en position accroupie (au centre) et avec marche instable (à droite).



Figure 8 : Phénomènes moteurs «positifs». (A) expressions des sourcils. (B) Mouvements de la langue: en léchant les lèvres (à gauche), en mordant les lèvres (centre) et en mâchant les lèvres (à droite). (C) grimaces du visage: contraction du visage asymétrique (gauche), protrusions répétitives de la langue (au centre) et contraction asymétrique de la bouche (à droite). (D) mouvements de la tête et/ou du tronc: mouvements de la tête (à gauche), mouvements de la tête et du tronc (au centre) et l'extension du cou (à droite). (E) stéréotypes de comportements moteurs: mouvements rythmés, répétitifs et bilatéraux des doigts avec stimulation de la bouche (à gauche) ; mouvements répétitifs, rythmiques et bilatéraux des bras et des mains (au centre) ; et mouvements des doigts non rythmiques et en touchant les lèvres (à droite). (F) mouvements dystono-dyskinétiques et choréique: séquence de mouvements du tronc et d'un des membres.

Compte tenu de l'association de la maladie avec l'anti-streptolysine O, cette étude a comparé ces anomalies motrices de la narcolepsie à celles de la chorée *de Sydenham* (CS) et des troubles neuropsychiatriques auto-immuns par *infection à streptocoques (PANDAS)*. Certaines caractéristiques cliniques de ces troubles du mouvement rappellent le syndrome de chorée. Les anomalies des mouvements semblent être transitoires et leurs phénotypes cliniques peuvent évoluer vers une cataplexie typique. La perte des neurones à hypocréatine a été mise en cause dans la cataplexie avec la participation éventuelle d'un dysfonctionnement dopaminergique secondaire (144).

Selon cette étude, les cataplexies partielles de type «négatives» sont présentes dans 51 % des cas accompagnées d'un ptosis et de la protrusion de la langue, et dans 39% des cas avec une hypotonie faciale. L'hypotonie généralisée a été observée dans 31 à 41% des cas. En outre, les phénomènes moteurs «positifs» ont également été observés, y compris la montée des sourcils (23%), les mouvements de la langue (39%), les grimaces faciales (10%), le balancement du corps (36%), la dyskinésie et/ou mouvements dystoniques des bras et de la langue (10%), et les comportements moteurs stéréotypés (13%). Les phénomènes «positifs» sont augmentés par la stimulation émotionnelle, ce qui suggère un véritable lien avec la cataplexie. Les phénomènes moteurs «négatifs» et «positifs» ont été inversement corrélés avec la durée de la maladie, suggérant une sévérité accrue de la maladie. Tandis que les phénomènes «négatifs» ont été inversement corrélés avec l'âge du début de la maladie et de la cataplexie suggérant un phénotype distinct de la narcolepsie chez les enfants.

La physiopathologie des phénomènes «positifs» est inconnue et l'hypothèse qu'ils soient une contre-mesure à la somnolence persiste, l'hyperactivité est une manifestation fréquente contre la somnolence chez les enfants narcoleptiques (144).

Ces manifestations stéréotypées d'évolution rapide évoquent un reflet direct du déficit en hypocréatine. Dans ce contexte, les systèmes à hypocréatine sont importants pour l'activité des motoneurones au niveau des fibres musculaires, principalement des muscles faciaux (153) et des noyaux moteurs du trijumeau (154), tandis que l'hypotonie généralisée légère pourrait correspondre à un manque généralisé de contrôle de ce système sur les motoneurones de la moelle épinière (155).

3.3. Les hallucinations

Les hallucinations sont souvent polysensorielles ou purement visuelles, auditives, somesthésiques ou kinesthésiques. Souvent considérées comme un vécu désagréable, leur

contenu est de caractère vif, effrayant, elles peuvent être accompagnées par une paralysie du sommeil.

Les hallucinations sont souvent hypnagogiques (à l'endormissement), pouvant être également hypnopompiques (au réveil). Environ 39 à 57% des enfants atteints de narcolepsie présentent des hallucinations hypnagogiques (46, 136, 156).

3.4. La paralysie du sommeil

La paralysie du sommeil est décrite comme l'incapacité de l'individu de mouvoir volontairement ses membres pour quelques secondes au cours de la transition de l'éveil au sommeil (hypnagogique) ou du sommeil à l'éveil (hypnopompiques). Ce symptôme peut être plus long (jusqu'à une dizaine de minutes) chez le sujet narcoleptique (157). Environ 19 à 29% des enfants narcoleptiques manifestent ce symptôme (46, 156).

La conscience est entièrement préservée pendant cet événement et peut avoir un caractère terrifiant pour le patient. Les hallucinations et la paralysie du sommeil sont des phénomènes du sommeil paradoxal qui peuvent gêner et être confondus par l'enfant, par conséquent, les parents doivent parfois aider à clarifier l'expérience vécue par l'enfant (98).

3.5. Les autres symptômes associés

3.5.1. La puberté précoce

La prise de poids est fréquemment accompagnée d'une puberté précoce chez les enfants atteints de narcolepsie (5). Les patients narcoleptiques qui ont développé la maladie pendant leur puberté présentent des caractéristiques communes à savoir, une prise du poids excessive (84% \geq 4kg dans le 6 premiers mois de la maladie) et une puberté précoce (comparée aux autres membres de la famille) principalement chez les sujets qui ont la prise de poids la plus importante (5).

Certaines études expérimentales suggèrent que le système à hypocrépine et sa projection épinière règlent les fonctions autonomes, le sommeil et le métabolisme (158), jouant ainsi un rôle majeur dans la régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique (159). L'association d'une puberté précoce et d'une obésité peut refléter une anomalie

hypothalamique généralisée, dont la puberté précoce pourrait être indirectement liée à la prise de poids rapide ou à un dysfonctionnement hypothalamique (149).

3.5.2. La prise du poids et l'obésité

Les études européennes montrent une obésité (IMC > 30 kg/m²) chez environ un tiers des patients atteints de narcolepsie-cataplexie suisses et allemands, contre seulement 5% de la population générale et 8% de leur famille au premier degré (160). Une augmentation de l'IMC semble être plus importante chez les patients narcoleptiques des groupes ethniques africain et asiatique (42). Les patients caucasiens ont présenté une augmentation de l'IMC de 6,6% et les patients asiatiques 18,8% en comparaison à la population générale (42, 63).

Une étude rétrospective cas-témoin a observé que l'IMC des jeunes patients (IMC moyen à 22,93) est significativement plus élevé que chez les sujets témoins (IMC moyen à 20,36) appariés sur l'âge et le sexe, et ce dès le diagnostic (p= 0,001) (161). Cette prise de poids n'est pas en relation avec le genre ni avec les traitements de la narcolepsie (3, 160, 161). Une prise de poids importante et une obésité sont observées plus fréquemment chez l'enfant, respectivement dans 80% et 50% des enfants atteints de narcolepsie, principalement au début de la maladie (figure 9) et chez les plus jeunes (102, 162).

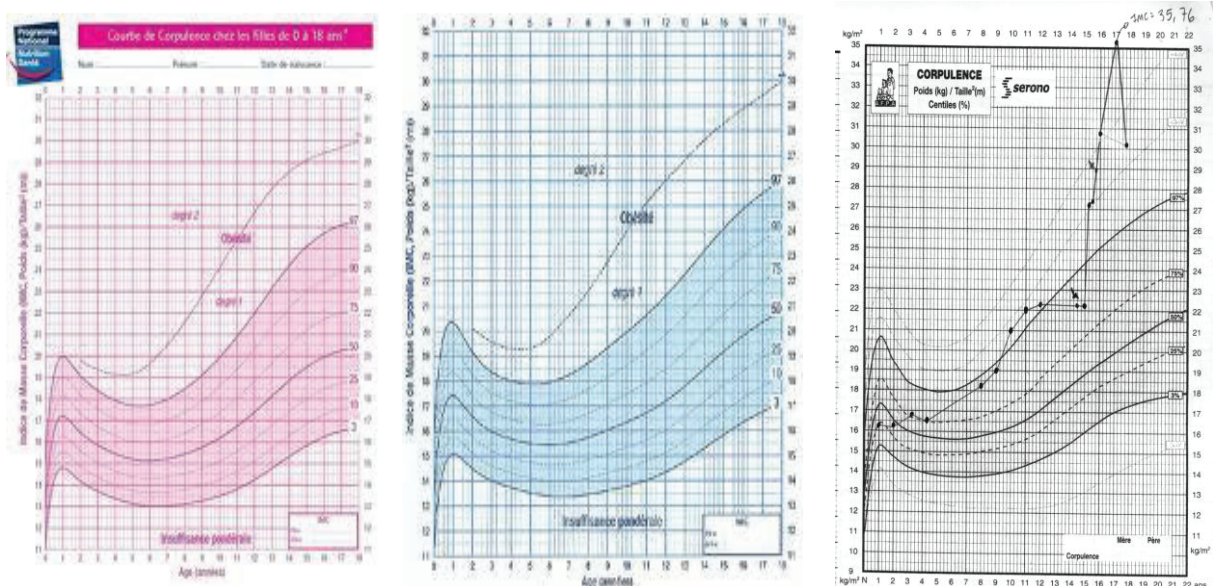


Figure 9 : Classification pédiatrique de la courbe de l'IMC selon les différents genres et l'âge de l'enfant (entre 0 à 20 ans) pour déterminer la normalité, le surpoids, l'obésité et le degré de cette obésité. La troisième courbe de poids correspond à un exemple de l'évolution de l'IMC d'un garçon atteint de narcolepsie-cataplexie sévère âgé de 14 ans et 8 mois au début des premiers symptômes de la maladie et diagnostiqué à l'âge de 15 ans et 9 mois. À noter une prise de poids rapide et sévère au début de la maladie.

Cependant, la cause de cette prise de poids corporel a été, jusqu'à présent, difficile à

discerner en raison de conclusions incohérentes sur les caractéristiques hormonales et métaboliques de cette population (2, 4, 63, 163-166).

Malgré plusieurs études, la physiopathologie du surpoids et de l'obésité chez les patients narcoleptiques reste encore inconnue. Divers hypothèses ont été formulées pour comprendre cette prise de poids dans la narcolepsie :

- L'activité physique

Nous pourrions imaginer qu'ayant des périodes de sommeil diurne, les patients narcoleptiques ont une activité physique réduite, et donc des dépenses énergétiques logiquement diminuées. En réalité, il se trouve que même si elle est fragmentée, l'activité physique totale est de même intensité que chez un sujet sain (167). De plus, on ne retrouve pas de tendance à l'obésité chez les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique (168). Il y a donc, *a priori*, un lien particulier entre narcolepsie et obésité indépendant de l'hypersomnie et de l'inactivité qu'elle engendre.

- La leptine

Il a été découvert que les neurones à hypocrotine présentent des récepteurs à la leptine, de plus la ghréline et la leptine interagissent avec les neurones à hypocrotine pour moduler l'homéostasie du métabolisme énergétique (166). La leptine a un rôle majeur sur la régulation de l'appétit et du métabolisme: elle inhibe la sécrétion de neuropeptide Y, ce qui induit une diminution de la consommation d'aliments, elle stimule la sécrétion de GLP-1, un puissant inhibiteur de la faim, et enfin elle augmente l'activité et la production de chaleur. D'où l'hypothèse d'une diminution de la liaison de la leptine dans l'hypothalamus chez les patients narcoleptiques déficients en hypocrotine, d'une désinhibition du neuropeptide Y et d'une stimulation de l'appétit (169).

Selon certains auteurs, les niveaux de leptine sont anormaux (2, 163). Schuld a relevé sur une cohorte de 15 patients narcoleptiques avec cataplexie une diminution de 50% du taux de leptine plasmatique (51). Le taux de leptine dans le LCR n'était pas modifié. Nishino a confirmé l'absence de modification du taux de leptine cérébrospinale (31). En 2006, l'étude d'Arnulf et al

portant sur 259 patients (dont 93 sujets narcoleptiques avec un déficit en hcr1-1 dans le LCR, 72 narcoleptiques avec un taux de hcr1-1 normal et 89 avec d'autres troubles du sommeil et 111 témoins) n'a pas retrouvé de variation du taux de leptine, aussi bien dans le plasma que dans le LCR, ni de variation du rapport leptine cérébrospinal et leptine plasmatique qui aurait pu révéler un dysfonctionnement au niveau de la liaison de la leptine à son récepteur (63). L'ensemble de ces résultats, par conséquent, n'a pas soutenu un rôle de la leptine dans la prise de poids de cette maladie.

- La ghréline

La ghréline est une hormone peptidique produite principalement par le tissu adipeux blanc sous-cutané, les cellules endocrines dans l'estomac et dans le tractus gastro-intestinal (figure 10). Par la signalisation cérébrale, cette hormone est un important régulateur endogène de l'homéostasie du métabolisme énergétique (170) et de l'hormone de croissance (GH) (171). Cette adipokine est stimulée par diverses hormones, par le système sympathique, et par la dépense énergétique (170, 172). Son expression est diffuse (173) et influencée par l'activité du système nerveux sympathique (174).

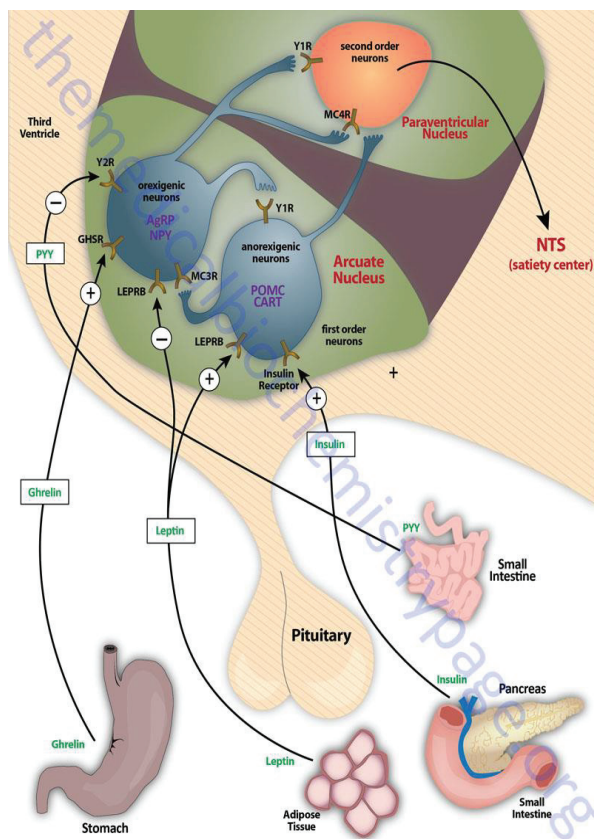


Figure 10 : Circuits hormonaux de l'intestin (estomac, intestin grêle et du pancréas) et des graisses (tissu adipeux) qui ont un impact sur les sensations de faim et de satiété qui s'exercent par des voies neuroendocrines hypothalamiques. La ghréline de l'estomac, la leptine du tissu adipeux, l'insuline par le pancréas, et le peptide tyrosine tyrosine (PYY) du petit intestin se lient à des récepteurs sur les neurones orexigènes et/ou anorexigènes dans l'arc de l'hypothalamus. Les effets de ces interactions hormone-récepteur peptidiques sont soit la libération de neuropeptides NPY et AgRP orexigène ou de neuropeptides anorexigènes CART et le peptide POMC dérivé α -MSH. Les neuropeptides du noyau arqué de l'hypothalamus passant au long des axones de neurones secondaires dans d'autres régions de l'hypothalamus comme le noyau paraventriculaire (PVN). Les effets ultimes de ces cascades de signalisation sont des changements dans la sensation de faim et de satiété dans le NTS. LEPRB est la forme longue du récepteur de la leptine (voir la page du tissu adipeux pour les descriptions de la leptine et de ses récepteurs). GHSR : récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance à laquelle se lie la ghréline. MC3R et MC4R : récepteurs de la mélanocortine 3 et 4 respectivement. Y1R et Y2R : récepteurs de NPY 1 et 2 respectivement (voir la section suivante ci-dessous pour plus d'informations sur les récepteurs NPY. Source : <http://themedicalbiochemistrypage.org/gut-brain.php>

Dans des conditions habituelles, les niveaux sanguins varient avec le rythme circadien (175). Au cours de l'éveil, les concentrations plasmatiques croissent et décroissent épisodiquement, fournissant un signal cérébral de stimulation de l'appétit (176) et sont plutôt augmentées le matin (175). Toutefois, pendant le sommeil, le taux de ghréline augmente fortement dans la première partie de la nuit et diminue progressivement vers le matin. Lors d'une privation de sommeil, son taux augmente progressivement principalement pendant la matinée (177) et le taux de leptine diminue (178).

Les neurones à hypocrégine sont directement connectés et excités par la ghréline, donc impliqués dans le comportement alimentaire (179). Une étude (180) a montré que la prise alimentaire induite par la ghréline a été atténuée chez les souris traitées par l'anti-hypocrégine-1 et l'anti-IgG ; ainsi que chez les souris knock-out pour l'hypocrégine-2. Postérieurement, il a été démontré que la ghréline est impliquée dans la satiété (181) par la modulation hypocréginergique.

Cette hormone peut réguler l'activité des neurones à hypocrégine de façon directe (179) car ses récepteurs se trouvent sur les cellules à hypocrégine (182) et de façon indirecte via l'homéostasie énergétique dans le noyau arqué de l'hypothalamus (183). En contraste, comme le système à hypocrégine est très impliqué dans le système autonome (184), sa déficience peut modifier l'activité de la leptine par une inhibition sympathique (166). En effet, les souris obèses déficientes en hypocrégine ont une vasoconstriction sympathique, tandis qu'un déficit du système nerveux autonome (185) ou une plus grande variabilité de la fréquence cardiaque a été retrouvée chez les patients narcoleptiques (158, 186).

Toutefois, la leptine et l'hypocrégine peuvent jouer un rôle dans l'activité physique et l'éveil en réponse aux besoins énergétiques, dont la perte de ces neurones peut déréguler l'activité de la leptine (166).

Une évaluation de la ghréline, de l'obestatine et des fonctions métaboliques et autonomes dans la narcolepsie a été rapportée chez huit témoins appariés et patients de narcolepsie-cataplexie, dont sept présentant un taux bas d'hypocrégine-1 (187). L'obestatine est une hormone responsable de la réduction de l'appétit. La ghréline et l'obestatine, deux hormones orexigènes, sont codées par le même gène et la raison de cette même origine demeure inconnue. Les sujets avaient un repas avec des valeurs énergétiques déterminées, des examens sanguins et une mesure de la variabilité du rythme cardiaque (VRC). L'obestatine

plasmatique était trois fois plus élevée chez les sujets que chez les patients ($89,6 \pm 16$ pg/ml vs $24,9 \pm 3$ pg/ml, $p < 0,001$). Les basses et les hautes fréquences du VRC postprandiales ont été réduites chez les patients narcoleptiques, malgré l'absence de différence significative du rythme cardiaque total. L'obestatine a été corrélée négativement avec les hautes fréquences du VRC postprandiale ($\beta = -0,65$ R (2) = 38%, $p = 0,009$). Le taux de la ghréline était similaire dans les deux groupes pendant la période à jeun et postprandiale. Les patients atteints de narcolepsie avait une suppression significative de la ghréline plasmatique après le repas ($p = 0,004$). Le taux de ghréline à jeun n'est pas modifié chez les patients narcoleptiques déficients en hypocrétine, de même la suppression postprandiale a été préservée. Le taux de l'obestatine à jeun est augmenté et corrélé avec le dysfonctionnement autonome. Comme cette hormone est en rapport avec le sommeil lent, cette étude suggère que les concentrations plasmatiques élevées d'obestatine contribuent à la dyssomnie présente dans cette maladie.

L'hypocrétine agit au niveau du système sympathique et, jusqu'à ce jour, il n'est pas établi si les associations entre hypocrétine, ghréline et leptine sont uni- ou bidirectionnel. Ce système pourrait affecter l'activité de ces hormones par la carence en hypocrétine dans la narcolepsie. Cependant une étude (166) n'a détecté aucune différence des taux de ghréline, ni de leptine chez huit patients narcoleptiques déficients en hypocrétine par rapport au groupe contrôle.

Dans une population narcoleptique, l'oxybate de sodium améliore le sommeil nocturne, les troubles de l'éveil et la cataplexie, et favorise la perte de poids (38, 39). Comme la ghréline l'administration d'oxybate de sodium stimule également la libération de GH (40).

- L'alimentation

Le comportement alimentaire des patients narcoleptiques a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats sont discordants. Les premières études semblaient montrer une augmentation des apports alimentaires, en particulier en carbohydrates (188-190). Les études plus récentes révèlent au contraire que les cas typiques de narcolepsie avec cataplexie tendent à manger moins (191, 192). Il a été souvent décrit des troubles du comportement alimentaire atypiques (non «étiquetables» au contraire de la boulimie ou de l'anorexie), tels que les «binge eating» (3, 161, 164, 192, 193). Certains patients décrivent un comportement alimentaire particulier visant à induire une période de sommeil postprandiale, ou au contraire à faciliter l'éveil par l'ingestion d'un aliment.

- Le métabolisme

Les patients narcoleptiques mangeraient donc moins. Ceci va dans le sens des résultats des expérimentations chez l'animal, chez qui la suppression des neurones par techniques transgéniques aboutit à une diminution de l'apport alimentaire (75). Mais malgré cette diminution des apports, l'IMC chez l'animal déficient en hypocretine reste normal ou augmente (62). D'où l'hypothèse d'une diminution du métabolisme de base (30) chez les patients narcoleptiques, au contraire des patients hypersomniaques idiopathiques. A l'inverse, l'administration cérébrale d'hypocretine augmente la prise alimentaire et le métabolisme de façon dose-dépendante (65).

Plusieurs études indiquent une forte corrélation entre le taux plasmatique faible en hypocretine et l'obésité dans la population générale (194, 195). Les études menées sur le modèle animal et chez l'humain montrent que certains patients narcoleptiques déficients en hypocretine sont obèses à cause de la modification de l'homéostasie énergétique, vers un métabolisme réduit (31, 62, 168, 196). En revanche, la physiopathologie de la narcolepsie avec un taux normal d'hypocretine-1 est inconnue et ces patients sont généralement moins sévères au niveau symptomatologique (31), et métabolique (63). Cela suggère que la narcolepsie avec un taux normal d'hypocretine-1 peut entraîner des défauts mineurs dans la transmission de l'hypocretine et/ou de ses systèmes sous-jacents (32).

Selon Nevsimalova (98), la baisse du métabolisme et les changements subtils dans le comportement alimentaire (plutôt que l'apport calorique) sont responsables de la balance énergétique positive conduisant à une augmentation de l'IMC chez les patients adultes et, probablement, chez les patients pédiatriques. Chez l'homme, la mise en évidence d'une éventuelle diminution du métabolisme n'est pas aisée:

- a) Chabas a comparé les dépenses énergétiques et le métabolisme au repos de 13 patients narcoleptiques (7 typiques avec cataplexie / 6 atypiques; 6 de BMI normal / 7 en surpoids) à celles de 9 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le BMI par calorimétrie indirecte (système Deltatrac Metabolic Monitor) et a étudié la production urinaire de nitrogène. Les mesures ont été réalisées au repos, en décubitus, le matin, pendant 30 minutes. Les patients étaient sevrés de leur traitement depuis au moins 2 mois. Chabas a ainsi mis en évidence une diminution de la dépense énergétique des sujets à BMI élevé, mais aucune différence entre sujets narcoleptiques et non narcoleptiques (192).
- b) On sait que la diminution des dépenses énergétiques de repos peut être une conséquence de l'excès de tissus adipeux, et non sa cause (197).

- c) L'étude de Fonczek, incluant 15 cas typiques avec cataplexie, sans traitement et 15 témoins appariés sur le sexe, l'âge et le BMI, et utilisant la calorimétrie indirecte (oxycon B) pendant 30 minutes au repos, en décubitus, le matin, n'a pas non plus mis en évidence de diminution du métabolisme de repos chez les sujets narcoleptiques. Il a, par contre, souligné une importante variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle évoquant une diminution du tonus sympathique, qui pourrait jouer un rôle dans l'obésité (198). En effet, une dominance du système nerveux parasympathique induit une augmentation de la lipogenèse (199, 200). Ces données sont concordantes avec l'expérimentation animale : l'injection cérébrale d'hypocrétine chez le rat induit une stimulation sympathique avec augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, de la consommation d'oxygène et du taux de catécholamines plasmatiques. Cette diminution du tonus sympathique n'avait pas été retrouvée dans les deux études (201, 202). L'auteur se pose donc la question du rôle de la somnolence, qui est plus importante dans le groupe narcoleptiques, et pourrait diminuer le tonus sympathique et sous-estimer le taux de métabolisme basal, qui serait alors encore plus élevé chez les sujets narcoleptiques, contrairement à l'hypothèse de départ. Il suggère de prendre en compte cette somnolence dans les études futures. Récemment, une diminution du système sympathique à l'éveil a été confirmée par MSNA (microneurographic monitoring of muscle sympathetic nerve activity) avec une corrélation entre la MSNA, le rythme cardiaque et le taux d'hypocrétine dans le LCR (185).
- d) Enfin en 2009, Dahmen et al. ont étudié les dépenses énergétiques (par calorimétrie indirecte avec Deltatrac Metabolic Monitor) de 30 patients narcoleptiques et de 30 témoins. Il n'a pas mis en évidence de différence significative pour l'ensemble des patients, mais l'analyse en sous-groupe a révélé une tendance à une diminution du métabolisme basal pour les sujets narcoleptiques non obèses en comparaison aux sujets appariés sur l'IMC (4).

Par ailleurs, une modification de la régulation hormonale du métabolisme a régulièrement été recherchée. Ainsi l'étude de Chabas a révélé que le taux de prolactine plasmatique chez les sujets obèses narcoleptiques était deux fois plus élevé que chez les sujets obèses non narcoleptiques (192). Aucune variation significative des taux de thyroxine, TSH, LH, cortisol et glucose basal n'a par contre été révélée.

Concernant le métabolisme glucidique, Poli et al ont récemment mis en évidence chez des sujets narcoleptiques, indépendamment de l'IMC, une augmentation des indices de résistance à l'insuline par épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, ainsi qu'une plus grande prévalence du syndrome métabolique. Ils retrouvaient également un taux de HDL cholestérol significativement diminué et un

taux de leptine augmenté (165). Cela confirme l'étude de Honda en 1986 (203) qui révélait après une épreuve d'HGPO chez 48 narcoleptiques une augmentation du diabète non insulino-dépendant, et ce indépendamment de l'IMC.

- Thermorégulation

Prise de poids, sommeil et régulation thermique sont étroitement liés car les trois fonctions sont gérées par la même structure nerveuse hypothalamique. Le contrôle du poids corporel dépend de la production de chaleur métabolique, des apports d'énergie (via l'alimentation) et des dépenses gérées par des processus hypniques, de la thermorégulation et de l'activité physique. Le tissu adipeux brun participe à la thermorégulation par sa consommation métabolique des réserves d'énergie pour produire de la chaleur corporelle. Son dysfonctionnement à long terme peut conduire à l'obésité (204). Récemment, la thermorégulation a été mise en jeu pour expliquer l'obésité chez les patients narcoleptiques.

L'hypocrétine est impliquée à la fois dans les aspects nutritionnels et la dépense énergétique, conférant une résistance à la prise de poids, et son taux est corrélé avec la masse maigre chez les rongeurs et chez les humains (194). Curieusement, la perte de l'hypocrétine empêcherait la dépense d'énergie thermogénique tout en induisant l'obésité hippoclagique (194). Or, l'augmentation de l'activité des systèmes à hypocrétine pourrait être une thérapie anti-obésité (194). Ainsi, le traitement par injections d'hypocrétine chez des souris KO ataxine restaure le dysfonctionnement du tissu adipeux brun et contrôle l'obésité (62). La perte de poids chez les enfants obèses augmente l'hypocrétine plasmatique (205) ; cependant on ne sait pas encore si cette augmentation est la cause ou la réponse à la perte de poids (206). L'hypocrétine joue également un rôle clé dans la **thermorégulation** et le métabolisme, et par conséquent, est susceptible de moduler les températures corporelles, en particulier au cours du cycle veille-sommeil (207). Une voie hypocrétinergique, qui part de l'hypothalamus latéral vers le noyau du raphé pallidus dans sa partie rostrale (figure 11), active les neurones sympathiques médullaires et pré-moteurs et joue un rôle dans la régulation neurochimique, les décharges sympathiques, la thermogénèse du tissu adipeux brun et l'homéostasie d'énergie (204).

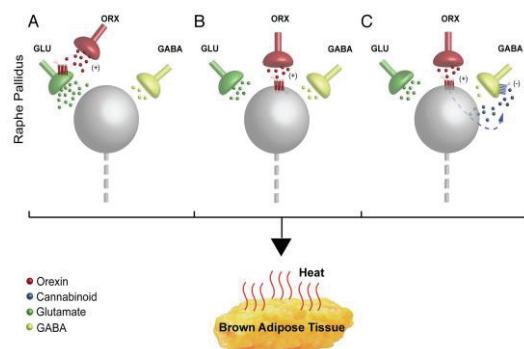


Figure 11 : Mécanismes synaptiques sous-jacents potentiels d'une augmentation de l'hypocrétine pendant l'activité de neurones pré moteurs sympathiques du tissu adipeux brun dans le raphé pallidus rostral. L'hypocrétine pourrait entraîner ses récepteurs présynaptiques à : (A) une augmentation de la libération glutamatergique sur les neurones pré moteurs sympathiques du tissu adipeux brun (sphère grise). (B) une excitation des neurones pré moteurs sympathiques du tissu adipeux brun pour augmenter les décharges évoquées des entrées glutamatergiques actives. (C) une stimulation de la synthèse des endocannabinoïdes, ce qui augmenterait l'activité des neurones pré moteurs sympathiques du tissu adipeux brun dans le raphé pallidus rostral afin d'inhiber la libération du GABA dans les terminaux présynaptiques (Morrison et al. 2012).

La narcolepsie se caractérise également par des modifications de la thermorégulation. Ainsi, les adultes souffrant de narcolepsie ont des niveaux de températures corporelles différents de ceux observés chez les sujets sains. Les températures distales (mains et pieds) sont plus élevées et les températures proximales (208) sont plus basses tout au long de la journée et associés à l'endormissement (209). Au cours de la nuit, les niveaux de températures distales et de gradient entre les températures cutanées distales et proximales (DPG) sont maintenus à des niveaux plus élevés alors que la température proximale atteint un niveau identique à celui mesuré chez les témoins (208). Mosko et al. ont trouvé que la température rectale nocturne est plus élevée avec sa valeur minimale arrivant plus précocement que chez les sujets témoins (1 h après endormissement vs 4 à 5 h) (210).

Les manipulations modérées des températures corporelles (absorption de boisson chaude et refroidissement modéré des extrémités) réalisées pendant la journée permettent d'améliorer la vigilance et de réduire le sommeil diurne (211, 212). De façon cohérente, des manipulations de réchauffement des zones proximales pendant la nuit permettent de diminuer la veille nocturne et d'augmenter le sommeil de ces patients avec des résultats pouvant atteindre -68% de veille, +160% de sommeil lent et +50% de SP (212). Ces résultats, similaires à ceux observés chez l'homme sain avec des manipulations identiques, indiquent que l'hypothalamus des narcoleptiques est sensible aux modifications thermiques en dépit de la déficience en hypocretine.

Il existe cependant des études en faveur d'une modulation parfaitement intacte de la température corporelle interne et de son couplage avec le cycle veille-sommeil chez des sujets narcoleptiques non traités (24).

Bien que ces résultats permettent de mieux comprendre le lien pathogénique de l'obésité, de l'hippophagie et de la narcolepsie, il est important de prendre en compte la défaillance thermogénique au cours du développement anormal du tissu adipeux brun dû à la perte embryonnaire en hypocrétine (195) ; même si la plupart des cas de narcolepsie débutent avant l'âge de 18 ans et si les événements moléculaires qui déclenchent la maladie sont actuellement inconnus. Jusqu'à présent, les mutations de locus à hypocrétine n'ont pas été identifiées dans cette maladie (213). Cependant, sa perte embryonnaire pourrait ne pas être typique de la narcolepsie humaine (194). Se pose alors l'hypothèse du rôle important du neuropeptide dans la thermogénèse et la différenciation adipocytaire post-développementaux du tissu adipeux brun.

3.5.3. Les symptômes psychologiques et psychiatriques

Le rôle de l'hypocrétine ne se limite pas au maintien de l'éveil et au comportement alimentaire. Ce neuropeptide module également le système limbique en contrôlant le stress grâce à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (17), le système de récompense (18), la motivation, les émotions (19, 20), l'addiction (18, 21) et le comportement sexuel (22). En conséquence, la carence en hypocrétine dans la narcolepsie peut également favoriser des troubles de l'humeur et un défaut biochimique sous-jacent du système à hypocrétine a été mis en hypothèse.

Les études récentes ont décrit un dysfonctionnement de l'amygdale chez les patients atteints de narcolepsie-cataplexie (21, 214) suggérant l'implication des structures limbiques dans la modulation de l'affectivité. Ces résultats peuvent contribuer à expliquer les changements de personnalité spécifique, principalement chez les jeunes patients. L'amygdale, importante dans l'interprétation des stimuli émotionnels, a des projections dans la région de l'hypocrétine et du tronc cérébral régulant le tonus musculaire et le cycle veille-sommeil (215). L'exploration structurelle et fonctionnelle de l'amygdale par la spectroscopie de résonance à proton chez les patients NC a suggéré une implication de l'amygdale dans cette maladie (216), dont les patients ont une réaction atténuée aux stimuli désagréables (214, 217). En revanche, les études en imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) des cerveaux de patients narcoleptiques ont révélé que : a) le striatum ventral et l'hypothalamus sont réactifs aux dessins humoristiques (218) ; b) les images humoristiques positives suscitent une réponse hypothalamique réduite et une activité amygdalienne prononcée (219) ; c)

l'activité amygdalienne est réduite pendant le conditionnement aversif ; d) l'activité amygdalienne et du striatum dorsal sont accrues et bilatérales pendant les stimuli émotionnels positifs (220, 221).

Une étude récente chez des adultes NC n'a pas identifié d'anomalies liées à la régulation émotionnelle ni à la perception et la discrimination des émotions faciales (Bayard et al. 2013). D'autre part, les symptômes psychologiques en narcolepsie peuvent avoir un contexte génétique lié à l'expression de gènes impliqués à la fois dans la maladie et dans les émotions (222) et la personnalité.

Les différentes psychopathologies peuvent être expliquées par une réaction à la maladie due à un contrôle du patient par rapport à ses émotions, qui semble conduire à un manque généralisé d'expressivité et une tendance à accumuler une pression émotionnelle (223). La personnalité peut être adaptée par le patient afin d'éviter des situations sociales critiques à cause de la sévérité de la somnolence et de la cataplexie (224). Une étude récente portant sur les réponses hémodynamiques et comportementales des adultes NC suggère une inhibition de l'expression émotionnelle probablement liée à des stratégies cognitives afin de faire face aux stimulations émotionnelles en évitant la cataplexie (225).

L'impact psychosocial de la narcolepsie et de la difficulté à faire face à la somnolence et l'obésité peut exposer les patients aux risques de dépression exogène. L'association entre la narcolepsie et les troubles psychiatriques ne s'arrête pas seulement à la dépression, la schizophrénie a aussi été mise en jeu (226, 227), même si certaines études n'ont pas prouvé cette relation (228). Les symptômes schizophréniques apparaissent surtout chez les patients en surpoids en début de maladie et se développent dans les 2 ans suivant le diagnostic, ils sont souvent plus sévères et résistants aux traitements (227). Les symptômes psychotiques peuvent également survenir comme effets secondaires des traitements, tels que le sodium oxybate (229).

Parmi les plaintes des conséquences psychosociales des patients adultes, les relations interpersonnelles, matrimoniales, du travail et des relations sociales sont les plus touchées (97, 224). L'impact socio-économique en général est encore plus sévère que celui des formes comparables de l'épilepsie (223, 224).

L'enfance et l'adolescence sont caractérisées par une période de changements majeurs dans les domaines physiologiques, psychologiques et sociaux (230). Dahl et al. (142) a rapporté des symptômes psychologiques sur 75% des enfants narcoleptiques, y compris certains cas psychiatriques. Or, les études antérieures sur le trouble dépressif majeur en

narcolepsie sont anciennes et n'ont pas établi clairement la relation avec la maladie (231, 232).

La somnolence diurne excessive, symptôme majeur de la maladie, a un impact très important sur la santé psychologique des patients (233). Chez les enfants atteints de narcolepsie, la somnolence diurne est parfois remplacée par l'hyperactivité et peut conduire à d'importants problèmes scolaires, comportementaux, émotionnels et cognitifs (attentionnels, de mémoire et d'apprentissage) au cours de l'enfance (52, 138, 143, 234). Cette hyperactivité permet parfois de surmonter la somnolence (136).

Les conflits interpersonnels sont courants à l'école et au sein de la famille (235), principalement à cause du déficit de concentration des enfants narcoleptiques. L'incompréhension des symptômes de la maladie est le facteur clef des jugements négatifs envers les patients, des conséquences psychologiques (223) et des cas d'isolement social (52).

La narcolepsie touche plusieurs aspects de la vie avec des répercussions sociales, académiques et professionnelles très importantes. Les difficultés scolaires sont rapportées chez 66 % à 100 % des enfants atteints de narcolepsie (6, 236). Les symptômes de la maladie compromettent les performances scolaires, contribuent à des arrêts prématurés des études (237). Un traitement approprié améliore significativement les résultats scolaires, sans être bénéfiques pour les problèmes sociaux (5). Il est toutefois rapporté que les patients diagnostiqués avant l'âge de 30 ans ont un avenir professionnel meilleur que ceux qui ont été diagnostiqués après cet âge, malgré qu'ils restent souvent célibataires (238).

En clinique, les enfants atteints de narcolepsie, ainsi que les enfants atteints seulement d'une SDE, souffrent de sentiments dépressifs, ont une baisse de l'auto-estime (224), des problèmes comportementaux, émotionnels et éducatifs et une détérioration de leur qualité de vie par rapport à leurs témoins.

La présence de la cataplexie peut également causer des conséquences psychosociales. Toutefois, les rôles respectifs de la cataplexie et de la SDE dans le cadre psychologique ne sont pas clairement établis. Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la santé psychologique de ces enfants : l'âge au début de la maladie (45), le retard de diagnostic, la présence d'un traitement et la sévérité des symptômes comme la somnolence, l'hyperactivité, la cataplexie (236), l'insomnie, l'obésité et l'apnée du sommeil concomitante.

La prise en charge psychosociale des patients atteints de narcolepsie est fondamentale ainsi que la coopération entre la famille et les enseignants ou l'employeur. Les problèmes psychologiques, psychiatriques et les troubles des relations conjugales, sociales, scolaires ou au travail peuvent être prévenus par le diagnostic et la prise en charge précoce des patients

(223).

3.5.4. Les aspects intellectuels et neuropsychologiques

La narcolepsie a un impact sur les fonctionnements neuropsychiatriques tels que l'humeur, la cognition, le comportement, les symptômes dépressifs et les déficits de l'attention/hyperactivité (TDAH) (234, 239). Le TDAH est définie par une altération persistante de l'attention (difficulté du maintien de l'attention et de l'organisation et distraction excessive) et/ou des symptômes d'hyperactivité-impulsivité (activité excessive, difficulté à rester assis et attendre son tour). Étant donné que les troubles de l'éveil peuvent contribuer à un TDAH (240, 241), les jeunes patients atteints de narcolepsie peuvent être susceptibles au TDAH. Les symptômes du TDAH ont été rarement étudiés dans la narcolepsie, en particulier en pédiatrie (242, 243). Certaines études rétrospectives chez les adultes atteints de narcolepsie ont identifié les symptômes du TDAH essentiellement dans l'enfance (244). Toutefois, il reste à déterminer si la narcolepsie et le TDAH partagent certaines caractéristiques cliniques similaires chez les enfants.

L'une des rares études en pédiatrie (245) concernant le fonctionnement intellectuel (Wechsler Intelligence Scale for Children-UK-III, WISC-III) et psychosocial (Achenbach Behavior Checklist, CBCL) de 12 enfants atteints de narcolepsie âgés de 7 à 16 ans (âge médian 10 ans) a montré que onze enfants ont obtenu un QI dans la moyenne. Cependant, une différence significative a été trouvée entre les échelles verbales et de performance dans 42% des enfants, comparativement à WISC-III avec un taux de 24% dans la population générale.

De manière générale, les patients pédiatriques et adultes atteints de narcolepsie se plaignent souvent de problèmes attentionnels et de troubles de mémoire dans les situations quotidiennes. Les études des déficits neuropsychologiques dans cette maladie ne sont pas nombreuses, encore plus rares dans la population pédiatrique. Dans la plupart des cas, les résultats ont été contradictoires concernant la mémoire, négatifs pour les troubles cognitifs et positifs pour des troubles de la vigilance et de l'attention.

Les études comparatives des performances attentionnelles des patients narcoleptiques et de leurs témoins n'indiquent aucune différence dans l'alerte phasique, le traitement des informations (246, 247), la concentration (248) et l'attention sélective. Cependant Schneider

et al. (249) ont trouvé des déficits de la vigilance et de l'attention sélective chez les patients narcoleptiques comparés à leurs témoins.

Certaines études ont décrit des déficits attentionnels chez les patients narcoleptiques comparés aux sujets sains au niveau de la vigilance lors les tests monotones (246, 250), de l'alerte tonique auditive (250), de l'attention soutenue (248), des déficits de l'attention exécutive (la capacité du sujet à faire face aux conflits).

Certaines études électrophysiologiques et en neuro-imagerie fonctionnelle ont montré des dysfonctionnements du réseau cortical exécutif (251) et du cortex préfrontal (252) dans les zones du cerveau liées au réseau de l'attention exécutive (253).

Parmi quelques études publiées jusqu'à ce jour, rares sont celles qui affirment que les personnes atteintes de narcolepsie ont un préjudice de la mémoire par rapport au groupe contrôle (246, 253, 254). Selon Lefèvre et al. (254) les patients narcoleptiques présentent des déficits de la mémoire visuelle et auditive, alors que Naumann et al. (255) ont signalé des troubles modestes de la mémoire verbale sans altération de la mémoire visuelle. Aguirre et Stuss (256) ont utilisé sept tests de mémoire chez les patients narcoleptiques traités et non traités. Ces auteurs n'ont pas trouvé de différence significative de la mémoire par rapport au groupe contrôle. Rogers et Rosenberg (248) ont effectué une étude approfondie de la mémoire chez ces patients sans trouver aucune preuve objective de déficits de la mémoire, néanmoins, ils ont montré un déficit du maintien de l'attention. D'autres études ne révèlent pas de déficits de la mémoire chez ces patients (257-259), à l'exception de la mémoire de travail (251, 255, 260, 261).

Zamarian et al. (15) ont montré que les patients narcoleptiques adultes ont un déficit de l'attention et de la fonction exécutive dans les épreuves objectives, et que près de 39% de la variance dans les évaluations subjectives de l'attention serait imputables à la somnolence et la dépression. Selon une étude basée sur des épreuves des fonctions cognitives, les patients NC ont un niveau élevé d'incertitude, un niveau bas d'apprentissage dans le processus décisionnel et sont moins influencés par les contingences de récompense (259). Cependant, ces résultats n'étaient pas corrélés avec la somnolence et soulignent l'importance de l'hypocrétine sur le système de récompense et de prise de décision.

Une des rares études pédiatriques (262) a évalué la comorbidité psychiatrique et cognitive chez 31 enfants et adolescents atteints de narcolepsie post-vaccin H1N1 en Suède. Dans le groupe post-vaccinal, 43% des enfants avaient des comorbidités psychiatriques (94% de crises de colère contre 71% des patients du groupe narcoleptique non-vaccinal), 29% un déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) de type inattentif, 20% une dépression

majeure, 10% un trouble anxieux général, 7% un trouble oppositionnel avec provocation (TOP), 3% un trouble envahissant du développement non spécifié, dont l'autisme atypique, et 3% avaient un trouble alimentaire non spécifié, de type anorexique. Dans le groupe des patients narcoleptiques non-vaccinal, l'un des sept patients avait un TDAH avec troubles attentionnels et d'opposition avec provocation. L'évaluation cognitive était similaire entre les deux groupes. Les résultats étaient normaux pour la moyenne du QI et la vitesse de perception, malgré une diminution de la compréhension verbale et de la mémoire de travail. Les patients atteints de comorbidité psychiatrique avaient un QI significativement plus faible. Cette étude montre une comorbidité psychiatrique et cognitive au niveau de la mémoire de travail et de la compréhension verbale chez les enfants et les adolescents atteints de narcolepsie.

Les résultats de différentes études restent contradictoires, ainsi que les divergences entre l'évaluation objective et subjective (faite par les patients eux-mêmes), formulant des hypothèses très intéressantes à propos de cette thématique :

- Il est possible que les tests ne soient pas suffisamment fiables ou sensibles pour démontrer les déficits chez ces patients (10,11);
- L'environnement artificiel du laboratoire pourrait conduire à des mesures inexactes du fonctionnement neuropsychologique des patients par rapport à la vie quotidienne (256) ;
- Les patients sont en mesure de mettre en place des mécanismes pour surmonter leurs difficultés face à la vigilance lorsqu'ils se trouvent confrontés à un défi (les patients non traités avaient une performance normale au cours des tâches motivantes) (248, 256) ;
- Les patients sous-estiment leurs capacités de mémorisation, ce qui induit chez eux de l'anxiété et du stress pendant la tâche (263) ;
- une anxiété élevée combinée avec les symptômes de la maladie entraîne le patient vers une perception négative de sa performance dans des tâches quotidiennes (253, 263) ;
- Le retard dans le diagnostic peut conduire à une mauvaise évaluation de leur capacité et diminuer l'estime de soi, ainsi 50% des narcoleptiques présentent des symptômes dépressifs (147, 263) ;

Une vaste littérature sur la fonction cérébrale montre que les régions limbiques et paralimbiques ont un rôle important dans l'apprentissage, l'attention, la mémoire, les émotions et les fonctions viscérales (264). Les connexions cérébrales modulées par plusieurs neurotransmetteurs influencent la réactivité somatique et émotionnelle de l'individu. Nous ne pouvons pas négliger que ces réseaux neuronaux complexes subissent les conséquences de la

carence du système à hypocrotines chez les patients atteints de narcolepsie. Les études réalisées en IRM chez les patients narcoleptiques suggèrent que l'activité hypothalamique modulée par le système à hypocrotine a un rôle sur la réceptivité émotionnelle dans l'amygdale, et que les mécanismes suprapontiques de la cataplexie sont impliqués dans un dysfonctionnement hypothalamo-amygdalien déclenché par les émotions positives (219). En plus de la narcolepsie, le dysfonctionnement du système à hypocrotines est associé à de graves troubles neuronaux, tels l'addiction, la dépression et l'anxiété (16). Certains résultats reliant ce système et ses troubles sont encore contradictoires à cause des différentes méthodes d'analyses du système à hypocrotines. Ce système peut être une nouvelle voie pour le traitement de troubles neuropsychiatriques. Cependant, les études (comme l'utilisation d'antagonistes des récepteurs à hypocrotine et la transplantation de cellules) sont encore au stade de la recherche préclinique ou clinique.

3.5.4. Perturbations du sommeil nocturne

Une revue littéraire récente a caractérisé d'une manière générale le sommeil nocturne des patients atteints de narcolepsie, elle rapporte une mauvaise qualité de sommeil, fragmenté par des éveils nocturnes brefs associés à des difficultés d'endormissement. Les données polysomnographiques montrent également des éveils intra-sommeil, plus de stade 1 (N1), des changements fréquents vers le stade N1 et des éveils fréquents pendant le sommeil profond (50).

- Les parasomnies

Ces patients ont aussi souvent des **parasomnies** de type somniloquie (parler en dormant) ou troubles du sommeil paradoxal (rêve agi).

Les parasomnies, principalement la somniloquie ou les comportements oniriques en sommeil paradoxal, sont évidents au cours du sommeil nocturne (265). Au cours de la journée, un automatisme moteur (comme prononcer des paroles ou écrire des phrases respectivement en dehors du contexte de la conversation ou sujet) est classique dans cette maladie. Ceci est considéré comme une conséquence de la somnolence diurne excessive, bien que des troubles attentionnels puissent aussi le provoquer. D'autre part, des troubles du

comportement du sommeil paradoxal peuvent être les premiers symptômes de la maladie (266).

- **La fragmentation du sommeil**

Le patient atteint de narcolepsie présente souvent une mauvaise qualité du sommeil fragmenté par des éveils fréquents de courtes ou de longues durées (50). Les études polysomnographiques montrent que ces patients ont des réveils fréquents, surtout en début de la nuit et pendant le stade N3, ainsi que plus de transitions vers le stade S1 du sommeil (50).

Il a été montré que la fragmentation expérimentale du sommeil associée à une diminution des ondes delta du sommeil lent (puissance spectrale EEG <4Hz) sans altération de la durée du sommeil, était associée à une élévation de la balance sympatho-vagale cardiaque et à une diminution de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose (267).

Certains auteurs (141, 268) ont attribué la fragmentation accrue du sommeil des enfants narcoleptiques à la présence de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. Mais cette 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 du maintien du sommeil.

- **Autres manifestations nocturnes**

Les **mouvements périodiques des jambes** sont définis comme des mouvements avec une augmentation de 25% par rapport au tonus de base, en séquence de 4 ou plus, entrecoupés par des intervalles de 5 à 90 secondes, survenant surtout en sommeil lent. Les mouvements périodiques à la veille et pendant le sommeil augmentent avec l'âge et ne semblent majorer que modérément la somnolence diurne dans la population générale (269). Une augmentation de l'incidence des mouvements périodiques des jambes dans le sommeil a été décrite chez 63% (5 enfants sur 8) des enfants narcoleptiques (141).

Chez l'adulte, les patients atteints de NC ont également une fréquence élevée des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (269, 270) qui sont nettement moins périodiques que ceux des patients atteints du syndrome des jambes sans repos (271, 272). Contrairement aux témoins appariés selon l'âge, le syndrome des mouvements périodiques

des jambes (SMPJ) est plus fréquent pendant le sommeil lent et le sommeil paradoxal chez les patients narcoleptiques, avec des activités motrices intenses particulièrement au cours du sommeil paradoxal (269-271). Même si les conséquences de la SMPJ ne sont pas encore établies dans la narcolepsie, de la somnolence diurne, une mauvaise qualité du sommeil paradoxal et une diminution de la latence d'endormissement mesurée par les tests de latence du sommeil multiples (TILE) ont été rapportés (269). Étant donné que le syndrome des jambes sans repos est d'environ 15% plus fréquent chez les personnes NC que chez les sujets de contrôle (273), cela pourrait suggérer un mécanisme physiopathologique partagé entre ces troubles (272).

Contrairement aux adultes, les enfants narcoleptiques souffrent souvent **d'ivresse de sommeil et d'éveil confusionnel** (98). Ces éveils confusionnels ont les caractéristiques de l'ivresse de sommeil (143). Les comportements automatiques sont parfois observés et peuvent être confondus avec des crises partielles d'épilepsie (98).

D'autres troubles du sommeil nocturne peuvent se produire, comme les **rêves fréquents** (souvent des cauchemars) (274, 275). Malgré le manque d'étude chez la population narcoleptique pédiatrique, les rêves sont principalement observés chez ces jeunes patients et peuvent être diagnostiqués comme des parasomnies (266).

La première association entre le rêve et la narcolepsie a été décrite par Redlich en 1915 comme la présence fréquente de rêves au cours des attaques de narcolepsie. Diverses études ont montré que le *souvenir* de rêve après le réveil après le premier épisode de sommeil paradoxal est presque 90% plus fréquent chez l'adulte narcoleptique par rapport au sujet sain, dû à un sommeil court et fragmenté chez ces patients (276-278).

Selon Pisko et al. (279), un tiers des patients narcoleptiques ont des cauchemars. En revanche, il n'existe pas de consensus sur les contenus émotionnels négatifs ou positifs de leurs rêves. Certains auteurs ont caractérisé les rêves en narcolepsie comme plus vifs, négatifs et bizarres que les rêves des sujets sains (275, 280). Leurs contenus sont plus effrayants (275, 281), agressifs (275, 282) à caractère de malheur corporel (maladies, accidents et douleurs) (275), ou sexuel avec des thèmes de strangulation, d'inceste, de viol (282) et des expériences érotiques (275, 282). En revanche, d'autres études révèlent des proportions équilibrées des contenus émotionnels négatifs et positifs avec conscience préservée (283, 284). Contrairement, Krishnan et al. (285) considèrent que les rêves chez les narcoleptiques sont plus positifs (caractérisés par des rêves où les personnages volent).

Une augmentation de la modulation aminergique dans des aires corticales au cours du sommeil paradoxal a été suggérée chez les narcoleptiques (281) pour expliquer le haut niveau de conscience réflexive pendant leur rêve (286). D'autre part, les contenus « bizarres » de leurs rêves peuvent être dus à la fois à l'augmentation de la modulation aminergique et à la réduction de l'activité (286).

Environ 77% des patients narcoleptiques ont de rêves lucides contre 49% des contrôles ($P < 0,05$). Concernant les analyses spectrales de l'EEG, les patients narcoleptiques atteints de rêves lucides présentent : - de faibles ondes delta, thêta et alpha sur les régions frontales et centrales (C4) au cours des rêves lucides du sommeil paradoxal ; - une courte latence moyenne d'endormissement en SP, - une longue durée du SP, - une atonie plus élevée pendant le SP ; en comparaison avec les patients qui ne manifestent pas de rêves lucides. Selon Rak et al. (287), 70% des patients atteints de narcolepsie indiquent que la lucidité de leurs rêves apporte un soulagement lors des épisodes de cauchemars.

4. Diagnostic

Selon les critères diagnostiques de la Classification Internationale des Troubles du Sommeil (ICSD-3) de l'American Academy of Sleep Medicine (79), la narcolepsie est définie en type 1 (avec déficit de l'hypocrétine) et type 2 (sans carence en hypocretine). Cette classification remplace l'ancienne classification de la narcolepsie avec ou sans cataplexie. Le diagnostic de la narcolepsie sans cataplexie est souvent un défi clinique, car les symptômes sont non-spécifiques, les tests de diagnostic actuels sont limités et il n'y a pas de biomarqueur. Selon Baumann et al. (288), les principaux indicateurs du diagnostic de la maladie chez l'adulte, en absence de cataplexie, se pose : a) principalement sur une histoire clinique détaillée pour exclure d'autres causes de somnolence chronique (comme la privation de sommeil, le travail posté ou des troubles circadiens), l'actigraphie et le journal du sommeil peuvent également contribuer au diagnostic; b) le test de latences multiples ; c) un endormissement en SP (≤ 15 minutes) sur la polysomnographie, malgré sa faible sensibilité d) le taux d'hypocrétine bas à intermédiaire retrouvé chez 10% à 30% des cas de narcolepsie sans cataplexie.

Malgré la tétrade classique de caractéristiques cliniques de la narcolepsie, la narcolepsie reste encore sous-diagnostiquée, en partie, en raison des différents phénotypes cliniques, mais aussi en raison de son début insidieux, surtout chez les jeunes patients (43).

Le délai médian de diagnostic de premiers symptômes reste très long, près de 10 ans au Royaume-Uni (43).

Ce retard de diagnostic est dû aux erreurs diagnostiques (diagnostics différentiels), aux faux négatifs aux tests de latence multiples (TILE) (43).

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

4.1. Les échelles et questionnaires

L'agenda de sommeil est une évaluation quantitative du sommeil sur les 24 heures. Rempli par l'enfant si son âge le permet ou par ses parents, il permet de quantifier les temps de sommeil et d'apprécier leur répartition sur le nycthémère. 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 adaptée à l'enfant** (289) (score anormal au-dessus de 10), **l'échelle de somnolence PDSS** (Pediatric Daytime Sleepiness Scale) (score anormal > 16) (290). Ces deux échelles sont utilisées à partir de 11 ans. **L'échelle ESEA (Échelle de Somnolence adaptée à l'Enfant et à l'Adolescent)** développée en France par l'équipe de Robert Debré est actuellement en cours de validation chez l'enfant à partir de 6 ans. Un score supérieur à 15 est anormal.

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) habituellement utilisée sur deux semaines, elle permet d'estimer les temps de sommeil diurne et nocturne ainsi que la continuité du sommeil aussi bien lors des jours scolaires que des week-ends. Cet examen peut aussi être utile pour suivre l'évolution de la qualité du sommeil de nuit ou l'évaluation d'un traitement de la SDE.

4.2. Examens électrophysiologiques

Dans le cas de la narcolepsie avec cataplexie, un **enregistrement polysomnographique du sommeil** de nuit suivi d'un **test itératif de latence d'endormissement (TILE)** est réalisé selon les possibilités et, dans le cas de la narcolepsie sans cataplexie, de façon systématique. Dans ce dernier cas, un enregistrement polysomnographique apparaît hautement souhaitable pour éliminer les causes de SDE due à une fragmentation du sommeil, notamment un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ou un syndrome de jambes sans repos. Le test itératif d'endormissement objective généralement plus de deux endormissements en sommeil paradoxal et une diminution considérable du délai d'endormissement moyen qui est généralement très inférieur à 8 mn. Il arrive parfois que ces critères manquent au début de la maladie. Dans ces cas, la polysomnographie et le test itératif d'endormissement devront être répétés dans un délai de 6 à 12 mois, surtout en l'absence de cataplexie.

Chez les enfants les plus jeunes ou présentant un déficit mental, le TILE peut être remplacé par un enregistrement continu sur 24 heures. Pour l'interprétation de cet examen, on considère la présence d'une hypersomnie si le temps de sommeil total dépasse les valeurs normatives pour l'enfant (291) et /ou en présence de siestes après l'âge de 6 ans.

Le diagnostic de narcolepsie est posé en présence de ces critères et de plus de deux endormissements en sommeil paradoxal (pathologique après l'âge de 9 mois). L'examineur aura au préalable exclu une privation de sommeil chronique par l'analyse de l'agenda du sommeil mais souvent aussi par un enregistrement actimétrique d'au moins une semaine.

Pour l'autorisation à la conduite automobile accompagnée, le **test itératif de maintien de l'éveil (TME)** est proposé à 4 ou 5 reprises de 8h à 16h pour les adolescents atteints de narcolepsie à l'âge de 16 ans. À la différence du TILE, l'enfant est assis dans un fauteuil dans la pénombre pendant une période de 40 min, et reçoit pour consigne de résister au sommeil. Le test est interrompu au bout de 30 minutes. Les valeurs normales ne sont pas clairement définies chez l'enfant et l'adolescent.

4.3. Examens complémentaires

Lorsque l'enfant est trop jeune pour que soit réalisé dans de bonnes conditions le TILE, devant une forte suspicion clinique de la maladie avec des tests douteux (15% des enfants prépubères auraient des TILE négatifs) (5), chez des patients déjà traités pour les cataplexies

par des antidépresseurs, il est conseillé de réaliser un prélèvement de liquide céphalo-rachidien en vue d'un **dosage de l'hypocrétine-1**, abaissée au-dessous de 110 pg/mL dans 90% des cas de narcolepsie avec cataplexie (49). Le dosage d'hypocrétine-1 fait partie des critères diagnostiques de la narcolepsie-cataplexie (ICSD-3) mais aussi de la nouvelle classification basée sur le degré de certitude diagnostique proposée en 2011 (classification de Brighton). Dans cette classification, un TILE avec une latence moyenne de moins de 12 minutes est considéré comme anormal chez l'enfant de moins de 16 ans. Étant donné la possibilité d'hypersomnies symptomatiques d'origine neurologique chez l'enfant, **une IRM cérébrale**, surtout en présence de signes cliniques suggestifs, apparaît comme un examen indispensable. L'haplotype (HLA-DQB1*0602) peut être associée à la maladie. Cependant, le meilleur prédicteur de la narcolepsie-cataplexie est le déficit en l'hypocrétine (143). Enfin, **un typage HLA DQB1*0602** peut être intéressant en cas de doute sur la présence de cataplexie. En effet, la présence de HLA DQB1*0602 est retrouvée chez 85 à 100% de patients narcoleptiques avec cataplexie contre 12 à 38% dans la population générale (85).

4.3. Diagnostic différentiel

Les diagnostics les plus souvent évoqués au début de la maladie sont l'hypothyroïdie, la myasthénie, l'épilepsie, les encéphalites et la dépression. Lorsque la narcolepsie est associée à un retard mental, les accès cataplectiques sont confondus avec des crises gélastiques ou atoniques, les activités automatiques avec des crises partielles. Face à un enfant somnolent et obèse, un SAOS est souvent suspecté. Il n'est pas rare que ces enfants subissent une adéno-amygdalectomie avant d'être explorés en laboratoire du sommeil.

La SDE peut résulter **d'un manque de sommeil**. C'est fréquemment le cas chez l'adolescent du fait du retard de phase physiologique à cet âge souvent associé aux conditions environnementales (temps d'écrans informatiques, téléphone portable, pression sociale, scolaire et diminution de l'influence parentale) (292).

Les troubles psychopathologiques, au premier rang desquels la dépression, sont d'importantes causes de somnolence diurne ou de clinophilie (simuler le sommeil) chez l'enfant ou l'adolescent.

La SDE peut aussi être associée à **une hypersomnie d'origine centrale** comme dans l'hypersomnie idiopathique, l'hypersomnie récurrente ou syndrome de Kleine-Levin.

L'hypersomnie idiopathique est suspectée face à 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 (79). Les endormissements en SP ne sont pas retrouvés. D'une manière générale, les patients narcoleptiques présentent plus d'activité phasique et tonique pendant le sommeil paradoxal que les patients atteints d'hypersomnie idiopathique (293). Cela pourrait être utile comme critères électrophysiologiques pour différencier les deux maladies et pour comprendre leurs différences physiologiques. Chez l'enfant, ce diagnostic doit 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.

L'hypersomnie récurrente ou syndrome de Kleine-Levin. Les patients sont des adolescents ou des adultes jeunes qui présentent des épisodes d'hypersomnie sévère (> 18h/24h) accompagnés de troubles cognitifs (100%) (confusion, amnésie, déréalisation), dans 50% des cas on observe des troubles du comportement (hyperphagie, hypersexualité, comportements inadaptés) ou psychologiques (dépression, anxiété, hallucinations). 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 10 jours. Pendant l'épisode, l'électroencéphalogramme montre un ralentissement local ou diffus dans 70% des cas, l'imagerie fonctionnelle (SPECT ou PET) montre un hypométabolisme dans plusieurs régions cérébrales (temporale, frontale, thalamique ou hypothalamique). Bien que les investigations dans le sang, le LCR et l'imagerie cérébrale par IRM se soient révélées normales, des signes d'encéphalite avec infiltrat inflammatoire ont été retrouvés à l'autopsie. Entre les épisodes, il n'y a aucun signe de la maladie bien que les patients ont des plaintes mnésiques ou attentionnelles spontanées. Une prise en charge psychologique et médicamenteuse par stabilisateurs de l'humeur peut être bénéfique. L'évolution se fait habituellement vers une

guérison complète et définitive mais une évolution vers une maladie psychiatrique (psychose, dépression, ..) est possible dans 10% des cas (294). Un suivi à long terme est recommandé.

5. Approches thérapeutiques

Le traitement de la narcolepsie est essentiellement symptomatique ne laissant actuellement entrevoir aucun espoir de « guérison » définitive, ni même de rémission. Les narcolepsies symptomatiques doivent aussi être traitées puisqu'elles aggravent encore le handicap de la maladie sous-jacente. Les hypersomnies idiopathiques sont prises en charge de la même manière que les narcolepsies sans cataplexie.

5.1. Approches non médicamenteuses : comportementales et hygiène de vie.

Une hygiène de vie et un rythme veille-sommeil régulier sont fortement recommandés chez les enfants et adolescents atteints de narcolepsie. Des mesures multidisciplinaires, en particulier psychosociales (psychologique, scolaire et familiale) sont indispensables et font partie intégrante de la prise en charge afin d'assurer une qualité de vie optimale et un meilleur avenir de l'enfant atteint de narcolepsie à l'âge adulte. Il faut informer les parents et les enseignants de la complexité de la narcolepsie, faire une demande pour un programme d'apprentissage individualisé (PAI) avec la possibilité d'organiser des siestes programmées dans la journée, obtenir de l'aide pour les cours et les devoirs ou un tiers temps supplémentaire pour les examens. 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.

5.2. Approches médicamenteuses

Jusqu'à présent, aucun médicament n'a été approuvé pour cette indication en pédiatrie, bien que les stimulants tels que le modafinil et le méthylphénidate sont prescrits (5, 295). Il est indispensable de souligner d'emblée que chez l'enfant, il n'existe aucun médicament ayant reçu l'AMM, en dehors du méthylphénidate, dans le traitement de la narcolepsie et qu'il n'existe pas d'études contrôlées pour l'efficacité de ces traitements chez l'enfant et

l'adolescent (296). Un certain nombre de bonnes pratiques sont généralement admises, parmi lesquelles la préférence pour la monothérapie d'emblée (absence d'évidences pour l'association de traitements) et la conduite d'un traitement à doses efficaces et suffisamment prolongé (137). Il est d'usage de commencer par le traitement de la SDE puisqu'il est susceptible de retentir de façon positive sur la fréquence des cataplexies. L'initiation des traitements et leur renouvellement annuel doit être fait dans les centres de sommeil ou par des neurologues.

À l'heure actuelle, les médicaments utilisés pour traiter les enfants ou les adolescents ont montré une efficacité essentiellement basée sur l'expérience clinique.

5.3. Médicaments de la SDE

5.3.1. La somnolence diurne excessive

Les médicaments psychostimulants modafinil et méthylphénidate sont indiqués contre le symptôme de SDE. Le **modafinil** est prescrit en première intention au vu de sa bonne tolérance (297). Son action pharmacologique n'est pas encore bien connue, malgré ses effets améliorant la vigilance diurne. Sa posologie est comprise entre 100 et 600 mg/j en une à deux prises matin et midi. Les effets secondaires sont le plus souvent faibles, représentés par l'irritabilité, les céphalées, la nervosité, les palpitations, les nausées, les réactions allergiques et cutanées et l'insomnie en début de traitement (298). Le risque de problèmes cutanés sévères (syndrome de Stevens-Johnson..), psychiatriques (dépression, tendance suicidaire, manie,..), de tolérance à long terme ainsi que d'hypertension artérielle a conduit l'agence européenne du médicament à restreindre l'indication de ce médicament uniquement aux patients narcoleptiques en excluant les patients avec hypersomnies idiopathiques ou secondaires au SAOS (Agency EM. 2010) (299). Un examen cardiologique avant sa prise est requis ainsi qu'un suivi de la tension artérielle. Compte tenu de son effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450, il est indispensable de proposer une contraception normo-dosée contenant 50 ug d'éthinylestradiol chez la jeune fille sexuellement active. L'effet favorable du modafinil sur la SDE a été rapporté sur une petite série d'enfants narcoleptiques (295).

En l'absence d'efficacité du modafinil, le **méthylphénidate** est le seul médicament à avoir reçu l'AMM pour la narcolepsie chez l'enfant de plus de 6 ans. Le méthylphénidate, à libération immédiate (Ritaline), prolongée ou progressive (Concerta LP, Ritaline LP, Quazym LP) représente le médicament de deuxième intention de la SDE. Ces produits bloquent la

recapture de la dopamine et/ou de la norépinéphrine. Les posologies varient en fonction de la forme utilisée et se situent pour la Ritaline à libération immédiate entre 0,5 et 1 mg/kg/jour. Les effets secondaires les plus fréquents sont la perte d'appétit, la nervosité, les palpitations, les tics, les céphalées, l'insomnie d'endormissement. Les formes retard permettent de mieux couvrir les besoins diurnes tout en diminuant les effets secondaires. Il faut avant de prescrire ces médicaments vérifier qu'il n'y ait pas d'antécédents de troubles du rythme cardiaque, d'hypertension, d'épilepsie, de schizophrénie, de dépression sévère ou d'hyperthyroïdie. Lors du suivi, il faut examiner le patient régulièrement avec prise de la tension artérielle et du rythme cardiaque (l'ECG est facultatif) et suivre la courbe staturo-pondérale du patient (300).

Depuis ces dernières années, l'**oxybate de sodium** (gammahydroxybutyrate, Xyrem®) est aussi proposé chez les enfants narcoleptiques (5). Ce produit agit sur le complexe GABA et 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. Bogan et al. (301) ont montré des améliorations cliniques significatives de la somnolence diurne excessive (médiane 37, dont 31-50 jours) et de la cataplexie (25, dont 17-29 jours) chez 95% des 86 patients au cours de deux mois de traitement. Néanmoins, une période plus longue (médiane 106, dont 85-164 jours pour la somnolence ; et 213, dont 94-279 jours pour la cataplexie) est nécessaire pour obtenir une réponse maximale. Ce médicament aurait un effet sur les hormones de l'appétit, comme la ghréline et l'obéstatine, cependant une étude récente (166) n'a pas validé cette hypothèse. Il a été rapporté une perte de poids chez les patients narcoleptiques traités par l'oxybate de sodium (302, 303). Comme la ghréline, l'oxybate de sodium stimule également la libération de GH (304).

Le traitement est initié avec 1,5 gr en deux prises nocturnes (étant donné sa très brève demi-vie de 40 à 60 min) et est augmenté si besoin progressivement jusqu'à un maximum 9 gr/nuit. Le Xyrem a démontré son efficacité sur la somnolence diurne (85%), la cataplexie (81%), et sur le mauvais sommeil nocturne (95%) dans une série de 27 enfants narcoleptiques âgés de 9 +/-3 ans traités avec des doses moyennes de 5,9+/-1,6 gr (305) de Xyrem. Dans cette étude, 15% ont arrêté ce traitement et 26% ont des effets secondaires qui sont par ordre de fréquence : la perte de poids (25%), les céphalées, les nausées, l'insomnie terminale (le patient se réveille tôt vers 4-5h du matin et ne peut plus se rendormir), l'irritabilité et les parasomnies en sommeil lent (sommambulisme, énurésie). La prise d'alcool est formellement

contre-indiquée. Le risque de mésusage de ce produit implique des conditions de délivrance strictes.

Jusqu'à présent, la voie du traitement des hypersomnies a été la stimulation des systèmes d'éveil, via la dopamine, la noradrénaline et, plus récemment, les récepteurs de l'histamine (114, 306, 307). Dans environ 96 à 99% des cas, le modafinil est le traitement de première intention pour traiter la narcolepsie (298), suivi par le méthylphénidate et l'oxybate de sodium. Ces trois substances apportent en général une amélioration modérée de la somnolence chez les patients narcoleptiques (307). Cependant, certains présentent une somnolence sévère réfractaire à ces trois médicaments, pris seuls ou en combinaison, et nécessitent une autre option thérapeutique.

Les médicaments de troisième intention sont le mazindol et les amphétamines. La dextroamphétamine est disponible aux États-Unis et a reçu l'approbation de la « Food and Drug Administration » pour le traitement de la narcolepsie. En France, ces deux stimulants rarement utilisés peuvent être obtenus sur une base nominative après approbation du dossier médical par l'Agence Nationale anti-drogue, ou sont importés.

Le mazindol (Mazanor, Diminex, Sanorex), un stimulant tétracyclique dérivé de l'imidazoline et non-amphétaminique, est disponible sous Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (308). Développé pour le traitement à court terme de l'obésité exogène en combinaison avec un régime alimentaire chez les personnes atteintes d'hypertension, de diabète et d'hyperlipidémie (309, 310). Il a des propriétés anorexigènes, augmente la vigilance et stimule le système nerveux sympathique (308). Le médicament a produit une perte de poids moyenne de 8 livres de plus que le placebo chez 116 enfants obèses (311, 312). Bien que le mécanisme sympathique contre l'obésité ne soit pas entièrement établi, ce stimulant inhibe la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine et a des effets pharmacologiques analogues à ceux des amphétamines. Il ressemble structurellement à d'autres substances noradrénergiques, anorexigènes et aux antidépresseurs tricycliques. Son action reste différente de celle de la phényléthylamine, fenfluramines et d'autres anorexigènes noradrénergiques.

Lors d'une prise orale matinale en dose unique, ce médicament atteint un pic plasmatique 2 à 4h plus tard, il a une demi-vie plasmatique de 33 à 55 h et une durée d'action de 8 à 15 h (308). La première utilisation du mazindol a été mise en évidence en 1975 par l'amélioration des attaques de sommeil quotidiennes et de cataplexie (313). Ce médicament a ensuite été prescrit à une dose de 1-12 mg/jour pendant 1-5 ans chez 55 patients narcoleptiques, avec une efficacité à 85%. Huit cas d'intolérance, d'effet insuffisant ou

d'anorexie ont été décrits (314). Le mazindol (0,5-4 mg/jour) a été également utilisé chez 10 patients narcoleptiques japonais, dont neuf et la moitié d'entre eux ont bénéficié d'une amélioration de la somnolence et de la cataplexie, respectivement (314). Les effets secondaires étaient légers (maux de tête, insomnie et diminution de l'appétit) et tolérables.

En France, une évaluation de ce stimulant (2-6 mg/jour) chez 10 patients atteints de narcolepsie au cours de 3-5 ans a montré une efficacité durable contre la somnolence et la cataplexie, ainsi que sur les paralysies du sommeil et les hallucinations hypnagogiques (315). Malgré ces résultats positifs, le médicament n'a fait l'objet d'aucun essai clinique concernant cette maladie. Toutefois, le mazindol est souvent prescrit dans les cas de persistance de la somnolence ou de résistance aux médicaments disponibles contre la narcolepsie-cataplexie.

En 2010, le benfluorex (Médiator, Servier Ltd.), prescrit en cas de diabète de type 2 et pour induire une perte de poids, a été mis en cause dans certains décès liés à des valvulopathies et à l'hypertension pulmonaire (316, 317), amenant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à réévaluer tous les médicaments anorexigènes. Ces effets ont incité le Centre de référence pour la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique français à participer à l'évaluation des risques d'utilisation à long terme du mazindol dans le cadre des hypersomnies centrales, chez les adultes et les enfants, en pratiquant des examens cardiaques et échographiques avant et annuellement lors de l'administration du mazindol.

La posologie est de 1 à 4 mg par jour en deux prises matin et midi. Les effets secondaires sont la sécheresse buccale, les palpitations, la perte d'appétit, l'irritabilité et les céphalées. Sur notre petite série de 8 enfants narcoleptiques traités par mazindol, 2 enfants ont eu des effets secondaires cardiovasculaires majeurs (hyperexcitabilité ventriculaire et épaissement valvulaire aortique) (données personnelles).

Les médicaments de type **amphétaminiques** (Dextroamphétamine (Dexédrine)) disponibles sous ATU, doivent être utilisés avec précaution en raison des effets secondaires (insomnie, irritabilité, hypertension artérielle, réactions psychotiques..), et du risque de tolérance et de dépendance.

5.3.2. Cataplexies

Le traitement de première intention des cataplexies chez l'adulte est le **sodium oxybate** (Xyrem) car il a reçu l'AMM dans cette indication. Chez l'enfant et l'adolescent, ce produit a montré un intérêt dans cette indication (318). En deuxième intention, les inhibiteurs

sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) comme la **fluoxétine** (Prozac) (20 à 60 mg/j) ou un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, la **venlafaxine** (Effexor) (75 à 300mg) ont montré une efficacité sur les cataplexies ainsi que sur les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil. Une nette préférence est donnée actuellement à la venlafaxine en raison de son action noradrénergique éveillant et du fait de son temps d'élimination plus court que la fluoxétine. Les antidépresseurs tricycliques sont aussi proposés en particulier la **clomipramine** (Anafranil), débutée à faibles doses de 10 à 20 mg, puis augmentée éventuellement à 75 mg/jour. Les effets secondaires de type anticholinergiques ainsi qu'un possible retentissement cardiovasculaire (allongement de QT en particulier) en limitent l'utilisation. Enfin, le **mazindol** aux doses indiquées pour la SDE peut aussi présenter un intérêt pour le traitement des cataplexies. Un effet rebond sur les cataplexies est fréquent lors de l'arrêt brutal des anticataplectiques.

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) tend à diminuer le nombre d'éveils nocturnes et à augmenter le sommeil lent profond. Il pourrait représenter un traitement particulièrement intéressant des dyssomnies chez les enfants atteints de narcolepsie.

5.3.3. Traitement des comorbidités associées

Un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives au cours du sommeil (SAHOS) sera pris en charge (ORL, orthodontie, ventilation par pression positive continue au cours de la nuit si nécessaire). Le traitement des mouvements périodiques au cours du sommeil n'est pas codifié chez l'enfant. En première intention, une supplémentation en fer peut être bénéfique lorsque la ferritine sérique est inférieure à 50 µg/L. Les agonistes dopaminergiques auraient aussi une certaine efficacité chez les enfants atteints du syndrome des jambes sans repos (319).

5.3.4. Nouvelles voies thérapeutiques

- **Psychostimulants**

Un agoniste inverse des autorécepteurs à histamine H3 : le Pitolisant (également appelé BF2-649) (320) a montré une efficacité sur la vigilance grâce à l'augmentation du taux d'histamine cérébrale dans des modèles animaux de la narcolepsie et aussi grâce à l'amélioration de la vigilance chez les adultes atteints de narcolepsie (114). Bien que le Pitolisant n'ait pas encore été approuvé pour traiter la narcolepsie, il peut être obtenu après autorisation de l'Agence française du médicament pendant 2 ans et dans des cas individuels de somnolence diurne excessive réfractaires à d'autres stimulants. Depuis 2014, il a été mis en place un ATU de cohorte concernant ce médicament (Wakix).

Les études concernant le Pitolisant sont actuellement en phase II chez l'adulte narcoleptique avec de bons résultats (114). En empêchant sa recapture, l'histamine reste plus longtemps disponible pour exercer son effet éveillant. Cette étude randomisée en double aveugle essai contrôlé a été composée par 30 patients placebo, 32 patients sous Pitolisant et 33 patients sous Modafinil traités sur une période de huit semaines et a montré que le Pitolisant à des doses allant jusqu'à 40 mg était efficace sur la SDE par rapport au placebo et bien toléré par rapport au Modafinil.

- **Thérapies émergentes**

Selon Nevsimalowa (98), si la physiopathologie de la narcolepsie était confirmée par une implication auto-immune, le traitement immunosuppresseur chez les enfants narcoleptiques devrait débuter à la première époque de la maladie et être continu, comme dans les autres maladies auto-immunes (98). Une étude (321, 322) a montré un effet favorable du traitement suppressif auto-immun par voie intraveineuse à l'aide d'immunoglobulines dans les premiers stades de la maladie. Pourtant, les effets positifs ont été subjectifs. D'autres auteurs n'ont pas confirmé ces résultats avec le traitement aux stéroïdes (152).

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. Mais actuellement, ces traitements ne sont pas proposés en pratique courante en raison du peu d'efficacité sur la SDE et des effets secondaires (323). Les traitements par agonistes hypocrétinergiques sont en cours d'étude (324) mais les résultats ne sont pas encore probants. Le remplacement des neurones à hypocrétine par des cellules souches serait aussi un traitement potentiel. Les essais sur les animaux, la thérapie génique, les transplantations de cellules ou l'administration d'agonistes des récepteurs hypocrétinergiques sont en cours (99).

D'autres thérapies pharmacologiques utilisent les antagonistes des récepteurs MCH et des antigènes spécifiques contre le processus auto-immunitaire (324).

En clinique, comparés à l'adulte, l'enfant et l'adolescent narcoleptique semblent présenter des symptômes plus sévères, principalement concernant la somnolence, l'obésité, la qualité de vie et les problèmes psycho-sociaux, avec une difficulté scolaire non négligeable (7), la prise en charge (traitement) semble aussi être plus difficile (délicat ou spécifique).

L'objectif de cette thèse consistait à caractériser la maladie chez les enfants et à décrire sa prise en charge. Pour cela, nous avons utilisé les données de l'étude NarcoBANK, une base de données clinique, biologique et polysomnographique des cinq Centres de Références Nationales de Narcolepsie et d'Hypersomnie (Lyon, Créteil, Montpellier et deux centres à Paris). Nous avons également ajouté les données des enfants et adolescents narcoleptiques suivis dans le Centre de Référence Nationale de Narcolepsie et d'Hypersomnie de Lyon, en particulier les dosages d'orexine et d'histamine.

Notre hypothèse est que l'étude de la narcolepsie chez l'enfant pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie.

Méthodologie

1. Les patients et les enfants témoins

Les enfants, les adolescents (âgés entre 12 à <18 ans) et les adultes atteints de narcolepsie idiopathique avec ou sans cataplexie ont été suivis dans les Centres de Référence Nationale de Narcolepsie entre 2008 et 2011 et inclus dans l'étude NARCOBANK (47). Les nouveaux patients diagnostiqués après 2008 dans le Centre de Référence de Lyon ont été ajoutés aux bases de données.

La plupart (99,6%) des patients ont accepté de participer à ce programme de recherche sur leur maladie, qui comprenait une série de consultations systématiques du patient (et des parents) avec le médecin des différents centres de références.

Des enfants témoins ont aussi été inclus dans ce travail. La plupart des enfants et adolescents ont été recrutés parmi les enfants du personnel médical et soignants ou des amis ou connaissances des auteurs de ces études.

Les parents et les enfants témoins et atteints de narcolepsie ou d'hypersomnie ont signé le formulaire de consentement éclairé.

2. Base de données de la NarcoBANK

La base de données cliniques et biologiques des hypersomnies rares nommée NarcoBANK a été réalisée entre 2008 à 2011 dans les cinq Centres de Référence Nationale de narcolepsie (à Paris, Lyon, Montpellier et Créteil) et coordonnée par les médecins du sommeil de chaque unité :

- Dr. Michel Lecendreux, Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, Hôpital Robert Debré, Centre de Référence à Paris ;
- Pr. Patricia Franco, Unité de Sommeil Pédiatrique - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), CRNL, Inserm U1028, UMR 5292, Université Lyon 1, Centre de Référence de Lyon ;
- Pr. Yves Dauvilliers, Inserm U1061, Centre de troubles du sommeil, Hôpital Gui-de-Chauliac, Centre de Référence à Montpellier ;
- Pr. Isabelle Arnulf, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, CNRS UMR7225 & Inserm, U975, Centre de Référence à Paris ;

- Pr. Xavier Drouot, Service d'Exploration Fonctionnelle - Hôpital Henri Mondor, Centre de Référence à Créteil.



Figure 12 : En rouge, la localisation des Centre de Référence Nationale de narcolepsie (à Paris, Lyon, Montpellier et Créteil). En jaune, autres centres du sommeil. À droite, logotype du Centre National de Référence de Narcolepsie et Hypersomnie.

Les documents, les questionnaires, les cahiers d'observation (Case Report Form ou CRF) et les données cliniques, biologiques et statistiques ont été recueillis et répertoriés dans une base de données médico-scientifiques en utilisant le logiciel-web sécurisé Cleanweb par les assistants de recherche (Clara Inocente et Sophie Lavault). Cette étude a été approuvée et suivie par les comités d'éthique locaux (PHRC AOM 07-138).

3. La procédure de diagnostic

Une **consultation médicale** au centre de référence narcolepsie et hypersomnie idiopathique adulte ou pédiatrique précède toujours l'hospitalisation pour bilan d'hypersomnie. Cette consultation, de pratique courante, comprend l'interrogatoire et l'examen médical physique du patient, l'étude de l'**agenda de sommeil** pour évaluer les temps de sommeil diurne et nocturne, l'évaluation de la somnolence par les questionnaires (Epworth et autres) et l'explication du déroulement de l'hospitalisation et de l'utilisation de l'**actimétrie** à domicile. C'est au moment de cette consultation, que l'étude et l'inclusion du sujet dans celle-ci sont proposées et réalisées après informations sur ses déroulements, ses intérêts, les contraintes qu'elle comporte et signature des documents nécessaires à la participation du sujet (lettre d'information éclairée, le consentement et les questionnaires de l'étude). À noter que pour les patients anciens, la proposition, l'inclusion et toutes les informations concernant l'étude ont été faites au moment d'une consultation rétrospective de recueil de certaines données.

Une évaluation du sommeil habituel est réalisée à l'aide d'un actimètre porté au poignet

(comme une montre) pendant les 15 jours qui suivent l'hospitalisation. Cet outil permet d'évaluer les habitudes de sommeil de la personne ayant une suspicion d'hypersomnie pendant la semaine et le weekend et de comparer les résultats avec l'examen du sommeil réalisé en laboratoire.

L'actimètre permet également d'analyser la quantité et la qualité du sommeil de manière générale, puisqu'il enregistre les données suivantes : heure du coucher et du lever, heure du début et de la fin du sommeil, période du sommeil, temps total de sommeil, temps passé au lit, efficacité, latence, index de fragmentation du sommeil, nombre et durée des siestes.

L'hospitalisation pour un bilan diagnostique d'hypersomnie est globalement composée par les examens suivants (figure 13) :

- 1) une consultation du sommeil ;
- 2) des examens cliniques et biologiques complets ;
- 3) un agenda du sommeil ;
- 4) un actimètre pendant 15 jours suivant l'hospitalisation ;
- 5) des questionnaires spécifiques pour évaluer le cadre symptomatologique et les aspects du sommeil ;
- 6) des examens complémentaires (IRM, ECG, WISC, examens psychologiques...).
- 7) l'hospitalisation pour un bilan diagnostique de l'hypersomnie comprenant une polysomnographie nocturne complète (PSG), des tests multiples d'endormissement et un holter PSG sur 24 heures.
- 8)

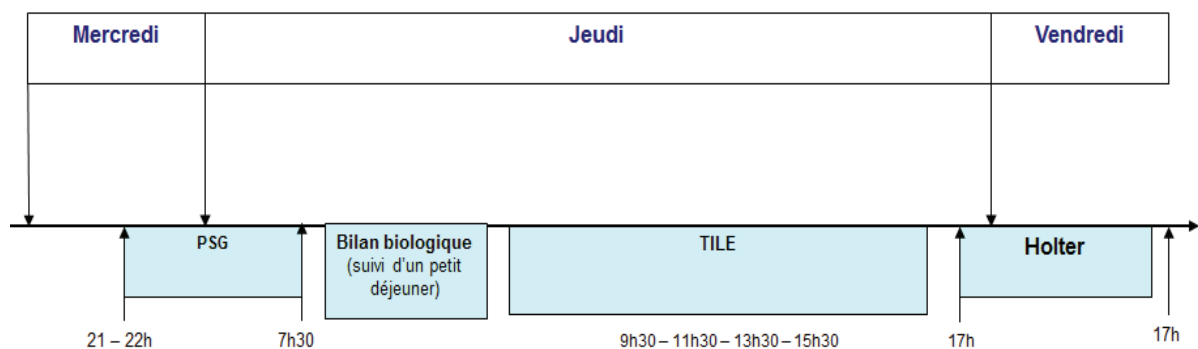


Figure 13 : Schéma d'une hospitalisation et des examens (PSG, bilan biologique, TILE et holter) de trois jours (mercredi, jeudi et vendredi) pour un bilan de diagnostic d'hypersomnie dans les Centres Nationaux de Référence de Narcolepsie.

En neuropédiatrie, la **PSG complète** inclus 8 EEG (figure 13), plus 2 électro-oculogrammes, un électromyogramme mentonnier, une canule pour évaluer la pression

nasale, une thermistance buccale pour évaluer un éventuel flux buccal (en cas d'obstruction), un capteur de position, des ceintures thoraciques et abdominales, une oxymétrie transcutanée un capteur de saturation en oxygène transcutané et un capteur de CO2 transcutané pour calculer les valeurs du CO2 au cours de la nuit de sommeil et des capteurs pour électrocardiogramme. Les stades de sommeil, de l'éveil et des événements respiratoires sont évalués par la lecture visuelle de la PSG selon les critères classiques de pédiatrie (325) par un médecin du sommeil. Le syndrome d'hypoventilation obstructif est défini par plus de 25% de CO2 avec TST supérieure à 50 mm de Hg (325).

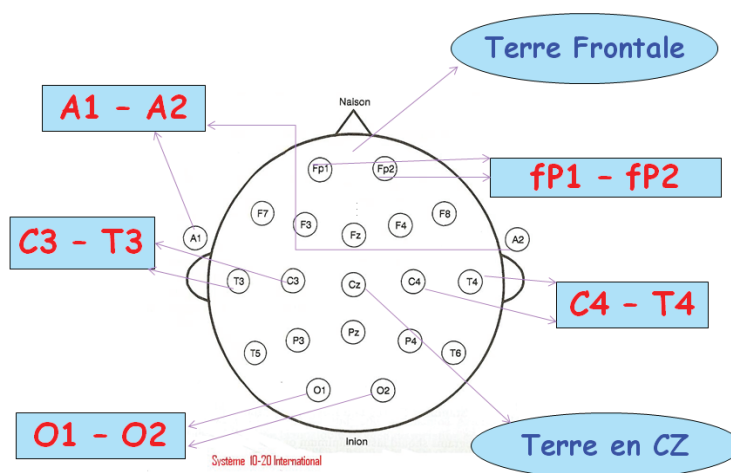


Figure 14 : Positions des électrodes EEG dans différentes régions cérébrales pour la réalisation d'un examen polysomnographique nocturne.

Les **tests itératifs de latence d'endormissement** (TILE) (326), aussi appelés tests de latences multiples (TLM), mesurent, à horaires fixes, la tendance diurne à s'endormir en condition de laboratoire de sommeil, la présence d'endormissements anormaux en sommeil paradoxal. La latence du sommeil et le nombre moyen d'endormissement en sommeil paradoxal sont calculés dans ces tests (325). Pour les réaliser, le montage polysomnographique comporte au minimum une dérivation EEG bipolaire centrale (C3-A1, par ex.) chez nous nous gardons la totalité des électrodes de scalp, une dérivation électrooculographique et un électromyogramme de surface du mentonnier. Nous gardons également les jambiers et l'électrocardiogramme. Le premier test est réalisé 2 h après le réveil (dernières recommandations de la SFRMS), puis les tests suivants toutes les deux heures, avec un total de 4 à 5 tests dans la journée (4 tests en pédiatrie). Après mise à l'obscurité de la chambre (volets fermés), un pré-test est réalisé afin de calibrer les tracés (les yeux ouverts puis fermés pendant 60 secondes, regarder à gauche, à droite, vers le haut, vers le bas, cligner les yeux et contracter la mâchoire). La consigne à donner au patient est "allongez-vous calmement,

fermez les yeux et essayez de dormir". Le technicien suit le tracé, note l'endormissement, laisse le sujet dormir et le réveille 15 minutes après l'endormissement. Ce test est arrêté après 20 minutes si aucun sommeil ne s'est produit ou peut durer au maximum 34 minutes (si le sujet s'endort à la 19ème minute du test). En cas d'endormissement, le test dure 15 min après l'endormissement (325). Le critère d'endormissement est la présence de 16 secondes de durée d'une époque du sommeil (327) des stades 1, 2, 3, 4 ou de SP. La latence d'endormissement est calculée à partir du début du test c'est à dire à l'extinction de la lumière. La valeur est déterminée en minutes et secondes. En cas d'absence d'endormissement, la latence est déterminée à 20 minutes pour le test. La moyenne arithmétique des 4 ou 5 tests est calculée, incluant les tests où le sujet n'a pas dormi. Une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes est anormale (sensibilité 94,5%, spécificité 73,3%) (328) et une latence inférieure à 5 minutes est pathologique. La présence de sommeil paradoxal à plus d'un test est anormale et indicative d'un diagnostic de narcolepsie.

Le montage des électrodes de **l'holter EEG** est le même que celui de la PSG nocturne. Il est utilisé au cours de 24h d'enregistrement en pédiatrie et peut être utilisé sur 32h chez les patients adultes.

Les **tests de maintien de l'éveil** (TME) (329) ne sont pas inclus dans le bilan de diagnostic, mais uniquement pour les leçons de conduite, pour certaines études avec des ateliers à risque ou pour contrôler l'efficacité d'un traitement. Ils servent à objectiver la possibilité qu'a un sujet à se maintenir éveillé dans des conditions de laboratoire propices à l'endormissement. En cas d'endormissement, ils permettent de mesurer la latence d'endormissement et de préciser le type de sommeil dans lequel il s'endort. Ces tests sont aussi utilisés pour évaluer l'efficacité d'un traitement stimulant face à la somnolence (329). Le montage polysomnographique est identique au TILE et le premier test est effectué deux à trois heures après le réveil matinal. Au total, quatre à six TME sont réalisés toutes les deux heures (4 en pédiatrie). Néanmoins, il existe certaines différences importantes avec les TILE :

- le sujet est assis confortablement dans un lit dos et tête appuyés sur des oreillers ou dans un fauteuil à haut dossier ou avec appui-tête de sorte que sa tête soit appuyée confortablement ;
- une lumière de faible intensité éclaire la pièce ; elle est placée derrière le sujet et hors de son champ de vision, de sorte que l'œil du sujet ne reçoive que 0,10 à 0,13 lux ;
- un repas léger est donné une heure avant le premier test et après le test de midi.
- la consigne donnée aux patients est : "restez éveillé, lutez contre le sommeil, gardez les yeux ouverts et regardez devant vous sans regarder la lumière". Les sujets restent assis calmement sans procéder à des manœuvres extraordinaires pour rester éveillés.

Le test est arrêté soit après la survenue d'un épisode d'un stade de sommeil quel qu'il soit (stade 1, 2, 3, 4, ou SP), soit après la survenue de 3 époques successives de stade 1 ou d'une époque d'un autre stade de sommeil. Une époque dure 30 secondes. En cas de non-endormissement, le test est arrêté après 20 minutes pour les adultes et 40 minutes en pédiatrie.

La latence d'endormissement est calculée en minutes et secondes pour chaque test. Le résultat est pathologique quand :

- la latence est inférieure à onze minutes si l'endormissement est calculé sur la survenue d'une époque d'un stade quelconque de sommeil, la latence moyenne d'endormissement chez les sujets sains est de 18.1 ± 3.6 minutes, avec une limite inférieure de 10.9 minutes (330).
- la latence moyenne est inférieure à douze minutes quand le début de l'endormissement est évalué sur la survenue de 3 époques de stade 1 ou la survenue d'une époque d'un autre stade de sommeil, cette latence moyenne d'endormissement est de 18.7 ± 2.6 minutes (330). Dans ce dernier cas, les valeurs extrêmes de normalité comprenant la moyenne ± 2 déviations standard sont de 13,5-20 minutes et l'écart de normalité défini par les 2.5 et 97.5 percentiles est d'environ 12-20 minutes (328, 330).

3.1. Les échelles et les questionnaires

L'agenda de sommeil est une évaluation quantitative du sommeil sur les 24 heures permettant, en particulier, de visualiser la fréquence et la durée des siestes (137). Rempli par l'enfant lui-même à la maison, 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. Cet outil est envoyé aux parents avec la convocation pour la première consultation pour que les parents viennent avec un agenda de sommeil rempli pendant les 15 jours précédant la consultation. Il aide le médecin dans le dépistage d'une maladie du sommeil avant l'hospitalisation de diagnostic

La **somnolence diurne excessive** subjective a été évaluée chez les enfants et adolescents sains et atteints de narcolepsie et d'hypersomnie grâce aux questionnaires suivants adaptés à l'enfant :

- l'Échelle Adaptée de Somnolence d'Epworth (AESS) est une version pédiatrique de l'Échelle de Somnolence d'Epworth (331), cotée de 0 à 3, dans laquelle les questions comme « s'endormir dans une voiture arrêtée dans le trafic » ont été remplacées par « s'endormir à

l'école » (289) plus adaptées pour l'enfant. Composée de 10 questions, cette échelle est cotée de 0 à 3 selon le ressenti de la somnolence diurne. Le score pathologique est supérieur à 10.

- l'Échelle Pédiatrique de Somnolence diurne (Pediatric Daytime Sleepiness Scale – PDSS) (290), est constituée de 13 questions cotées de 0 à 4 (de jamais à très souvent), le score peut varier de 0 à 44. Cependant, le score pathologique est supérieur à 16.

La **sévérité de la cataplexie** a été évaluée par sa fréquence (4 = par jour, 3 = par semaine, 2 = par mois, 1 = par an ou quelques fois dans la vie) et par son type (318) :

- Type 1 : chute du tonus musculaire facial, de la mâchoire ou de la nuque ;
- Type 2 : franchissement dû à la perte du tonus des membres supérieurs et/ou inférieurs sans chute complète ;
- Type 3 : atonie musculaire complète.

L'Indice de **Sévérité de l'Insomnie** (Insomnia Severity Index – ISI) contient sept questions cotées de 0 à 4, avec un score maximum de 28, dont un score anormal lorsqu'il est supérieur à 10 (332).

La **fatigue** a été évaluée par l'échelle de fatigue de Chalder (Chalder fatigue scale – CFS) (333) qui est composée de 11 questions couvrant les symptômes physiques et psychologiques de la fatigue. Chaque question est cotée de 0 à 3, selon le ressenti (moins, autant, plus, beaucoup plus qu'habituellement), avec un score maximal de 33 points ; un score à 11 est interprété comme un niveau très élevé de fatigue. Cette échelle, validée dans la population générale y compris chez les enfants et adolescents, a été utilisée pour diverses pathologies.

Concernant les aspects psychologiques, le Children's Depression Inventory (CDI) a été utilisé pour évaluer des **symptômes d'un trouble dépressif majeur** (334). Ce questionnaire est composé de 27 items de notation de 0 à 2 et son score de dépression varie de 0 (pas de sentiment dépressif) à 54 (haut niveau de sentiments dépressifs). La dépression a été classée par la présence et la sévérité des symptômes, avec un score pathologique supérieur à 16. Bien que cette échelle ait été largement utilisée dans la recherche sur le sommeil et la dépression (335), il convient de noter que le CDI reflète les sentiments dépressifs selon l'âge

et le sexe de l'enfant mais ne fournit pas un diagnostic clinique d'un trouble dépressif majeur comme décrit par le DSM-IV

Les symptômes associés à un **trouble de déficit d'attention et d'hyperactivité (TDAH)** (336) ont été signalés par les parents à l'aide de deux échelles. L'Échelle d'évaluation de Conners révisée pour les Parents (48 items) composé de six sous-scores: la conduite, l'apprentissage, les symptômes psychosomatique, l'impulsivité, l'anxiété et l'hyperactivité. Les symptômes modérés à sévères ont été définis avec une coupure au-dessus de 65, les symptômes graves avec une coupure au-dessus de 75. L'échelle d'évaluation du TDAH (ADHD rating scale - ADHD-RS) a été conçue sur les bases symptomatologiques de la maladie selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR) avec un score maximal à 54 (337). Les symptômes cliniques de la maladie, dont l'inattention et l'hyperactivité-impulsivité, ont été respectivement évalués selon les seuils de 90, 93 et 90 percentiles, basés sur les normes publiées pour l'âge et le genre (338).

La **qualité de vie** a été évaluée à l'aide d'un auto-questionnaire nommé « Vécu et Santé perçue » (VSP) adapté pour les enfants (VSP-E), les adolescents entre 11 à 18 ans (VSP-A) et les parents (VSP-P) (325, 339). Le questionnaire est composé des dix rubriques suivantes : le bien-être psychologique et physique, l'image corporelle, la vitalité, les amis, les parents, les enseignants, le personnel médical, les loisirs, le rendement scolaire, et un indice de QVLS global. Le score varie de 0 à 100, les faibles scores correspondent à une mauvaise qualité de vie. Comme les adolescents n'ont pas souvent répondu aux questions liées à leur vie sentimentale, ce questionnaire offre la possibilité d'inclure ou d'exclure cette dimension. Le VSP-P, rempli par les parents, permet d'avoir deux appréciations de la qualité de vie des enfants (339). Le VSP-A a été adapté pour les enfants âgés de 8 à 10 ans, il se compose de neuf évaluations comprenant le bien-être général, l'énergie/vitalité, l'auto-image corporelle, les relations avec les amis, les parents et le personnel médical, les loisirs, l'école et un indice global correspondant à l'indice QVLS des adolescents sans les éléments de vie sentimentale et de relations avec les enseignants. Ces questionnaires ont été validés sur 1057 adolescents sans maladies aiguës ou chroniques (âge moyen de 14,8 ans, sex-ratio de 0,9) (340) et 663 enfants en bonne santé (âge moyen de 10,3 années, le sex-ratio de 0,9) dans la population française (325).

Les parents ont également été interrogés sur les questions de difficultés scolaires, redoublement, ou absentéisme de leurs enfants.

3.2. Mesures anthropométriques et puberté

Les mesures anthropométriques, comme la taille et le poids, ont été utilisées pour obtenir l'index de masse corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$) de chaque enfant. L'IMC z-score est un calcul de la distribution de référence selon le poids, la taille, le genre et l'âge d'un enfant, par rapport à la population générale (341). Dans la pratique médicale, les courbes de croissance du poids, de la taille et de l'IMC ont été habituellement utilisées. L'obésité a été définie par un IMC supérieur au 97^e percentile pour l'âge et le sexe (342, 343). L'IMC z-score (344) est utilisé en pratique clinique pour quantifier le surpoids et l'obésité de manière précise notamment au-delà du seuil IOTF-30 (Haute autorité de santé 2011) (345).

L'âge de la puberté a été confirmé chez certaines filles. Néanmoins, les informations concernant les caractéristiques sexuelles secondaires au début des symptômes de narcolepsie sont manquantes et pourraient contribuer à établir la présence de la puberté précoce (346). Selon le 5^e percentile de la distribution des enfants français, l'âge de la puberté précoce se situe entre 9 et 11 ans (347, 348). L'échelle de Tanner (349) a été mise en place dans les études afin de mieux déterminer la puberté précoce.

3.3. Critères de narcolepsie idiopathique

Tous les patients participants aux études répondaient aux critères de diagnostic de la narcolepsie idiopathique (ICSD-3) comprenant:

- 1) des plaintes de somnolence diurne excessive pendant au moins trois mois ;
- 2) des symptômes inexplicables par un autre médecin ou l'absence de troubles psychiatriques ;
- 3) l'absence de narcolepsie secondaire ;
- 4) la présence ou non de cataplexie ;
- 5) une latence d'endormissement inférieure ou égale à 8 minutes au cours des TILE et au moins 2 endormissement en sommeil paradoxal (ESP). Un ESP (moins de 15 minutes après l'endormissement) sur la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des ESP sur le TILE.

Le génotypage HLA DR-DQB1*0602 a été réalisé sur l'ensemble de patients. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau a été effectuée pour exclure une narcolepsie d'origine secondaire (350). Le taux d'hypocrétine-1 (ou orexine-A) a été déterminé chez

certaines patients à partir de prélèvements de liquide céphalorachidien (LCR) dans le laboratoire du Pr Dauvilliers (134). Les taux d'hypocrétine inférieurs à 110 pg/ml ont été considérés comme faibles, intermédiaires entre 110-200 pg/ml, et normaux >200 pg/ml. Toutes les valeurs obtenues ont été comparées aux valeurs de référence du Centre de Narcolepsie de Stanford (HHMI Stanford University Center for Narcolepsy, Palo Alto, CA, USA).

4. Analyses statistiques

Différents modèles et analyses statistiques ont été utilisés et sont détaillés dans la rubrique « méthodologie » de chaque chapitre de la thèse.

Résultats

Chapitre 1

Aspects Cliniques :

L'obésité

1. L'IMPACT DE L'OBESITE CHEZ LES ENFANTS NARCOLEPTIQUES

C.O. Inocente, S. Lavault, M. Lecendreux, Y. Dauvilliers, R. Reimao, M. P. Gustin, S. Castets, K. Spiegel, J. S. Lin, I. Arnulf, P. Franco. Impact of obesity in children with narcolepsy. CNS Neurosci Ther. 2014;20:763-71.

Objectifs : Evaluer les caractéristiques cliniques et polysomnographique des enfants et des adolescents atteints de narcolepsie inclus dans le Programme National Multicentrique de Recherche sur la Narcolepsie (Narcobank) et dans le Centre de Référence National de Narcolepsie de Lyon de 2008 à 2011.

Méthodes : Les enfants ont reçu le diagnostic de narcolepsie idiopathique après une évaluation médicale complète, y compris des différents questionnaires, l'examen clinique, une polysomnographie (PSG) suivie par des tests interactifs de latence d'endormissement (TILE), le typage HLA et le dosage de l'Hcrt-1 dans le LCR. Des tests non paramétriques ont été utilisés.

Résultats : La cohorte comprenait 117 enfants (65 garçons, 59 *de novo*) avec un âge moyen de $11,6 \pm 3,1$ ans au diagnostic (41,8% ≤ 10 ans). La cataplexie était présente dans 81% des cas, le typage DQB1*0602 dans 91%. L'IMC moyen était de $23,2 \pm 5,2$ kg/m² et l'IMC z-score était $2,9 \pm 2,6$. Soixante % des enfants étaient obèses qu'ils soient avec ou sans cataplexie ou traitement. Les symptômes tels que la somnolence et les cataplexies commencent plus tôt chez les enfants obèses. Les enfants narcoleptiques obèses ont une moindre qualité de sommeil, plus d'apnées hypopnées obstructives et de microéveils respiratoires que les non obèses. L'IMC z-score était corrélé positivement avec les microéveils respiratoires. Les enfants obèses étaient plus fatigués et avaient plus d'absentéisme scolaire que les non obèses.

Conclusion: L'obésité affecte plus de 50% des enfants narcoleptiques, surtout les plus jeunes en début de la maladie.

Impact of Obesity in Children with Narcolepsy

Clara Odilia Inocente,¹ Sophie Lavault,^{2,3} Michel Lecendreux,^{2,4} Yves Dauvilliers,^{2,5} Rubens Reimao,⁶ Marie-Paule Gustin,^{7,8} Sarah Castets,⁹ Karine Spiegel,¹ Jian-Sheng Lin,¹ Isabelle Arnulf^{2,3} & Patricia Franco^{1,2,10}

¹ Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, University Lyon 1, Lyon, France

² National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR narcolepsie-hypersomnie), Paris, France

³ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France

⁴ Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, Hôpital Robert Debré, Paris, France

⁵ Inserm U1061, Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, Montpellier, France

⁶ Sleep Medicine Advanced Research Group, Division of Clinical Neurology, Clinical Hospital, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

⁷ Department of Public Health, Université de Lyon, Université Lyon 1, Institute of Pharmacy (ISPB), Lyon, France

⁸ Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, Lyon, France

⁹ Department of Pediatric Endocrinology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

¹⁰ Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, University Lyon 1, Lyon, France

Keywords

Child; Narcolepsy; Obesity; Sleep.

Correspondence

P. Franco, M.D., Ph.D., Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, 59, boulevard Pinel, 69500 Lyon, France.

Tel.: +33-427-856-052;

Fax: +33-427-869-230;

E-mail: Patricia.Franco@chu-lyon.fr

Received 26 October 2012; revision 25

February 2013; accepted 26 February 2013.

doi: 10.1111/cns.12105

SUMMARY

Aims: To evaluate the impact of obesity on clinical and sleep characteristics in a population of narcoleptic children. **Methods:** Data from the children diagnosed with idiopathic narcolepsy in the National Reference Centers for Narcolepsy were collected between 2008 and 2011. Clinical and electrophysiological characteristics were compared between obese (body mass index [BMI] greater than P97) and nonobese children. **Results:** The 117 children (65 boys, 59 *de novo* patients) had a mean age of 11.6 ± 3.1 years on diagnosis. Cataplexy was present in 81%, DQB1*0602 in 91%. Mean BMI was 23.2 ± 5.2 kg/m² and BMI z-score was 2.9 ± 2.6 . Obesity was found in 60% with a similar prevalence in treated versus *de novo* patients and in patients with and without cataplexy. Sleepiness and cataplexy started earlier in obese children. Obese narcoleptic children had lower sleep efficiency, higher apnea hypopnea index and respiratory arousals index (RAI) than nonobese children. BMI z-score was positively correlated with RAI. Obese children were more tired and missed more often school than nonobese children. **Conclusion:** Obesity affects more than 50% of narcoleptic children, mostly younger at disease onset, and has a deleterious impact on sleep quality as well as on school attendance.

Introduction

Narcolepsy is a rare disabling sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness (EDS) and abnormal rapid eye movement sleep (REM) manifestations including cataplexy (sudden loss of muscle tone triggered by emotions), hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, and disturbed nocturnal sleep [1]. Approximately, half of such patients have onset of symptoms prior to the age of 18 years [2]. The clinical manifestations are often more severe in children than in adults [2]. Narcolepsy with cataplexy (NC) is caused by a deficiency of hypocretin-1 (also called as orexin) peptides released from the dorso-lateral hypothalamic neurons [3,4] probably through autoimmune destruction of hypocretin cells [5]. Hypocretin is not only involved in sleep regulation but also has been implicated in a number of behavior and neuroendocrine actions [6], including modulation of feeding behavior and energy balance [7,8]. Accordingly, body weight or body mass index (BMI) is frequently increased in patients with NC. Obesity

has been reported in 30% of adult narcoleptic patients [9,10]. Obesity is also a frequent coexisting feature in childhood narcolepsy [11–13]. It may occur in at least 25% of all narcoleptic children with increasing weight manifested relatively early in the course of the disease [12]. The aim of this study was to evaluate the impact of obesity on clinical and sleep characteristics in narcoleptic children. For this purpose, we compared the clinical and electrophysiological characteristics between obese (BMI > P97) and nonobese narcoleptic children.

Methods

Patients

All children presenting with idiopathic narcolepsy with or without cataplexy (age < 18 years old) seen in the four national reference centers for narcolepsy between 2008 and 2011 were included in the study (research program: NARCOBANK) [1]. Twenty-three

patients from the Reference Center of Lyon were added to this database. Most (99.6%) patients agreed to take part in this research program on their disease, which included a systematic interview of the patient (and parents) with the physician in charge (ML, PF, YD, IA). Both the parents and the children signed the written consent form. All measurements were collected by the research assistants (CI, SL, SC). This study was approved by the local ethics committees.

Questionnaires

Daytime sleepiness was evaluated in 73 children with the Adapted Epworth Sleepiness Score (AESS), in which the item "falling asleep while in a car stopped in the traffic" was replaced with "falling asleep at school" [14] and in 72 children with the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) [15], while 44 patients completed both sleepiness questionnaires. The pathological scores were > 10 and > 16 in these two questionnaires, respectively.

The severity of cataplexy was evaluated by the Cataplexy Severity Rating Score: 1 = moderate weakness, for example, head drop or jaw opening; 2 = can maintain posture with external support; 3 = loses posture and falls to the ground [16]. The Children's Depression Inventory was used to assess for symptoms of Major Depressive Disorder (MDD) in 88 patients [17] with pathological score greater than or equal to 16. The symptoms associated with hyperactivity and attention deficit [18] were scored by 85 parents using the Conners Parents Rating Scale-Revised (48 items). Moderate to severe symptoms were defined with a cutoff above 65, severe symptoms with a cutoff above 75. Fatigue was scored with the Chalder's fatigue scale [19] in 89 patients scored from 0 to 14, with abnormal cut-off score above 10. Quality of life was assessed using a questionnaire adapted for adolescents (VSP-A) [20] and for children and parents [21]. Parents also answered questions about their children's school difficulties, grade repetition, or absenteeism. A status of yes/no was used to categorize these responses.

Diagnostic Procedure

The sleep and wake monitoring procedure included i) a complete clinical examination; ii) a sleep log of 15 days preceding the sleep laboratory evaluation; iii) a polysomnography (PSG) from 8 pm to 7 am (n = 109); iv) followed by 4 (n = 48) or 5 (n = 55) standard multiple sleep latency tests (MSLT) at 9 am, 11 am, 1 pm, 3 pm and 5 pm, which were terminated after 20 minutes if no sleep occurred, and after 15 min asleep if sleep occurred [22]. PSG included 8 EEG, 2 electro-oculograms, 1 levator menti surface electromyography, nasal pressure trough cannulae, thoracic and abdominal belts, transcutaneous oximetry and end tidal CO₂ values (n = 26) during the night. Sleep stages, arousals, and respiratory events were scored visually according to standard pediatric criteria [22]. Obstructive hypoventilation was defined by more than 25% of TST with CO₂ higher than 50 mmHg [22]. Mean sleep latency and number of sleep onset REM periods were calculated on MSLT [22].

Criteria for Idiopathic Narcolepsy

All of the patients met the criteria for idiopathic narcolepsy [1] including: (1) complaints of excessive daytime sleepiness for at

least 3 months; (2) symptoms not better explained by other medical or psychiatric disorders; (3) the absence of secondary narcolepsy; (4) the presence of clear-cut cataplexy and/or (5) mean sleep latency during MSLT lower than 8 minutes and/or two or more sleep onset REM periods. Indeed, according to ICSD-2, the presence of two or more sleep onset REM sleep is a more specific finding than the mean sleep latency of less than 8 minutes. HLA-DR-DQB1*0602 genotyping was performed in most patients (n = 104). Brain magnetic resonance imaging was also often performed to rule out symptomatic narcolepsy (n = 70) [23].

Hypocretin-1 (orexin-A) was also determined in 20 patients in duplicate from CSF samples as previously described [24]. CSF hypocretin-1 levels below 110 pg/ml were considered as low, intermediate between 110 and 200, and normal over 200.

Anthropometric Measurements

Height and weight were obtained in each child and the body mass index (BMI = weight/height²) was calculated. BMI z-score representing a measure of weight, adjusted for height, sex, and age, relative to a smoothed reference distribution [25] was computed. In medical practice, BMI growth curves were usually used. Obesity was defined by BMI greater than the 97th percentile for age and sex [26]. We also distinguished children with BMI z-score [27] between 1.6 and 1.99 and those with BMI z-score higher or equal than 2. Age at menarche was known in 31 girls. We did not have the information about the secondary sexual characteristics at the symptoms onset to establish the presence of precocious puberty [28]. Defined using the 5th percentile of the distribution in the French Health Behavior in school age children, early menarche was defined as menarche between 9 and 11 years [29]. Tanner staging was done at the study inclusion [30].

Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as the median and range. Pairwise comparisons between obese and nonobese groups were performed using Wilcoxon tests for quantitative variable because of the non-normality of the data assessed by Shapiro-Wilk test. Fisher's exact test was used for between-group comparisons of dichotomous variables and χ^2 test for polytomous variables. For quantitative variables taken two by two, Spearman correlation was computed with the R function correlation test. In the tables, comparing obese and nonobese narcoleptic children, significant levels were given for all the patients (Tables 1–5) and for *de novo* patients (Table S2). The significance level was chosen at 5%. Statistical analyses were also performed between treated and new patients, patients with and without cataplexy, patients with and without school difficulties, grade repetition and absenteeism.

Results

Demography, Anthropometry, and Medical History

The cohort was composed of 117 children (65 boys) with a median age of 12 years (from 5 to 17 years) at diagnosis (Table 1). The children were followed up in the Robert Debré Children's Hospital

Table 1 Demographic and anthropometric characteristics of obese and nonobese children with narcolepsy

	Total	Obese	NonObese
n (%)	117	70 (59.8)	47 (40.2)
Male, n (%)	65 (55.5)	40 (57.1)	25 (53.2)
African origins, n (%)	37 (31.6)	25 (35.7)	12 (25.5)
Age at disease onset, y	9 (3–16.5)	9 (3–16)**	11 (4.5–16.5)
Age at diagnosis, y	12 (5–17)	10.5 (5–16)*	13.5 (6.5–17)
Time between disease onset and diagnosis, m	12 (4–108)	12 (4–96)	12 (4–108)
H1N1 vaccination prior onset, n (%)	13 (11.1)	5 (7.1)	8 (17)
Familial narcolepsy, n (%)	8 (6.8)	3 (4.3)	5 (10.6)
Body mass index (BMI), kg/m ²	22.3 (13–37.4)	24.3 (18.3–37.4)***	20.3 (13–23.9)
BMI-Z score	2.3 (-2.3–10.8)	3.7 (1.6–10.8)***	0.8 (-2.3–1.59)
Weight, kg	57 (22.5–117)	59 (26–117)**	54 (22.5–74)
Height, cm	159 (122–185)	153 (112–178)	164 (121–185)
Age at menarche, y (n = 31 girls)	11 (9–14)	11 (9–13)	12 (10–14)
Early menarche <10 years	8/31 (25.8)	5/14 (35.7)	3/17 (17.6)
Tanner staging (1–5) (n = 57)	3 (1–5)	2 (1–5)*, n = 37	5 (1–5), n = 20

Data are given for 117 children, except when n is specified. To comparing obese and nonobese narcoleptic children, significant levels were given (P), *P < 0.05; **P < 0.01, ***P < 0.001. Data were expressed in median values and range.

in Paris (n = 65), the Mother-Children's Hospital in Lyon (n = 39), the Gui-de-Chauliac Adult's Hospital in Montpellier (n = 8) and the Pitié-Salpêtrière Adult's Hospital in Paris (n = 5). The sample contained children with Caucasian and African origins, with no influence of ethnicity on the prevalence of obesity. Fifty and 67 patients were 10 years old or younger, respectively, at diagnosis (42.7%) and at disease onset (57.3%). Obesity was found in 60% of the sample. Obese children were younger at disease onset and at the time of diagnosis than nonobese children, with a similar time between disease onset and diagnosis. Head trauma and H1N1 vaccination prior narcolepsy onset as well as family history of narcolepsy were not different between groups. From the 41 children diagnosed after 2009, 13 patients (31.7%) had received H1N1 vaccination (10 Pandemrix) prior the onset of the symptoms. Thirteen patients (11%) had a concomitant autoimmune disease, including diabetes type 1 (n = 3), psoriasis (n = 2), Crohn's disease (n = 1), lupus (n = 1), retinitis pigmentosa (n = 1), central hypothyroidism (n = 2), HIV infection (n = 1), and rheumatoid arthritis (n = 2), with similar frequency between groups (data not shown). The age at menarche was not different between the obese and nonobese girls. Eight of 31 girls (25.8%) had early menarche before the age of 11 years (5/8 were obese). In relation to their younger age, obese narcoleptic children had lower Tanner stage at study inclusion than nonobese children (P = 0.021).

Narcolepsy Symptoms and Complementary Exams

The severity of sleepiness was high without any difference between obese and nonobese groups on the AESS and PSS (Table 2). The frequency of cataplexy was high (81%) in our population. Patients had more partial (level 1: 70%, level 2: 75%) than total attacks (level 3: 56%). Compared with the Caucasians, more NwC patients were of African origins (54.5% vs. 26.3%) (P = 0.01). Although cataplexy occurred earlier in the obese

children, cataplexy characteristics were similar between the obese and nonobese groups. Nonobese children had a greater history of family parasomnia. Notably, there was a tendency for more night eaters in the obese group. HLA DQB1*0602 positivity was similarly frequent in the obese and nonobese groups. In all patients except for one without cataplexy and obesity, CSF hypocretin-1 levels were lower than 110 pg/ml, with a trend toward lower levels in obese than in nonobese children (P = 0.08). All of the brain imaging performed in the 70 children was considered normal.

Mood, Fatigue, Hyperactivity, Quality of Life, and School Problems

Fatigue score (P = 0.019) and school absenteeism (P < 0.02) were higher in obese children. Children with absenteeism had a higher BMI z score (median of 3.03 [range of -1.35–10.82]) than children without absenteeism (median 1.91 [range of -2.34–9.76]) (P = 0.013) (Table 3). The children who repeated a year were older at diagnosis (median 14 years [range of 7–17 years] versus 10.5 years [range of 5–16 years]) (P < 0.001) and had more school difficulties 22/30 (73.3%) versus 19/75 (25.3%) (P < 0.001). The children who did not pass a grade also had longer times to diagnosis 25.5 months [range of 5–96 months] versus 12 months [range of 4–96 months] (P = 0.042).

Sleep and Alertness Monitoring

On night-time polysomnography, the obese children had lower sleep efficiency, a higher apnea hypopnea index and RAI than the nonobese children (Table 4). BMI z-score was positively correlated with RAI (R = 0.49, 95% CI [0.22; 0.7] [P = 0.001], n = 46) but not with sleep efficiency or apnea-hypopnea index. The end tidal CO₂ values were higher in the obese children than the non-obese children especially in NREM sleep (P = 0.04). However, no child had hypoventilation obstructive criteria. Nineteen children

Table 2 Narcolepsy symptoms in obese and nonobese children with narcolepsy

	Total	Obese	Nonobese
Adapted Epworth sleepiness score (0–24)	16 (4–23)	16 (4–22)	15.5 (4–23)
Score > 10, n (%)	69/73 (94.5)	39/41 (95.1)	30/32 (93.7)
Pediatric sleepiness score (0–32)	16 (0–27)	16 (7–27)	15 (0–27)
Score > 16, n (%)	38/72 (52.7)	25/42 (59.5)	13/30 (43.3)
Cataplexy, n (%)	95 (81)	58 (82.8)	36 (76.6)
Age at cataplexy onset, y	11 (4–17)	10 (4–15)*	12 (6–17)
Hypnagogic hallucinations, n (%)	47 (40)	27 (38.6)	20 (42.5)
Age at hallucinations onset, y	10.5 (5–16)	10 (5–16)	12.5 (6–16)
Sleep paralysis, n (%)	29 (24.7)	14 (20)	15 (31.9)
Age at sleep paralysis onset, y	11 (6–16)	10 (6–16)	13 (6–16)
Dyssomnia, n (%)	19 (16.2)	10 (14.3)	9 (19.1)
Parasomnia, n (%)	87 (74.3)	54 (77.1)	33 (70.2)
Night eating, n (%)	15 (12.8)	12 (17.1)	3 (6.4)
Familial parasomnia, n (%)	35 (29.9)	16 (22.8)*	19 (40.4)
HLA DQB1*0602 (n = 104), n (%)	95 (91.3)	57/64 (89)	38/40 (95)
CSF Hypocretin-1, pg/mL (n = 20)	5 (0–17.4)	5 (0–8.4); n = 13	40 (0–17.4); n = 7

HLA, human leukocyte antigen genotyping; CSF, cerebrospinal fluid. To comparing obese and nonobese narcoleptic children, significant levels were given (P), *P < 0.05; **P < 0.01, ***P < 0.001. Data were expressed in median values and range.

Table 3 Mood, fatigue, hyperactivity, quality of life and school problems in obese and nonobese children with narcolepsy

	Total	Obese	Non Obese
CDI	12 (1–33)	13 (3–33)	9 (1–30)
Score ≥ 16, n (%)	22/88 (25)	14/52 (26.9)	8/36 (22.2)
Fatigue scale	8 (1–14)	8 (1–14)*	6 (1–14)
Score > 10, n (%)	24/89 (26.9)	17/52 (32.7)	7/37 (18.9)
Conners Parent Rating scale	52 (35–120)	52 (35–120)	50 (39–76)
Hyperactivity score > 65, n (%)	20/85 (23.5)	13/50 (26)	7/35 (20)
Hyperactivity score > 75, n (%)	6/85 (7)	5/50 (10)	1/35 (2.8)
Quality of life (Parents), n	61 (28.6–87.9), 77	58 (28.6–87.9), 45	62.9 (31.6–83.7), 32
Quality of Life (Adolescents), n	62.4 (27.2–88.5), 52	61.5 (27.7–85.8), 28	63.7 (27.2–88.5), 24
Quality of Life (Children), n	60.1 (33.6–91.5), 31	57.1 (33.6–80.2), 21	63.1 (41.5–91.5), 10
Grade Repetition	30/105 (28.6%)	16/60 (26.6)	14/45 (31)
School difficulties	43/105 (40.9%)	26/60 (43.3)	17/45 (37.7)
Absenteeism	31/102 (30.4%)	24/59 (40.7)**	7/43 (13.3)

CDI, children's depression inventory. To compare obese and nonobese narcoleptic children, significant levels were given (P), *P < 0.05; **P < 0.01, ***P < 0.001. Data were expressed in median values and range.

(18.4%) had mean sleep latency on MSLT longer than 8 minutes. They had either the presence of clear-cut cataplexy (n = 12) either more than two SOREM (n = 7). There were no statistical differences for the age or the diagnosis delay between these two groups of children (P = NS). However, there was a significant difference between 4 and 5 tests (respectively mean 3.5 min [range of 0.5 to 19.9 min] versus 5.1 min [range of 0.6 to 19.8 min], P = 0.003). Two of 48 patients (4.2%) on 4 tests versus 17/55 (30.9%) on 5 tests had latency longer than 8 min (P < 0.001). No differences were found between the number of tests and the age at PSG. No significant correlation was found between sleep onset latency on MSLT and sleep efficiency, apnea-hypopnea index or respiratory-related arousals. Children with absenteeism had lower sleep efficiency (median 79.7% [range of 29.2–94.6%]) than children without absenteeism median 86.3% [range of 56.6 to 98%] [P = 0.004]).

Treatment

Fifty-nine patients were *de novo* and never-treated patients, five patients had stopped their treatment and 53 had already been treated for a median of 15 months when included in the study (Table 5). The nature of the treatment was similar in the obese and nonobese patients.

Effect Of Treatment

Obesity was found with a similar prevalence in treated (n = 53) versus never-treated patients (n = 59). The nonobese children had BMI z-score under 1.6. All obese children had BMI z-score higher than 2, except six patients who had BMI z-score between 1.6 and 2 (Table S1). These 6 patients were treated. The treated patients tended to be younger at diagnosis onset than the

Table 4 Night-time and daytime sleep measures on diagnosis evaluation (without treatment) in obese and nonobese children with narcolepsy

	Total	Obese	Nonobese
n	109	67	42
Total sleep time (TST), min	479 (270–795)	473 (270–795)	483 (324–572)
Sleep efficiency,%	84 (29–98)	82 (29–95)**	87.3 (58–98)
Wake after sleep onset, min	78 (1.7–260)	82 (1.7–260)	51 (6–257)
Latency to			
Sleep onset, min	9 (0–187)	11 (0–187)	8 (0–46)
REM sleep onset, min	73 (0–385)	68.2 (0–307)	74.5 (0–385)
Stage N3,% of TST	24.8 (4–57.5)	25.2 (10–57.5)	24.4 (4–54.7)
REM sleep,% of TST	20.6 (2–32.6)	20.7 (2–32.6)	20.3 (4–28.1)
Arousals, n/h	5.7 (0–40)	6.3 (0–40)	4.4 (0–15.9)
Respiratory-related arousals, n/h	0 (0–6.1)	0.1 (0–6.1)*	0 (0–0.4)
Apnea-hypopnea index	0.9 (0–22.4)	1.2 (0–22.4)*	0.5 (0–11)
Apnea-hypopnea index > 5, n (%)	12 (11%)	9 (13.4%)	3 (7%)
Mean oxygen saturation,%	97 (92–99)	97 (93–99)	97 (93–99)
Minimal oxygen saturation,%	94 (83–98)	94 (83–98)	93 (85–97)
CO ₂ values, n	26	17	9
CO ₂ values in NREM sleep	45 (28–68)	46 (28–68)*	44 (40–46)
CO ₂ values in REM sleep	44 (28–64)	44 (28–64)	43 (36–45)
CO ₂ > 50 mmHg	0 (0–5.8)	0.1 (0–5.8)	0 (0–0.7)
Multiple sleep latency tests			
Mean sleep latency, min	4 (0.5–15)	3.7 (0.5–19.8)	4 (0.6–16.4)
Sleep onset in REM periods, n	4 (0–5)	3.5 (0–5)	4 (0–5)

REM, rapid eye movement sleep; Stage N3 = NREM3 (Slow-Wave Sleep); TST, Total Sleep Time. Values are expressed in median and range. To compare obese and nonobese narcoleptic children, significant levels were given (P), *P < 0.05; **P < 0.01, ***P < 0.001.

Table 5 Medications in obese and nonobese children with narcolepsy

	Total	Obese	Non obese
New, untreated patients	59 (50.4%)	36 (51.4)	23 (48.9)
Patients with treatment	53 (45.3%)	31 (44.3)	22 (46.8)
Treatment, n tried/n still on treatment (% treated with)			
Modafinil	56/44 (83%)	34/26 (83.8%)	22/18 (81.8%)
Methylphenidate IR	18/12 (22.6%)	13/8 (25.8%)	5/4 (18.2%)
Methylphenidate SR	5/4 (7.5%)	3/2 (6%)	2/2 (9%)
Mazindol	5/3 (5.6%)	5/3 (9.6%)	0 (0%)
Adrafinil	1/1 (1.8%)	0 (0%)	1/1 (4.5%)
D-Amphetamine	1/1 (1.8%)	1/1 (3.2%)	0 (0%)
Venlafaxine	10/8 (15.1%)	6/5 (16.1%)	4/3 (13.6%)
Sodium Oxybate	3/1 (1.8%)	3/1 (3.2%)	0 (0%)
Combined therapy	13 (24.5%)	10 (32.2%)	3 (13%)
Follow-up duration, months	15 (0.5–82)	19 (0.5–82)	11 (1–58)

IR, immediate release; SR, slow release. To compare obese and nonobese narcoleptic children, significant levels were given (P), *P < 0.05; **P < 0.01, ***P < 0.001. Data were expressed in median values and range.

nontreated children ($P = 0.053$). Compared with new patients, treated patients had lower EASS score ($P = 0.028$) but not significantly lower PSS score (NS). From the four children with a normal EASS score (less than 10), all were treated except one. However, only 75% of narcoleptic children with normal PSS score were treated. Three patients had normal scores at both scales and all of them were treated. No changes were found for hyperactivity, CDI, fatigue and quality of life.

New and Untreated Patients

Even if we did not find statistical differences in BMI or BMI z-score between treated and untreated patients, weight loss or slow growth rate were reported as a side effect of these medications [12,31]. We decided to evaluate only new and untreated patients ($n = 59$) (Table S2). All the obese children had BMI z-score higher than 2. They tended to be younger at disease onset ($P = 0.055$). Obese children had more RAI ($P = 0.006$) and lower hypocretin levels than the nonobese children ($P = 0.023$). We also found a correlation between BMI z-score and RAI ($R = 0.60$, 95% CI [0.33; 0.79], $n = 38$ [$P < 0.001$]).

The presence of Cataplexy

Compared with NwC patients, NC patients were more frequently male ($P = 0.013$), from Caucasian origin ($P = 0.01$), HLA DQB1

positive ($P = 0.04$) and had more frequently parasomnia ($P = 0.003$) (Table S3). Except one, all the infants who received prior H1N1 vaccination and all the children with autoimmune diseases were NC, although NwC patients had more history of familial narcolepsy. No changes were found between NC and NwC patients about the prevalence of obesity, subjective scales (EASS, PDSS, fatigue, hyperactivity, quality of life) or objective tests (PSG and MSLT).

Discussion

In this large cohort of child narcolepsy, obesity affected more than 50% of the children who were mostly young. Although no control group was studied here, this prevalence is high, compared with the 15% prevalence of overweight and 3–5% of obesity reported in the general child population in France [32]. Compared with the 25–60% previously reported, it provides a high estimate of obesity in child narcolepsy [11–13]. Prior prescribed drugs including stimulants and antidepressant agents could have an opposite impact on body weight [12,31], but obesity was similarly prevalent in treated and untreated children in this series. As previously reported by Kotagal et al. [11], we found no difference for BMI between patients with and without cataplexy. In contrast, Nevsimalova et al. found that BMI was higher in 18 teenagers with cataplexy than in 12 teenagers without cataplexy [33]. This difference could be due to our study schedule with only 20% NwC in our population. In our study, NwC were more frequently of African origins [34]. Except one, all the infants who received prior H1N1 vaccination and all the children with autoimmune diseases had cataplexy attacks in favor of an autoimmune origin of NC [5,35]. A 6- to 17-fold increase from childhood narcolepsy after H1N1 vaccination has been reported from Sweden [36] and Finland [37]. The abrupt onset and the unusual severity of sleepiness and cataplexy could be due to a strong auto-immune stimulation induced by the vaccine or its specific components leading to the destruction of hypocretin-producing cells among genetically susceptible children and adolescents. If NC is caused by a deficiency of hypocretin through autoimmune destruction in genetic predisposed patients, the pathogenesis of narcolepsy without cataplexy is less clear [34,38,39]. However, half of these patients especially those with low hypocretin levels will develop cataplexy in the course of their lives [39]. Our results could suggest higher familial occurrence with hereditary predisposition in these patients. Further studies should be performed to confirm this data.

We also found that younger children were more at risk of obesity than teenagers. However, the delay between disease onset and diagnosis was similar. The reason for this high prevalence of obesity in young children with narcolepsy is unknown. Moreover, the mechanism of obesity in narcoleptic patients remains unexplained [24,40–44]. Various evidence from animal model and adult patient series support the idea that both decreased metabolism and subtle changes in eating behavior (rather than in calorie intake) are responsible for the positive energy balance leading to increased BMI in adults and probably in children with narcolepsy. In this study, we could not explain why the children with narcolepsy were so frequently obese. However, as reported by others, [11,13,42] 17% of our obese patients had night eating which can contribute to weight gain.

Experimental studies suggest that the hypocretin system plays a role in the regulation of autonomic functions [45], sleep and metabolism and the hypothalamo-pituitary-gonadic axis [6]. Hypocretin-1 deficiency may then be one of the most important factors leading to increasing weight in narcoleptic patients. In this light, the obese children in our sample had lower CSF hypocretin-1 levels than the nonobese children. However, we had only a few CSF samples. Obesity was also prevalent in the children without cataplexy, in whom the hypocretin-1 levels are expected to be more frequently normal. This suggests that factors other than hypocretin-1 deficiency could also contribute to obesity in children.

The association of narcolepsy-cataplexy with obesity, central hypothyroidism and precocious puberty could also reflect broadly based hypothalamic abnormalities [13]. More than 25% of the girls of our study had early menarche, most of them were obese. However, due to the lack of information on secondary sexual characteristics at diagnosis, we could not report the age of puberty.

Obstructive sleep apnea (OSA) may also represent an important mechanism underlying the association between obesity and metabolic and cardiovascular morbidities [46]. In the general, adult and pediatric population, obesity is a risk factor for sleep disordered breathing [47]. In obese children, the prevalence of OSA varies from 5.7% to 59% depending on the population (general "asymptomatic" population [48] versus children referred for the evaluation of sleep disordered breathing [49]), the method of OSA evaluation [47,50], the age of the children [51]. Indeed, current evidence suggests that overweight is especially associated with OSAS in older children and adolescents. Although further studies have to confirm our data, in our sample, 13% of the obese (vs. 7% of nonobese, a nonsignificant difference) children with narcolepsy had an apnea-hypopnea index greater than 5, suggesting that obesity had a mild impact on sleep apnea in this population. Furthermore, this mild sleep apnea had no impact on daytime sleepiness, as neither the apnea-hypopnea index nor RAI correlated with mean sleep latency and sleepiness scores.

More missed school days have been reported in literature in severely obese children and adolescents than the general student population [52]. In our narcoleptic population, more obese children had absenteeism. Sleepiness, cataplexy, hyperactivity or depressive mood did not differentiate the obese from the nonobese children with narcolepsy. These factors probably did not specifically contribute to the increased absenteeism in the obese children. However, it is likely that the sleep disturbances associated with upper airway resistance syndrome (RAI) increase fatigue and that with increasing fatigue, obese narcoleptic children would experience decreased interest in daily activities. Sleep disturbances associated with OSA have been extensively associated with school problems [53]. In the other hand, as other authors [54], we found that long diagnosis delay was associated to poor school performance and grade repetition, emphasizing the need of a rapid diagnosis of the disease.

In both obese and nonobese groups, the most used and continued treatment was modafinil (83%) and methylphenidate IR (22.6%) followed by venlafaxine (15.1%). Modafinil was well tolerated with no or mild adverse effects [55]. However, combined therapy was common in narcoleptic children (24.5%) [12]. In France, all available treatments promoting wakefulness are

delivered off-label in the pediatric population except methylphenidate IR. Drugs such as mazindol, adrafinil, D-Amphetamine, sodium oxybate, pitolisant (an inverse agonist of the histamine H3 receptor) were rarely used in our pediatric patients. They had clinical efficacy in patients with severe sleepiness but also more side effects [56–59].

Some caveats must be admitted in our study. We report one of the largest series of narcoleptic children with complete subjective and objective tests. However, these retrospective data came from different reference centers. We used the same procedures except for different daytime sleepiness questionnaires and number of MSLT tests. Compared with the other three centers, EASS was used more frequently than PDSS in the pediatric center in Lyon (respectively 97.4% vs. 44.8% for EASS and 44.8% vs. 76.9% for PDSS). For practical reason, 4 tests on MSLT were performed more frequently in Lyon than in the other centers (94.8% vs. 14.1%). This technical difference induced surprising results. With 4 tests on MSLT, the mean latency was shorter than with 5 tests. We do not know the reason for this discrepancy. However, this must encourage the scientific community to evaluate the tests for the diagnosis of narcolepsy in children. Indeed, in their series of 51 narcoleptic children, Aran et al. [12] already noticed that 15% of the prepubertal children did not have a positive test on MSLT.

In the other hand, we do not report the data from a control population and only some of our children have CSF hypocretin-1 measurements. No Tanner evaluation was performed at the onset of the symptoms to evaluate the risk of precocious puberty in this cohort. Concerning the obesity co-factors, we recorded neither

the socio-economic levels nor the familial environment conditions.

In conclusion, obesity is frequent in children with narcolepsy, especially in young patients. It impacts on sleep efficiency and is associated with increased school absenteeism. This result suggests the interest of carefully monitoring, preventing and treating weight gain. Favoring exercise may help in this direction. To prevent these complications, we recommend a prompt diagnosis which implies good public information and medical education as well as a multidisciplinary and long-term follow-up of these children.

Acknowledgments

The study was financed in part by a Brazilian Grant "CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Level Education)" to Clara Inocente and a French Grant "PHRC AOM07-138" from the French Health Ministry (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) to Isabelle Arnulf. Patricia Franco and Isabelle Arnulf benefit from a grant "INTERFACE-INSERM-Hôpitaux" to finance their research.

Disclosure

This study has never been published elsewhere.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edn. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005; 83–92.
- Nevsimilova S, Buskova J, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med* 2009;10:967–972.
- Peyron C, Fanoio 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;6:991–997.
- Thamnickal TC, Moore BY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469–474.
- Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorosz S, et al. Blewated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010;120:713–719.
- van den Pol AN, Gao XR, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *J Neurosci* 1998;18:7962–7971.
- Rolls A, Schach Borg J, de Lecea L. Sleep and metabolism: Role of hypothalamic neuronal circuitry. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:817–828.
- Sakurai T, Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: Interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:451–462.
- Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000;355:1274–1275.
- Dahmen N, Tomm P, Mesiroghli L, Ghezzi-Ahmadi D, Engel A. Basal metabolic rate in narcoleptic patients. *Sleep* 2009;32:962–964.
- Kotagal S, Krahn L, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med* 2004;5:147–150.
- Aran A, Binen M, Lin L, Piazzi G, Nishino S, Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: A retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010;33:1457–1464.
- Penata-Adrados R, Garcia-Penas J, Ruiz-Falco L, et al. Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Med* 2011;12:24–27.
- Snow A, Gozal E, Malhotra A, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: Clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002;110:e74.
- 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;26:455–458.
- Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006;29:1025–1029.
- Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:995–998.
- van Beek Y, Hesse DJ, Hutemman R, Verhulst EE, van Leuven M. Age and gender differences in depression across adolescence: Real or 'bias'? *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53:973–985.
- Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6:221–236.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147–153.
- Simeoni MC, Anquier P, Antonietti S, Sapin C, San Marco JL. Validation of a French health-related quality of life instrument for adolescents: The VSP-A. *Qual Life Res* 2000;9:393–403.
- Gras D. Santé et qualité de vie des frères et sœurs d'enfants atteints de maladies chroniques. Thesis, Nantes, 2009;29–43. Available at: <http://www.idref.fr/140196226>. (Last accessed 13 October 2011).
- Iber C, Quan S, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*, 1st edn. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimilova S, Camard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17:517–520.
- Arnulf I, Lin L, Zhang J, et al. CSF versus serum leptin in narcolepsy: Is there an effect of hypocretin deficiency? *Sleep* 2006;29:1017–1024.
- Rolland-Gachera MF. Childhood obesity: Current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:325–331.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000;320:1–6.
- Haute Autorité de santé. Surpoids et Obésité de l'enfant et de l'adolescent (Actualisation des recommandations 2003), 2011; 6–7. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964941/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-des-recommandations-2003.

29. Kaplowitz JB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999;104:936–941.
30. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssières C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Factors associated with early menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *BMC Public Health* 2010;10:175.
31. Tanner J. *Growth at adolescence*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Publications, 1962.
32. McDonagh MS, Peterson K, Thakura S, Low A. *Drug Class Review: Pharmacologic Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Final Update*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84419/>, 2011.
33. Deheeger M, Bellisle F, Rolland-Cachera MF. The French longitudinal study of growth and nutrition: Data in adolescent males and females. *J Hum Nutr Diet* 2002;15:429–438.
34. Nevšimálová S, Jara C, Příhodová I, Kenčíková D, Šonka K, Škibová J. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be forecast? *Eur J Pediatr Neurol* 2011;15:320–325.
35. Dauvilliers Y, Bazin M, Oudizet B, Bea O, Beuret A, Billiard M. Severity of narcolepsy among French of different ethnic origins (south of France and Martinique). *Sleep* 2002;25:50–55.
36. Aran A, Lin L, Nevšimálová S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979–983.
37. Medical Products Agency. *A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report*. Available at <http://www.lakemedelverket.se/upload/myheter/> 2012;1–10.
38. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Iiväkoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS ONE* 2012;7:e33723.
39. Nevšimálová S, Písko J, Buskova J, et al. Narcolepsy: Clinical differences and association with other sleep disorders in different age groups. *J Neurol* 2013;260:767–775.
40. Andauer O, Moore H, Hong SG, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35:1247–55F.
41. Middelkoop HA, Lammers GJ, Van Hilten BJ, Ruwhof C, Pijl H, Kamphuisen RA. Circadian distribution of motor activity and immobility in narcolepsy: Assessment with continuous motor activity monitoring. *Psychophysiology* 1995;32:286–291.
42. Kok SW, Overeem S, Visscher TL, et al. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obes Rev* 2003;11:1147–1154.
43. Chabas D, Foulon C, Gonzalez J, et al. Eating disorder and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007;30:1267–1273.
44. Poli F, Piazzi G, Di Dalmazi G, et al. Body mass index-independent metabolic alterations in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2009;32:1491–1497.
45. Lammers GJ, Pijl H, Lestus J, Langius JA, Bunnik G, Meinders AE. Spontaneous food choice in narcolepsy. *Sleep* 1996;19:75–76.
46. Dauvilliers Y. Altered sleep-related blood pressure profile in hypocretin-deficient narcoleptic patients. *Sleep* 2012;35:453–454.
47. Daniels SR, Arnet DK, Eckel RH, et al. Overweight in children and adolescents: Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005;111:1999–2012.
48. Redline S, Tishler PV, Schlucher M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1527–1532.
49. Chay OM, Goh A, Abisheganaden J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in obese Singapore children. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:284–290.
50. Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, Kenny AS, Hauptman SA, Pearall SM. Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:124–129.
51. Ievers-Landis CE, Redline S. Pediatric sleep apnea: Implications of the epidemic of childhood overweight. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:436–441.
52. Kohler MJ, Thomaehlen S, Kennedy JD, et al. Differences in the association between obesity and obstructive sleep apnea among children and adolescents. *J Clin Sleep Med* 2009;5:506–511.
53. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003;289:1813–1819.
54. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102:616–620.
55. Daniels E, King MA, Smith IR, Shucerson JM. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001;10:75–81.
56. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:550–556.
57. Nitur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Muzindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: A long-term chart review. *Sleep Med* 2012;14:30–36.
58. Lecendreau M, Poli F, Oudizet B, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: A retrospective study. *Sleep* 2012;35:709–711.
59. Inocente C, Amalfi I, Basnaji H, et al. Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: An alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:55–60.

Supporting Information

The following supplementary material is available for this article:

Table S1. Effect of treatment. Comparison between patients treated and non-treated.

Table S2. In New patients, comparison between obese and non obese narcoleptic patients.

Table S3. Comparison between NC and NwC patients.

2. PROFILS DE LA PRISE DE POIDS EN DÉBUT DE MALADIE CHEZ LES ENFANTS NARCOLEPTIQUES

P. Franco, I. Arnulf, Y. Dauvilliers, M. Lecendreux, M. J. Challamel, J. S. Lin, C. Inocente. Rapid weight gain at disease onset in children with narcolepsy: a specific insight in pathophysiology? SLEEP, v.35, suppl.S, p.A269-A269, 2012. Manuscript en écriture SLEEP 2015

En 2004, une étude (3) a montré une différence de l'IMC entre les patients atteints de narcolepsie par rapport aux sujets témoins. Concernant la population adulte, l'obésité a été observée chez 30% des patients atteints de narcolepsie (4, 51). Récemment, une étude rétrospective a mis en évidence une puberté précoce et une prise de poids excessive et rapide (84% des enfants narcoleptiques ont pris ≥ 4 kg dans les 6 premiers mois), après le début de la maladie, chez 51 enfants atteints de narcolepsie.

Nous avons vérifié si nos patients présentent une prise de poids rapide ~~et un~~ (article en cours). Concernant notre étude préliminaire, nous avons comparé les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des patients en fonction de l'évolution de leurs poids après le début de la maladie. Les courbes de poids, taille, IMC de 38 jeunes patients suivis dans le Centre de Référence de Narcolepsie de Lyon ont été analysés. Ces analyses nous ont permis de phénotyper les patients et de les classer en trois groupes en fonction de leur courbe d'IMC à partir du début de la maladie : - patient avec une prise de poids rapide (groupe A), - sans prise de poids (groupe B) ou – avec une prise de poids lente précédant d'un an ou plus les premiers symptômes de la maladie (groupe C) (figure 15). La prise de poids a été définie par un changement du percentile dans la courbe (+1SD) au cours de l'année des premiers symptômes.

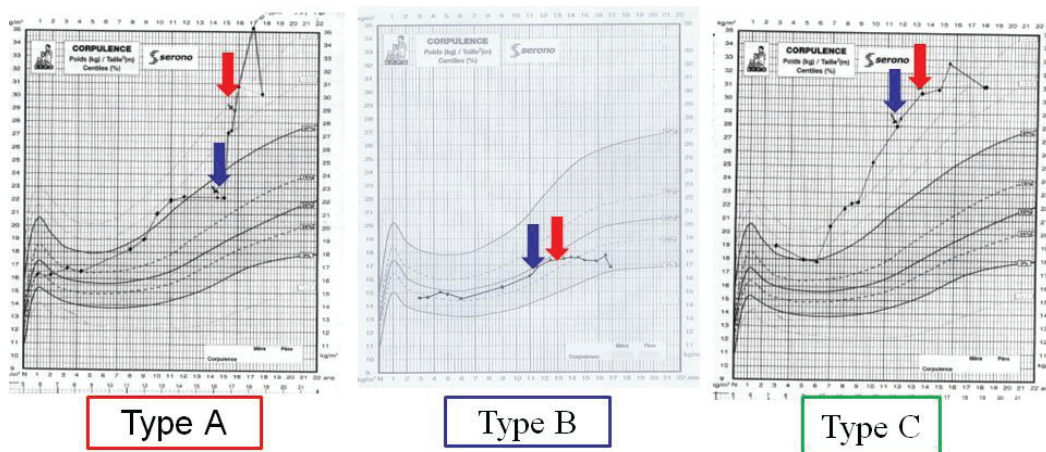


Figure 15 : Les trois phénotypes (type A, B et C) selon l'évolution de la courbe pédiatrique de l'IMC des enfants et adolescents atteints de narcolepsie. Type A : prise de poids rapide ; Type B : sans prise de poids ; et Type C : prise de poids lente précédé d'un an ou plus avant les premiers symptômes.

La plupart des enfants narcoleptiques présentent une prise de poids rapide (type A : 53%) contre 21% (type B : pas de prise de poids) ou 26.3% (type C (prise de poids lente)). L'ensemble des cas de narcolepsie post-vaccin H1N1 présentaient un profil phénotypique du groupe A. D'une manière générale, les enfants du groupe A étaient plus nombreux et plus jeunes et avaient plus de somnolence diurne excessive, de cataplexies et de positivité au HLA DQB1*0602 que ceux des autres groupes. Comparés aux enfants du groupe C, les enfants du groupe A ont une moindre efficacité de leur sommeil, plus de plaintes d'insomnie, un index d'apnée hypopnée obstructif plus élevé et plus d'endormissements en SP aux TILE. Nous avançons l'hypothèse d'un processus auto-immun rapide pour expliquer cette prise de poids rapide.

Le phénotypage des patients peut contribuer à l'étude et à la compréhension des mécanismes physiopathologiques liés à cette maladie. Un suivi de la croissance staturo-pondérale est recommandé pour ces patients. Nous proposons une prise en charge adaptée pour l'obésité et les problèmes psychologiques et académiques.

RAPID WEIGHT GAIN AT DISEASE ONSET IN CHILDREN WITH NARCOLEPSY: A SPECIFIC INSIGHT IN PATHOPHYSIOLOGY?

P. Franco^{1,2}, I. Arnulf^{2,3}, Y. Dauvilliers^{2,4}, M. Lecendreux^{2,5}, M. J. Challamel^{1,2}, J. S. Lin¹, C. Inocente^{1,2}.

¹Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant & Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, INSERM-U1028, CNRS UMR5292, University Lyon1 ; ²National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR narcolepsie-hypersomnie), France

; ³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, CNRS UMR7225 & Inserm, U975 ; ⁴Inserm U888, service de neurologie B, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier ; ⁵Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, hôpital Robert Debré, Paris.

Introduction : Some authors have reported a rapid weight gain at the onset of the disease in narcoleptic children. The purpose of our study was to compare the clinical and electrophysiological characteristics of narcoleptic children with and without rapid weight gain.

Methods : The data of 38 children (22 boys) followed in the Reference Center of Lyon were collected. All these children received the diagnosis of idiopathic narcolepsy after a complete clinical and electrophysiological evaluation. Rapid weight gain was defined by a change in weight percentile curve (+1SD) within the year of the first symptoms of the disease. Patients were separated into children with rapid weight gain (type A) from those without any weight gain (type B) or with slow weight gain started more than one year before the clinical onset of the disease (type C). These data referred to new and non-treated children. Mann Withney rank and Fisher's tests were used for statistical analysis.

Results : Type A was more frequent (52.6%) than type B (21%) or type C (26.3%). The children with type A were younger (10.1 ± 3.8) than those with type B (13.1 ± 2.1 years) ($p=.028$) or type C (12.5 ± 3.6). There was no obese in the type B. Although the % of obesity was not significantly different between type A (70%) and type C (100%), children with type A had lower sleep efficiency ($p=.009$), higher insomnia severity index ($p=.004$) and apnea-hypopnea index ($p=.01$), more WASO ($p=.022$), REM sleep ($p=.024$) during night and SOREM during MSLT ($p=.027$) than type C. The adapted Epworth score, the frequency of narcolepsy with cataplexy, of HLA-DQB1*0602 positive tended also to be higher in the type A. All the cases after H1N1 vaccine ($n=3$) have been found in this group.

Conclusion: Narcoleptic children with weight gain at disease onset present specific characteristics that could be related to a rapid autoimmune process.

Chapitre 2

Aspects Cliniques :

Les sentiments dépressifs

LES SYMPTÔMES DÉPRESSIFS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE NARCOLEPSIE

C. O. Inocente, M. P. Gustin, S. Lavault, A. Guignard-Perret, A. Raoux, N. Christol, D. Gerard, Y. Dauvilliers, R. Reimão, F. Bat-Pitault, J. S. Lin, I. Arnulf, M. Lecendreux, P. Franco. Depressive feelings in children with narcolepsy. Sleep Med. 2014;15:309-14.

Les cellules à hypocrétine/orexine situées dans l'hypothalamus latéral constituent un puissant système d'éveil. Leur déficit serait la cause de la narcolepsie-cataplexie. Toutefois, l'hypocrétine, présente une diffusion complexe et participe aux différentes fonctions physiologiques, telles que le cycle veille-sommeil, le tonus musculaire et la locomotion, les fonctions cognitives, la thermorégulation, le métabolisme et les fonctions psychologiques, comme la régulation du stress, la motivation et la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Son dysfonctionnement peut également favoriser les troubles de l'humeur chez les patients. Certaines études ont montré la présence de symptômes dépressifs chez les patients atteints de narcolepsie, y compris l'enfant et l'adolescent.

Nous avons évalué l'impact de plusieurs facteurs, comme l'âge du début de la maladie, le délai du diagnostic et autres, sur l'humeur (CDI, échelle de dépression) des enfants et adolescents atteints de narcolepsie suivis dans les Centres Nationaux de Référence de Narcolepsie. Parmi 88 enfants et adolescents atteints de narcolepsie, 25% des patients avaient des sentiments dépressifs, principalement les filles âgées de plus de 10 ans. Ces sentiments dépressifs se retrouvent aussi bien chez les patients traités que non traités. Les sentiments dépressifs ont été associés à la fatigue, l'hyperactivité, l'insomnie et la somnolence diurne excessive. Dans le modèle multivarié, il reste essentiellement la fatigue en lien avec les sentiments dépressifs. Nos résultats soutiennent l'idée selon laquelle les enfants atteints de narcolepsie ont des risques accrus de difficultés psychologiques. Nous recommandons un diagnostic précoce, afin que le patient puisse bénéficier d'une prise en charge adaptée. En effet, les enfants narcoleptiques atteints de symptômes dépressifs ont un délai plus long de diagnostic. En outre, nous proposons une évaluation psychologique de ces patients afin qu'une prise en charge adaptée soit mise en œuvre.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Depressive feelings in children with narcolepsy

Clara Odilia Inocente^a, Marie-Paule Gustin^{b,c}, Sophie Lavault^{d,e}, Anne Guignard-Perret^{a,d,f}, Aude Raoux^{a,d,f}, Noemie Christol^{a,d,f}, Daniel Gerard^g, Yves Dauvilliers^{d,h}, Rubens Reimãoⁱ, Flora Bat-Pitault^j, Jian-Sheng Lin^a, Isabelle Arnulf^{d,e}, Michel Lecendreux^{d,k}, Patricia Franco^{a,d,f,*}

^a Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, INSERM-U1028, University Lyon 1, Lyon, France

^b Université de Lyon, Université Lyon 1, Department of Public Health, Institute of Pharmacy (ISPB), EA4173, F-69373 Lyon, France

^c Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, 162 Avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03, France

^d National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic Hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR Narcolepsie-Hypersomnie), France

^e AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil, Paris, France

^f Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, University Lyon 1, Lyon, France

^g Service de Psychiatrie Infantile, U502, Hôpital Neurologique, University Lyon 1, Lyon, France

^h Inserm U1061, Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, France

ⁱ Sleep Medicine Advanced Research Group, Division of Clinical Neurology, Clinical Hospital, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo SP, Brazil

^j Child and Adolescent Psychopathology Unit, Salvador Hospital, Public Assistance-Marseille Hospitals, University Aix-Marseille II, Marseille, France

^k Centre Pédiatrique des Pathologies du Sommeil, Hôpital Robert Debré, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 April 2013

Received in revised form 28 July 2013

Accepted 4 August 2013

Available online xxxxx

Keywords:

Child

Depression

Fatigue

Narcolepsy

Sleep

Adolescent

ABSTRACT

Objectives: We aimed to evaluate depressive feelings and their correlations in children and adolescents with narcolepsy collected in national reference centers for narcolepsy.

Methods: We compared clinical and sleep characteristics of patients with and without depressive symptoms evaluated on the Children's Depression Inventory (CDI).

Results: Our study sample included 88 children (44 boys; 44 de novo patients) with a mean age of 11.9 ± 3.1 years at diagnosis (37.5% were aged ≤ 10 years). Obesity was found in 59% of the sample and cataplexy was present in 80.7%. The DQB1*0602 allele was positive in 93.5% of our sample. There were 25% of children who had clinically depressive feelings (CDI > 16), especially girls older than the age of 10 years. Bivariate associations indicated that depressive feelings were associated with fatigue (48%), hyperactivity (31%), insomnia (16%), and excessive daytime sleepiness (EDS) (14–24%). In the multivariate model adjusted for gender and age, only fatigue explained the variability of the depression score.

Conclusion: In our large cohort, high levels of depressive symptoms essentially expressed by fatigue affected 25% of children with narcolepsy. The girls older than 10 years of age were especially vulnerable. The similar prevalence of depressive feelings in treated vs never-treated patients suggests a specific need for diagnosing and managing this symptom in young patients with narcolepsy.

© 2014 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Narcolepsy with cataplexy (NC) is a rare and disabling sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness (EDS) and abnormal rapid eye movement (REM) sleep phenomena, including cataplexy, sleep paralysis, hypnagogic hallucinations, and sleep-onset REM periods (SOREMPs) [1]. Approximately half of such patients have symptoms of onset prior to the age of 18 years [2,3]. Narcolepsy is classified into NC and narcolepsy without cataplexy (NwC) [1]. NC is caused by a deficiency of hypocretin (orexin)-1

peptides released from the dorsolateral hypothalamic neurons, [4,5] most likely through autoimmune destruction of hypocretin cells [6,7]. The role of hypocretin is not restricted to arousal reinforcing or feeding behavior [8–10]; hypocretin modulates stress reactions through stimulation of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis [11] and motivated behavior. As a consequence, hypocretin deficiency in NC also may promote mood disorders. Dahl et al. [12] reported the clear overlap between psychiatric and narcoleptic symptoms in addition to the difficulty of separating these problems into independent clinical entities. Previous studies on the co-occurrence of NC and major depressive disorder (MDD) have not clearly resolved the relationship between the two entities [13,14]. It is tempting to speculate about a common underlying biochemical defect to account for both problems, but this speculation has not been proven. The psychosocial impact of narcolepsy

* Corresponding author. Address: Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, 59, boulevard Pinel, 69500 Lyon, France. Tel.: +33 427 856 052; fax: +33 427 869 230.

E-mail address: Patricia.Franco@chu-lyon.fr (P. Franco).

and the difficulty to cope with sleepiness and obesity also may expose patients to an increased risk for exogenous depression. Indeed narcolepsy interferes with several aspects of life, with negative social, academic, and professional repercussions. School difficulties were found in 66–100% of the children in previous samples, with considerable improvement in academic performance [15,16] but not in social problems with appropriate treatment [17]. Because EDS is the major symptom of narcolepsy, it undoubtedly has a severe impact on psychologic health [18].

In children, daytime sleepiness is sometimes replaced with hyperactivity. The presence of cataplexy also may worsen the psychosocial consequences. However, the respective burden of cataplexy and EDS is not clearly known. Indeed children with narcolepsy and those with EDS alone have shown similarly higher rates of depressive feelings and behavioral and educational problems compared with controls [19]. Several factors could influence the psychologic health of these children, including age at onset [3], diagnosis delay, disease duration, EDS severity, hyperactivity symptoms, cataplexy [15], insomnia, obesity, concomitant sleep apnea, and presence of treatment. We evaluated the respective impact of these factors on psychologic health measured in depressive feelings evaluated by the Children's Depression Inventory (CDI) in a series of children with narcolepsy followed up in national reference centers.

2. Methods

All children presenting with idiopathic narcolepsy with or without cataplexy (aged <18 years) seen in the 4 national reference centers for narcolepsy from 2008 to 2011 were included in a large study of the clinical and polysomnographic (PSG) aspects of narcolepsy (NARCOBANK). The characteristics of these children and of the study methods have previously been described [20]. All the parents signed the written informed consent and the children gave their assent. The study was approved by the local ethics committees (PHRC AOM07-138). The 27-item CDI, which is used to assess symptoms of MDD, was completed by 88 patients [21]. The depression score ranges from 0 (no depressive feeling) to 54 (high depressive feelings). Depression was categorized by the presence and severity of symptoms, with a CDI score of 16 or higher. Although this scale has been widely used in research on sleep and depression, it should be noted that the CDI score reflects depressive feelings rather than providing a clear clinical diagnosis of MDD for each age and sex according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition.

Besides the items on the CDI scale, these patients completed different standardized questionnaires. Daytime sleepiness was evaluated in 60 children with the Adapted Epworth Sleepiness Scale (AESS), in which the item falling asleep while in a car stopped in the traffic was replaced with falling asleep at school [22]; and in 69 children with the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) [23], while 43 patients completed both sleepiness questionnaires. The pathologic scores were >10 and >16 in these 2 questionnaires, respectively.

The severity of cataplexy was evaluated in 71 patients by the Cataplexy Severity Rating Score [24]. Eighty-six patients completed the Insomnia Severity Index, which contains 7 questions scored from 0 to 4, with a maximum score of 28; abnormal scores were those higher than 10 [25]. Symptoms associated with hyperactivity and attention deficit [26] were scored by 81 parents using the Conners Parents Rating Scale-Revised (CPRS-R) (48 items) with 6 subscores, including conduct, learning, psychosomatic symptoms, impulsivity, anxiety, and hyperactivity. Moderate to severe symptoms were defined with a cutoff score above 65 and severe symptoms with a cutoff score above 75. Fatigue was scored with the

Chalder fatigue scale [27] in 86 patients scored from 0 to 14, with abnormal cutoff scores above 10. Parents also answered questions about their children's school difficulties, grade repetition, or absenteeism. A status of yes or no was used to categorize these responses.

2.1. Diagnostic procedure

The sleep and wake monitoring procedure included (1) a complete clinical examination; (2) a sleep log of 15 days preceding the sleep laboratory evaluation; (3) a PSG with respiratory monitoring from 8:00 pm to 7:00 am ($n = 84$); and (4) four ($n = 37$) or 5 ($n = 43$) standard multiple sleep latency tests (MSLT) after PSG at 9:00 am, 11:00 am, 1:00 pm, 3:00 pm, and 5:00 pm, which were terminated after 20 min if no sleep occurred and after 15 min if sleep occurred. PSG recordings included an electroencephalogram (Fp1-A2, C3-A2, O1-A2); two electrooculograms; Levator menti surface electromyography; nasal pressure trough cannulae; and respiratory efforts using thoracic and abdominal belts, position, electrocardiogram, transcutaneous oximetry, and end tidal carbon dioxide values ($n = 26$) during the night. Sleep stages, arousals, and respiratory events were visually scored according to standard pediatric criteria [28]. Mean sleep latency and number of sleep-onset REM sleep periods (SOREMPs) were calculated on MSLT.

2.2. Criteria for idiopathic narcolepsy

All of the patients met the criteria for idiopathic narcolepsy, including [1] complaints of excessive daytime sleepiness for at least 3 months, presence of symptoms unexplained by other medical or psychiatric disorders, absence of secondary narcolepsy, presence of clear-cut cataplexy, or mean sleep latency during MSLT for less than 8 min and 2 or more SOREMPs. Genotyping for the HLA-DR-DQB1*0602 allele was performed in most patients ($n = 77$). Brain magnetic resonance imaging scans also were performed in several patients to rule out symptomatic narcolepsy ($n = 53$) [29]. Hypocretin 1 (orexin A) was determined in 16 patients from cerebrospinal fluid (CSF) samples.

2.3. Anthropometric measurements

Height and weight were obtained in each child and the body mass index (BMI) (kg/m^2) was calculated. BMI z scores were computed by measures of weight adjusted by height, sex, and age relative to a smoothed reference distribution [30]. Obesity was defined by a BMI greater than the 97th percentile for age and sex. Age at menarche was known in 29 girls. We did not have the information about the secondary sexual characteristics at the onset of symptoms to establish the presence of precocious puberty. Defined using the fifth percentile of the distribution in *French Health Behavior in School Age Children*, early menarche was between the ages of 9–11 years [31]. Tanner staging was performed on study inclusion.

2.4. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as the median and range. Pairwise comparisons between patients with and without depressive feelings were performed using Wilcoxon signed rank tests for quantitative variables because of the nonnormality of the data assessed by the Shapiro–Wilk test. Fisher exact test was used for between-group comparisons of dichotomous variables and the χ^2 test for polychromatic variables. No imputation of missing data was performed. Bivariate associations were used to analyze the association between depression score and the continuous independent variables. Because of the missing data, we had a different

number of subjects for each couple of variables. Therefore, we computed the linear correlation coefficients and the adjusted coefficient of determination just after computing the normal score for 2 variables for each couple. Normal scores were obtained for each variable by taking the normal percentile of the rank of each value for a given couple. The coefficient of determination was then interpreted as the percentage of variability of the dependent variable explained by the independent variable. Multivariate linear models were adjusted for gender and age (≤ 10 years vs > 10 years) according to the categorized depression score. Each continuous significant independent variable was then entered into the multivariate linear model. The significance level was set at 5%. Statistical calculations were performed using R language, version 2.15.2 (<http://cran.r-project.org/>).

3. Results

3.1. Demographic and clinical symptoms

Our sample consisted of 88 children (44 boys) with a median age of 12 years (range, 5–17.5 years) at time of the study. The children were followed up in the Robert Debré Children's Hospital in Paris ($n = 50$), the Mother-Children's Hospital in Lyon ($n = 27$), the Gui-de-Chauliac Adult's Hospital in Montpellier ($n = 7$), and the Pitié-Salpêtrière Adult's Hospital in Paris ($n = 4$). The demographic and anthropometric characteristics of the population are shown in Table 1. Respectively, 37.5% and 48.8% of children were ages 10 years or younger on diagnosis and at disease onset. Obesity was found in 59% of the sample. The children old or younger than 10 years tended to be more frequently obese (72.7% vs 50.9%, $P = NS$). Cataplexy was present in 80.7% and the DQB1*0602 allele was positive in 93.5% of children. The median CSF hypocretin-1 level was 5 pg/mL (reference range, 0–174 pg/mL) ($n = 16$). Fifteen patients with NC had low CSF hct-1 levels, one patient with normal CSF hct-1 level suffered from NwC. Twenty five per cent of the patients had high levels of depressive symptoms on the CDI (score ≥ 16). There were more girls with abnormal CDI than boys ($P = .04$). Depressive patients were older at diagnosis than nondepressive children ($P = .04$). The period between disease onset and diagnosis tended to be longer in patients with abnormal CDI scores ($P = .051$). Hypnagogic hallucinations ($P = .002$) and sleep paralysis

($P < .001$) more frequently were found in depressive than nondepressive patients. Compared with the nondepressive group, the PDSS score was higher ($P = .007$) and the AESS tended to be higher ($P = .054$) in the depressed patients. No differences were found for the presence of cataplexy between patients with or without abnormal CDI. Only one patient with abnormal CDI had a CSF hypocretin-1 measure (1 pg/mL).

3.2. Sleep and alertness monitoring

The characteristics of nighttime sleep ($n = 84$) and MSLT ($n = 80$) of the children are shown in the Supplementary Table A. No difference was found for patients with or without an abnormal CDI.

3.3. Treatment

Forty-four patients were de novo never-treated patients, 4 had stopped their treatment, and 40 had already been treated for a median of 15 months since the time of inclusion in the study. Patients received modafinil ($n = 43$) and methylphenidate ($n = 12$) as stimulants, while mazindol ($n = 3$) rarely was used. These treatments were combined in 11 patients. Venlafaxine ($n = 9$; 37.5–75 mg/d) usually was used for cataplexy. However, sodium oxybate ($n = 2$) and mazindol ($n = 3$) had both decreased EDS and the frequency of cataplectic attacks. Compared to new patients, treated patients had lower AESS scores ($P = .037$) but not significantly lower PSS scores. Eleven (50%) patients with abnormal CDI scores were treated vs 29 (43.9%) with normal CDI scores ($P = .62$). Four patients with abnormal CDI received venlafaxine (36.3%) vs 5 (17.2%) patients with normal CDI scores ($P = .34$).

3.4. Mood, fatigue, hyperactivity, and school problems

Mood, hyperactivity, and fatigue scores, in addition to school problems are shown in Table 2. Depressive children had higher fatigue, hyperactivity, and insomnia scores, but they did not have more frequent school difficulties than nondepressive children. Fatigue scores were positively correlated with PDSS ($r = 0.53$; $P < .001$), AESS scores ($r = 0.56$; $P < .001$), hyperactivity scores ($r = 0.54$; $P < .001$), insomnia scores ($r = 0.48$; $P < .001$), and BMI z scores ($r = 0.23$; $P = .023$). However, no correlation was found

Table 1
Demographic, anthropometric, and clinical characteristics of narcoleptic children with and without abnormal Children's Depression Inventory scores.

	Total	CDI+	CDI–	P value
n (%)	88	22 (25)	66 (75)	
Girls, n (%)	44 (50)	15 (68.2)	29 (43.9)	.048
Age at disease onset, y	9 (3–16.5)	10 (5–15)	9 (3–16.5)	.34
Age on diagnosis, y	12 (5–17)	14 (7–17)	11.5 (5–17)	.027
Age on diagnosis ≤ 10 y	33 (37.5)	5 (22.7)	28 (42.4)	.16
Diagnosis delay, mo	12 (4–108)	25.5 (5–108)	12 (4–96)	.051
Obese ($P > .97$), n (%)	52 (59)	14 (63.6)	38 (57.6)	.61
BMI z score	2.3 (–2.3 to 10.8)	2.5 (–0.2 to 7.8)	2.2 (–2.3 to 10.8)	.58
AESS (0–24)	16 (4–23)	18 (6–23)	15.5 (4–22)	.054
PDSS (0–32)	16 (0–27)	22 (7–27)	15 (0–27)	.007
Cataplexy, n (%)	71 (80.7)	20 (90.8)	51 (77.3)	.16
Age of cataplexy onset, y	11 (4–17)	12.2 (9–15)	11 (4–17)	.09
Hypnagogic hallucinations, n (%)	37 (42)	16 (72.7)	21 (31.8)	.002
Age at hallucinations onset, y	11 (5–16)	13 (6–16)	9.5 (5–14)	.004
Sleep paralysis, n (%)	25 (28.4)	14 (63.4)	11 (16.7)	<.001
Age at sleep paralysis onset, y	11 (6–16)	14 (6–16)	10 (7–14)	.09
Dyssomnia, n (%)	16 (18.2)	3 (13.6)	13 (19.7)	.52
HLA DQB1*0602 ($n = 77$), n (%)	72 (93.5)	17/19 (89.5)	55/58 (94.8)	.52

Abbreviations: CDI+, children with a score of ≥ 16 on the Children's Depression Inventory; CDI–, children without abnormal scores on the Children's Depression Inventory; n, number; y, years; mo, months; BMI, body mass index; AESS, Adapted Epworth Sleepiness Scale; PDSS, Pediatric Daytime Sleepiness Scale. Data are expressed in median values and ranges. To compare CDI+ with CDI– patients, significant levels were given (P).

Please cite this article in press as: Inocente CO et al. Depressive feelings in children with narcolepsy. Sleep Med (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.798>

Table 2
Mood, fatigue, hyperactivity, and school problems in narcoleptic children with and without abnormal Children's Depression Inventory scores.

	Total	CDI+	CDI–	P
CDI	12 (1–33)	20.5 (16–33)	9 (1–15)	<.001
Fatigue scale	8 (1–14)	12 (8–14)	6 (1–14)	<.001
Score >10, n (%)	23/86 (26.7)	15/22 (68.2)	8/64 (12.5)	<.001
Insomnia Severity Index	12 (1–22)	15 (1–21)	11 (2–22)	.001
Score >10, n (%)	58/86 (67.4)	19/22 (86.4)	36/64 (54.5)	.01
CPRS				
Conduct	49 (38–111)	56 (44–111)	48 (38–76)	<.001
Learning	58 (38–107)	69.5 (46–107)	52 (38–87)	<.001
Psychosomatic symptoms	55 (42–122)	82 (44–122)	52 (42–122)	<.001
Impulsivity	48 (35–94)	54.5 (36–94)	47 (35–72)	.007
Anxiety	52 (40–105)	55 (40–105)	50 (40–75)	.05
Hyperactivity	52 (35–120)	64 (46–120)	49 (35–74)	<.001
Score >75	5/81 (6%)	5/20 (25%)	0/61 (0%)	.01
Score >65	18/81 (22.2)	9/20 (45%)	9/61 (14.7%)	<.001
Grade repetition	24/86 (27.9%)	8/22 (36.4)	16/66 (24.2)	.36
School difficulties	37/88 (43.5%)	12/22 (54.5)	25/65 (37.8)	.18
Absenteeism	30/88 (35.3%)	10/22 (45.4)	20/65 (30.3)	.21

Abbreviations: CDI+, children with a score of ≥ 16 on the Children's Depression Inventory; CDI–, children without abnormal scores on the Children's Depression Inventory; n, number; CPRS-R, Conners Parents Rating Scale-Revised.

Data are expressed in median values and ranges.

To compare CDI+ with CDI– patients, significant levels were given (P).

between fatigue and age, gender, presence of cataplexy, and treatment. The older children more frequently repeated a year in school than the younger children (36.4% vs 12.1%) ($P = .026$).

3.5. CDI responders vs CDI nonresponders

From the entire database (NARCOBANK) [20], 88 out of 117 patients completed the CDI questionnaires. No differences were found for clinical and PSG characteristics between CDI responders and the nonresponders, except that diagnosis time was shorter in the responders than in the nonresponders ($P = .01$).

3.6. Association between CDI and other variables

For continuous measures, depressive score were positively correlated with fatigue ($R^2 = 0.48$ [$n = 86$]; $P < .001$), hyperactivity ($R^2 = 31%$ [$n = 81$]; $P < .001$), insomnia ($R^2 = 16%$ [$n = 86$]), and excessive daytime sleepiness (14% by AESS, $P < .01$ [$n = 60$] and 24% by PDSS, $P < .001$ [$n = 69$], respectively). From CPRS-R data, hyperactivity was the most adequate correlated factor with depressive feelings ($R^2 = 31%$ hyperactivity, $R^2 = 28%$ conduct problems, $R^2 = 27%$ learning, $R^2 = 17%$ psychosomatic symptoms, $R^2 = 14%$ impulsivity, and $R^2 = 9%$ anxiety, respectively). For discrete data, girls were more at risk for depression than boys (odds ratio, 4 [95% confidence interval, 1.2–15.9]; $P = .02$). When considering age the depression scores were significantly higher in girls than in boys, only in the children older than the age of 10 years ($P = .02$) (Fig. 1). There were no significant differences in depression scores between children older or younger than the age of 10 years for either gender. Once fatigue was entered into the linear model adjusted for gender and age, no other continuous independent variable could significantly increase the likelihood of the model.

The retained model with gender, age, and fatigue as independent variables explained 47% (adjusted $R^2 = 0.47$) of the variability of the depression scores ($n = 56$). In this model, the mean depression score increased by 1.3 when the fatigue score increased by 1. The mean difference in depression score between girls and boys was 2.3 when controlling for age and fatigue. Obesity, age at diagnosis, diagnosis time, disease duration, presence of cataplexy or treatment, HLA genotype, sleep efficiency, apnea-hypopnea index scores, arousal index scores, and objective measures of EDS on

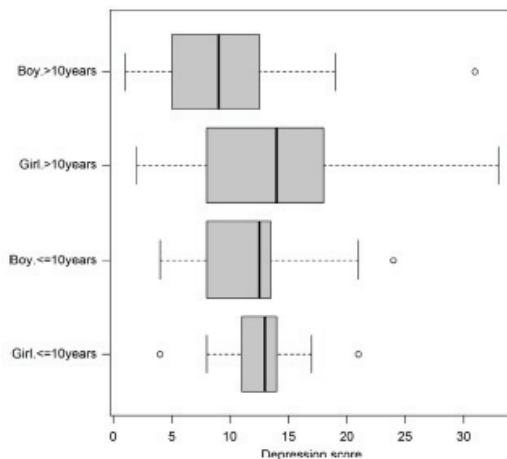


Fig. 1. Comparison of depression using the Children's Depression Inventory (CDI) score between girls and boys ages 10 years and older. Vertical lines in the box indicate the median CDI score.

MSLT were not associated to the depressive feelings. In particular, we found the same results when NC patients with and without abnormal CDI scores were compared (Supplementary Tables B–D).

4. Discussion

In our large cohort of children with narcolepsy, high levels of depressive symptoms affected 25% of the children, especially the girls older than 10 years of age. Our study supports the results of previous studies on narcoleptic children [15–17]. Children with narcolepsy were at higher risk for psychosocial difficulties. Behavioral problems, emotional problems with depression, and social difficulties were reported in 33%, 44%, and 66%, respectively, of children with narcolepsy in a different series [15–17]. In adult patients, the frequency of depressive symptoms ranged from 15% to 56.9% and had a large impact on the quality of life in the patients [18,32,33].

Please cite this article in press as: Inocente CO et al. Depressive feelings in children with narcolepsy. Sleep Med (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.798>

The nature of this association remains controversial, intrinsic to the pathophysiology of narcolepsy according to some authors [11,14,18] or in response to the disease by others [19]. Indeed the higher depressive symptoms reported in narcoleptic patients may support the hypothesis of an endogenous concept of depression. This concept was previously suggested based on reduced nighttime REM sleep latency, increased REM sleep pressure, and sleep fragmentation in narcolepsy and MDD [14]. Accordingly, hypocretin deficiency could trigger mood disturbances and psychologic alterations [11,34]. In favor of this hypothesis, REM sleep manifestations at the time of the study such as the frequency of sleep paralysis (SP) and hypnagogic hallucinations (HH) were significantly higher in children with abnormal CDI scores. The high prevalence of SP and HH was already observed in a large community sample in relation to depressive symptoms [35]. Anxiety, insomnia, and sleepiness could partially mediate this relation. However, no differences were found in sleep parameters between participants with or without depressive feelings as in our study. It is possible that the depressive symptoms were mild and did not influence sleep structure. Another hypothesis was that depressed patients might have had cognitive biases favoring negative self-related information or interpretations of ambiguous situations [36,37]. It is possible that PS and HH defined as strange and frightening situations might often have been remembered in these patients. Desynchronization between homeostatic and circadian processes also has been proposed as a mechanism to explain sleep symptoms such as insomnia associated or not associated with EDS in depressed patients [38]. Although NC patients appear to have an intact homeostatic sleep regulation [39], we do not know if depressed narcoleptic patients could have an alteration of their homeostatic process. Moreover, REM sleep latency and percentage, non-REM sleep%, arousal index, and frequency of cataplexy did not differ in children with depressive vs nondepressive feelings in our study. There was a similar prevalence of depressive feelings in NC vs NwC patients who should have normal CSF hypocretin levels in most cases, suggesting that deficient hypocretin transmission could not cause the depressive mood. However, we only observed a few NwC patients in our study to be conclusive. On the other hand, nocturnal sleep disruption occurs in approximately 50% of narcoleptic patients [1] and also can promote depression.

A second hypothesis is that most psychopathologic disturbances are nonspecific consequences of a severe chronic illness. The symptoms of narcolepsy are likely to cause fear and embarrassment for home life, social activities, and academic performance in many patients. In our study, risk factors for depression such as female gender and adolescence were found [40]. No effect was found for variables, including the presence of cataplexy [15], HLA genotype, obesity, or sleep apnea.

Our study emphasizes the association between depressive feelings and subjective but not objective sleepiness (AESS, PDSS), fatigue, insomnia, and subscores of the CPRS-R scale (e.g., learning, psychosomatic behavior, impulsivity, hyperactivity). Depressed patients frequently score high on many subjective scales for evaluation of symptoms. EDS and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) interacted in depressive mood. Indeed hyperactivity and behavioral problems could be the first sign of depression, especially in boys, though adolescent girls tend to have more low self-esteem and depressive moods [41]. Even if the treated patients had significantly lower subjective sleepiness measurements than the never-treated patients, no differences were found for ADHD and CDI scores between the treated and the never-treated patients. Depressive narcoleptic children may respond poorly to psychostimulant treatment, and therefore are in need of specific psychologic management. As in adults, the anticataplectic drugs were not effective in treating depressive symptoms at doses prescribed for

cataplexy management [18]. In the multivariate model adjusted for gender and age, only fatigue explained depression score variability.

Recently, Droogleever Fortuyn et al. [42] emphasized the importance of fatigue symptoms, independently of EDS in narcoleptic patients in relation to severe functional impairment. However, it most likely is difficult for a child to tell the difference between sleepiness and fatigue. Due to a misinterpretation of their perceptions [36,37], depressed patients also could present subjective complaints of tiredness or fatigue instead of more specific symptoms of sleepiness [38]. On the other hand, fatigue was correlated with excessive daytime sleepiness, hyperactivity, insomnia, and BMI z scores.

We must acknowledge several limitations in our study. First, our study was composed of cross-sectional data. It was difficult to prove the long-term relationship between narcoleptic symptoms and the development of depressive feelings. Second, we did not report the data from a control population. The cutoff age to compare younger to older patients was arbitrarily chosen at 10 years. The data concerning the socioeconomic level and time occurrence of HH and SP (sleep onset, offset, or both) were not collected. There were few NwC patients in our study, which could explain the lack of significant differences between NC and NwC patients. In our retrospective study from 2008 to 2011, depressive feelings were considered as symptoms associated with narcolepsy. Before and after the diagnosis of narcolepsy, no psychiatrist had evaluated the depressive status or other psychiatric traits such as ADHD. Indeed all the patients with ADHD symptoms were in the group of abnormal CDI scores. Following this work, we decided to send these children to psychiatrists for evaluation and treatment. The Chalder Fatigue Scale only had one item concerning sleepiness. We did not have the results from the different items to separate the physical from the psychologic origin of fatigue. Moreover, association with antistreptolysin O titers could be interesting to explore in future research [43]. However, in the small group of patients who received the H1N1 vaccination, only 2 out of 11 had an abnormal CDI scores. Finally, it is not based on an epidemiologic survey of patients with narcolepsy. On the contrary, it included patients consecutively seen in highly specialized units. Because patients were not included in different levels of care, a bias could be possible in regard to more severely affected patients. Unfortunately, our study design did not allow us to clearly distinguish different severity states of the disease.

5. Conclusion

Our findings support the belief that children with narcolepsy are at particularly high risk for a range of psychosocial difficulties. We recommend prompt diagnosis, which implies adequate public information and medical education. Indeed the patients with abnormal CDI scores tended to have longer periods between disease onset and diagnosis. Moreover, we suggest a more thorough assessment of psychologic health in this population and more aggressive treatment of depression through psychologic management and antidepressive drug therapy at adapted doses. Recognition of fatigue by the physician also could be valuable for the management of these patients. However, more studies are required to improve the accuracy of the questionnaires for the clinical evaluation of these children.

Conflict of interest

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.798>.

Acknowledgments

This study is not an industry-sponsored study. The study was financed in part by a Brazilian Grant "CAPES to Clara Inocente and a French Grant "PHRC AOM07-138" from the French Health Ministry to Isabelle Amulf, Patricia Franco and Isabelle Arnulf benefit from a grant "INTERFACE-INSERM-Hôpitaux" to finance their research.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.798>.

References

- [1] American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- [2] Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res* 2005;59:399–405.
- [3] Nevssimalova S, Buskova J, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med* 2009;10:967–72.
- [4] Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Chamay Y, 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.
- [5] Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469–74.
- [6] Aran A, Lin L, Nevssimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated antistreptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979–83.
- [7] Cvetkovic-Lopes V, Bayer I, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010;120:713–9.
- [8] van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *J Neurosci* 1998;18:7962–71.
- [9] Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10911–6.
- [10] Mieda M, Sakurai T. Integrative physiology of orexins and orexin receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8:281–95.
- [11] Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2003;54:96–104.
- [12] Dahl RE, Holttun J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:834–41.
- [13] Roth B, Nevssimalova S. Narcolepsy, hypersomnia and depression [In Czech]. *Cesk Neurol Neurochir* 1975;38:307–13.
- [14] Mosko S, Zetin M, Glen S, Garber D, DeAntonio M, Sassin J, et al. Self-reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorders patients. *J Clin Psychol* 1989;45:51–60.
- [15] Nevssimalova S, Jara C, Prhodova I, Kemlink D, Sonka K, Skibova J, et al. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:320–5.
- [16] Pereira-Adriados R, Garcia-Penas J, Ruiz-Falco L, Gutierrez-Solana I, Lopez-Esteban P, Vicario JL, et al. Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep Med* 2011;12:24–7.
- [17] Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, Mignot E, et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010;33:1457–64.
- [18] Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, Druot X, Weil JS, Viot-Blanc V, et al. Psychological health in central hypersomnia: the French Hamony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:636–41.
- [19] 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.
- [20] Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimao R, Gustin MP, et al. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neuosci Ther* 2013;19:521–8.
- [21] Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:995–8.
- [22] Snow A, Gozal E, Malhotra A, Tiosano D, Perlman R, Vega C, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002;110:e74.
- [23] Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, Pietro B, et al. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 2003;26:455–8.
- [24] Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006;29:1025–9.
- [25] Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
- [26] Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised conners parent and teacher rating scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6:221–36.
- [27] Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147–53.
- [28] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The American academy of sleep medicine manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [29] Chalamel MJ, Mazzola ME, Nevssimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17:517–20.
- [30] Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:325–31.
- [31] Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssières C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E, et al. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *BMC Public Health* 2010;10:175.
- [32] Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, et al. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2007;8:733–41.
- [33] Vignatelli L, Plazzi G, Pescechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2011;12:19–23.
- [34] Al-Barazanji KA, Wilson S, Baker J, Jessop DS, Harbuz MS. Central orexin-A activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stimulates hypothalamic corticotropin releasing factor and arginine vasopressin neurons in conscious rats. *J Neuroendocrinol* 2001;13:421–4.
- [35] Szkló-Coxe M, Young T, Finn L, Mignot E. Depression: relationships to sleep paralysis and other sleep disturbances in a community sample. *J Sleep Res* 2007;16:297–312.
- [36] Nunn JD, Mathews A, Trower P. Selective processing of concern-related information in depression. *Br J Clin Psychol* 1997;36(Pt. 4):489–503.
- [37] Dozois DJ, Dobson KS. Information processing and cognitive organization in unipolar depression: specificity and comorbidity issues. *J Abnorm Psychol* 2001;110:236–46.
- [38] Chellappa SL, Schroder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: is there a link? *Sleep Med* 2009;10:505–14.
- [39] Khatami R, Landolt HP, Achermann P, Adam M, Retey JV, Werth E, et al. Challenging sleep homeostasis in narcolepsy-cataplexy: implications for non-REM and REM sleep regulation. *Sleep* 2008;31:859–67.
- [40] Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, Seeley JR, Andrews JA. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 1993;102:133–44.
- [41] Breton JJ, Labelle R, Huynh C, Berthiaume C, St-Georges M, Guile JM. Clinical characteristics of depressed youths in child psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:16–29.
- [42] Droogleever Fortuyn HA, Fronczek R, Smitshoek M, Overeem S, Lappenschaar M, Kalkman J, et al. Severe fatigue in narcolepsy with cataplexy. *J Sleep Res* 2012;21:163–9.
- [43] Plazzi G, Pizzi F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam K, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011;134:3480–92.

Chapitre 3

Aspects Cliniques :

La qualité de vie

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET QUALITÉ DE VIE DES ENFANTS ATTEINTS DE NARCOLEPSIE PAR RAPPORT AUX ENFANTS TÉMOINS

C. O. Inocent¹, M. P. Gusti², S. Lavault, A. Guignard-Perret, A. Raoux, N. Christol, D. Gerard, Y. Dauvilliers, R. Reimão, F. Bat-Pitault, J. S. Lin, I. Arnul³, M. Lecendreux, P. Franc⁰. Quality of life in children with Narcolepsy. CNS Neurosci Ther. 2013;19:521-8.

La narcolepsie interfère dans plusieurs aspects de la vie, avec des répercussions psychologiques, sociales, académiques et professionnelles. Les patients narcoleptiques, particulièrement l'enfant, sont une population à risque de difficultés psychosociales. Il a été rapporté une fréquence de 15% à 56,9% des symptômes dépressifs chez l'adulte atteint de narcolepsie, conduisant à un retentissement important sur la qualité de vie de ces patients.

Chez les enfants atteints de narcolepsie, la cataplexie, l'obésité et l'hyperactivité pour lutter contre la somnolence peuvent aggraver les conséquences psychosociales. Toutefois, ces conséquences n'ont pas été clairement évaluées dans la population pédiatrique ni les facteurs liés à une mauvaise qualité de vie et aux problèmes psychologiques.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de divers facteurs, comme l'âge du début de la maladie, le délai du diagnostic et autres, sur la qualité de vie de 117 enfants et adolescents atteints de narcolepsie des Centres Nationaux de Référence de Narcolepsie, tout en les comparant avec un groupe contrôle constitué de 69 enfants et adolescents sains. Comparés aux enfants témoins, les enfants narcoleptiques étaient plus jeunes (12 ans vs 14 ans, $p < 0,001$), souffraient plus souvent de maladies auto-immunes (11% vs 0% $p = 0,01$), ont reçu plus fréquemment le vaccin contre H1N1 (32% vs 10% $p = 0,01$), étaient plus souvent obèses (60% vs 1,4%, $p < 0,001$), mangeaient plus souvent la nuit (17% vs 3% $p = 0,02$). Ces patients présentaient plus souvent des parasomnies (72% vs 45%, $p < 0,001$) mais avaient aussi plus d'antécédents familiaux de parasomnies (30% vs 14%, $p < 0,001$). Les patients narcoleptiques avaient des scores aux échelles de somnolence, de fatigue, d'hyperactivité, d'insomnie et de dépression plus élevés que les enfants témoins. Quarante et un % des patients narcoleptiques ont des difficultés scolaires, 29% répètent une année scolaire et 30% ont de l'absentéisme. Nos résultats montrent aussi une prévalence de 25% de symptômes dépressifs chez les patients contre 15,6% chez les sujets témoins (NS). Les sentiments dépressifs ont un impact majeur sur la qualité de vie. En effet, dans le modèle multivarié ajusté pour l'âge et le sexe, aucun des facteurs suivant n'influence statistiquement la qualité de vie (présence d'une obésité, de cataplexie, de traitements, le délai diagnostic, la durée de la maladie, l'index d'apnée hypopnée). Pour une augmentation d'un point au score de la dépression (CDI), la qualité de vie chute de 1,7 points chez les patients narcoleptiques et de 1,5 points chez les sujets témoins. Nous recommandons pour ces patients une évaluation approfondie et une prise en charge psychologique adaptée, afin d'améliorer leur qualité de vie.

Quality of Life in Children with Narcolepsy

Clara O. Inocente,¹ Marie-Paule Gustin,^{2,3} Sophie Lavault,^{4,5,6} Anne Guignard-Perret,^{1,4,7} Aude Raoux,^{1,4,7} Noemie Christol,^{1,4,7} Daniel Gerard,⁸ Yves Dauvilliers,^{4,9} Rubens Reimão,¹⁰ Flora Bat-Pitault,¹¹ Jian-Sheng Lin,¹ Isabelle Arnulf,^{4,5,6} Michel Lecendreux^{4,12} & Patricia Franco^{1,4,7}

1 Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, INSERM-U1028, CNRS UMR5292, University Lyon1, Lyon, France

2 Department of Public Health, Université Lyon 1, Institute of Pharmacy (ISPB), Université de Lyon, EA4173, Lyon, France

3 Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, Lyon Cedex, France

4 National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR Narcolepsie-Hypersomnie), Paris, France

5 AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, France

6 Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, CNRS UMR7225 & Inserm U975, Paris, France

7 Pediatric Sleep Unit, Service Epilepsie Sommeil, Explorations Fonctionnelles Neurologiques Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, University Lyon1, Lyon, France

8 Service de Psychiatrie Infantile, U502, Hôpital Neurologique, University Lyon1, Lyon, France

9 Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, Sleep Disorders Center, Inserm U1061, CHU Montpellier, Montpellier, France

10 Sleep Medicine Advanced Research Group, Division of Clinical Neurology, Clinical Hospital, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, SP, Brazil

11 Child and Adolescent Psychopathology Unit, Salvator Hospital, Public Assistance-Marseille Hospitals, University Aix-Marseille II, Marseille, France

12 Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Keywords

Child; Depression; Narcolepsy; Quality of life; Sleep.

Correspondence

Patricia Franco, M.D., Ph.D., Pediatric Sleep Unit, Service Epilepsie, Sommeil, Explorations Fonctionnelles Neurologiques Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69500 Lyon, France.

Tel.: +33-427-856-052;

Fax: +33-427-869-230;

E-mail: Patricia.Franco@chu-lyon.fr

Received 10 December 2013; revision 26 April 2014; accepted 30 April 2014

doi:10.1111/cns.12291

SUMMARY

Aims: To evaluate the health-related quality of life (HRQL) and its correlates in children and adolescents with narcolepsy. **Methods:** We compared the clinical characteristics of control subjects and patients with primary narcolepsy from data collected at the National Reference Centers for Narcolepsy. **Results:** The cohort included 69 control subjects (29 boys) and 117 patients (65 boys; 59 *de novo* patients). Cataplexy was present in 81% and DQB1*0602 was positive in 91%. The control children were older (13.5 ± 3.2 vs. 11.6 ± 3.1 years, $P < 0.001$) and less obese (1.4% vs. 60%, $P < 0.001$). Twenty-five percent of the patients and 15.6% of the control subjects had clinically significant depressive feelings on Children's Depression Inventory (CDI ≥ 16) (NS). Fifty-three narcoleptic and 43 control adolescents, 31 narcoleptic children and 23 control children filled out the HRQL questionnaires as well as 83 parents of patients and 60 parents of control subjects. Narcolepsy seriously impacts HRQL in terms of vitality, physical well-being, relations with friends and leisure activities, especially in adolescents. Depression was the factor that most affected HRQL in both narcoleptic and control subjects. For the control subjects and the narcoleptic patients, when the CDI score was entered into the multivariable regression model adjusted for gender and age, no other continuous independent variable could significantly increase the likelihood of the model. When the CDI score increased by 1, the mean HRQL score decreased by 1.7 for narcoleptic patients and 1.5 for control subjects. Apnea-hypopnoea index, diagnosis delay, disease duration, obesity, the presence of cataplexy or treatment had no effects on HRQL. **Conclusions:** Narcoleptic children and adolescents were at high risk for poor HRQL. Depressive symptoms had a major impact on HRQL. We recommend a more thorough assessment and management of psychological health in this population.

Introduction

Classical endpoints such as mortality and symptoms are no longer viewed as the only endpoints when considering the efficacy of medical intervention [1,2]. Health-related quality of life (HRQL) measurement has become an essential outcome both in population health assessment and in clinical improvement [3]. Current

ability to treat children or adolescents with chronic disease, coupled with the inability to offer absolute cure, raises the issue of the quality of life of these children and adolescents. HRQL measurement may be useful to understand the child's or adolescent's perspective in any assessment of treatment outcome in either routine audit work or clinical trials [1]. Narcolepsy with cataplexy is a rare and disabling sleep disorder characterized by excessive daytime

sleepiness (EDS) and abnormal rapid eye movement (REM) sleep phenomena, including cataplexy (sudden loss of muscle tone triggered by strong emotions), sleep paralysis, hypnagogic hallucinations and sleep-onset REM periods (SOREMPs) [4,5]. Approximately, half of such patients have symptoms of onset prior to the age of 18 years [6–8]. Symptoms are often more severe in children than in adults [8]. Narcolepsy is classified as narcolepsy with (NC) and without cataplexy (NwC) [5]. NC is caused by a deficiency of hypocretin-1 (also called as orexin) peptides released from the dorso-lateral hypothalamic neurons [9,10] probably through autoimmune destruction of hypocretin cells [11,12]. As EDS is the major symptom, it undoubtedly has a severe impact on HRQL [13]. In children, EDS is sometimes associated with symptoms of motor hyperactivity. The presence of cataplexy could also aggravate psychosocial consequences. However, the respective burden of cataplexy and EDS is not clearly known. Indeed, children with narcolepsy as well as those with EDS alone have shown significantly lower HRQL, higher rates of depression, and behavioral and educational problems compared with controls [14].

Several factors could influence the HRQL of these children, including age at onset [8], diagnosis delay, disease duration, EDS severity, depressive feelings, hyperactivity symptoms, cataplexy [15], dyssomnia, obesity, and concomitant sleep apnea as well as the presence of treatment. The aim of this study was to evaluate the respective impact of these factors on HRQL in a series of children and teenagers with narcolepsy and to compare it with that of control children and adolescents followed in the national reference centers.

Methods

Patients and Control Subjects

This study was based on the data collected on a large cohort of narcoleptic children and control subjects (NARCOBANK). All of these patients were diagnosed with primary narcolepsy after a complete evaluation [5]. The children were followed up in the Robert Debré Children's Hospital in Paris (patients $n = 65$, controls $n = 19$), the Mother-Children's Hospital in Lyon (patients $n = 39$, controls $n = 14$), the Gui-de-Chauliac Adult's Hospital in Montpellier (patients $n = 8$) and the Pitié-Salpêtrière Adult's Hospital in Paris (patients $n = 5$, controls $n = 36$). A description of the patient cohort has already been reported [16]. The patient cohort included 117 children (65 boys; 59 *de novo* patients) with a mean age of 11.6 ± 3.1 years and a median age of 12 years (from 5 to 17 years) on diagnosis. Cataplexy was present in 81%, and DQB1*0602 was positive in 91%. Control subjects were also included in this study. The control children ($n = 69$, 29 boys) had a mean age of 13.5 ± 3.2 years and a median age of 14 years (from 7 to 17 years). Most of the control children and adolescents were recruited from the children of the nurses and medical staff or their best friends in the authors' departments. This study was approved by the local ethics committees (PHRC AOM07-138). All of the parents signed the written form, and the children gave their informed consent to take part in this research program on their disease which included a long and systematic interview of the patient (and parents) with the neurologist or the pediatrician in charge.

Investigations

The patients had an initial consultation and follow-up visits with the certified sleep specialists (ML, PF, AGP, AR, YD, IA) who were also in charge of treating them. All measurements were collected and analyzed by the research assistants (CI, SL).

Questionnaires

Patients and control subjects completed a standardized sleep questionnaire. Daytime sleepiness was evaluated in 73 patients and 37 controls with the Adapted Epworth Sleepiness Score (AESS), in which the item "falling asleep while in a car stopped in the traffic" was replaced with "falling asleep at school" [17] and in 72 patients and 58 controls with the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) [18], while 44 patients and 35 controls completed both sleepiness questionnaires. The pathological scores were >10 and >16 in these two questionnaires, respectively.

The severity of cataplexy was evaluated in 87 patients by the Cataplexy Severity Rating Score 1 = moderate weakness, for example, head drop or jaw opening; 2 = can maintain posture with external support; 3 = loses posture and falls to the ground [19]. The frequency of cataplexy attacks was also evaluated from 0: less than one episode per year; 1: more than one attack per year; 2: more than one attack per month; 3: more than one episode per week; 4: more than one episode per day [6]. No cataplexy was reported by the control subjects.

The Children's Depression Inventory (CDI) was used to assess for symptoms of Major Depressive Disorder (MDD) in 88 patients and 64 controls [20]. This questionnaire includes 27 items scoring from 0 to 2. Depression was categorized by the presence and severity of symptoms with a CDI score greater or equal to 16. Although this scale has been widely used in research on sleep and depression [21], it should be noted that the CDI score reflects depressive symptoms rather than providing for each age and sex a clear clinical diagnosis of MDD according to DSM-IV. Ninety-three patients and 66 control subjects filled out the Insomnia Severity Index (ISI) which contains seven questions scored from 0 to 4, with a maximum of 28 and an abnormal score when >10 [22]. Symptoms associated with hyperactivity and attention deficit [23] were scored by 85 parents of patients and by 61 parents of control subjects using the Conners Parents Rating Scale-Revised (CPRS-R) (48 items) with six subscores: conduct, learning, psychosomatic symptoms, impulsivity, anxiety, and hyperactivity. Moderate to severe symptoms were defined with a cutoff above 65, severe symptoms with a cutoff above 75. Fatigue was scored with the Chalder's fatigue scale [24] in 89 patients and 65 control subjects scored from 0 to 14, with abnormal cutoff score above 10. Parents also answered questions about their children's school difficulties, grade repetition, or absenteeism. A status of yes/no was used to categorize these responses.

Health-related quality of life was assessed using a questionnaire adapted for adolescents (VSP-A) [25], for children and parents [26]. VSP-A [2,25], Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent, is a self-questionnaire for adolescents from 11 to 18 years, with the following dimensions: psychological and physical well-being, body image, vitality, friends, parents, teachers, medical staff, leisure, school performance, and a global HRQL index (range:

0–100). Lower scores correspond to a poorer quality of life. As the adolescents often did not answer the questions related to their sentimental life, the total score could or not include this dimension. VSP-P can also be filled by the parents to have the perception of the HRQL of their children [27]. The VSP-A was adapted for children (8–10 years) (VSP-B) [28], Vécu et Santé Perçue par l'Enfant with nine items: general well-being, energy/vitality, self/body image, relations with friends, parents, medical staff, leisure, school and global HRQL index corresponding to the HRQL index of adolescents minus sentimental life and relations with teachers. These questionnaires were validated in 1057 adolescents with no acute or chronic diseases (mean age 14.8 years, sex ratio 0.9) [2] and 663 healthy children (mean age 10.3 years, sex ratio 0.9) in the French population [26]. In our study, 53 narcoleptic and 43 control adolescents, 31 narcoleptic children, and 23 control children filled out these questionnaires as well as 83 parents of patients and 60 parents of control subjects. To compare subjects with control subjects, the item interaction with medical staff item was not included in the total HRQL score.

Diagnostic Procedure for Narcolepsy

The sleep- and wake-monitoring procedure included (1) a complete clinical examination; (2) a sleep log of 15 days preceding the sleep laboratory evaluation; (3) a polysomnography with respiratory monitoring from 8 pm to 7 am ($n = 109$); (4) followed by 4 ($n = 48$) or 5 ($n = 55$) standard multiple sleep latency tests (MSLT) at 9 am, 11 am, 1 pm, 3 pm and 5 pm, that were terminated after 20 min if no sleep occurred, and after 15 min asleep if sleep occurred [29]. Polysomnographic recordings (PSG) included an electroencephalography (Fp1-A2, C3-A2, O1-A2), left and right electro-oculograms, levator menti surface electromyography, nasal pressure through cannulae, respiratory efforts using thoracic and abdominal belts, position, ECG, transcutaneous oximetry and end tidal CO_2 values ($n = 26$) during the night. Sleep stages, arousals, and respiratory events were scored visually according to standard pediatric criteria [29]. The total sleep time (TST), total sleep period, sleep and REM sleep latencies, the durations and percentages of non-REM sleep (NREM) stage (N1, N2, N3), and REM sleep (R) were determined during night recording as well as the indexes of sleep fragmentation (i.e., the arousal index, respiratory arousal index [RAI]), apnea-hypopnea index, minimal and mean oxygen saturation during sleep, maximum end tidal CO_2 values in NREM and REM sleep and percent of CO_2 values >50 mmHg during TST. Obstructive hypoventilation was defined by more than 25% of TST with CO_2 higher than 50 mmHg [29]. Respiratory sensors were removed during MSLT. Mean sleep latency and number of sleep-onset REM periods were calculated on MSLT [29].

Criteria for Idiopathic Narcolepsy

All of the patients met the criteria for idiopathic narcolepsy [5] including: (1) complaints of EDS for at least 3 months; (2) symptoms not better explained by other medical or psychiatric disorders; (3) the absence of secondary narcolepsy; (4) the presence of clear-cut cataplexy and/or (5) mean sleep latency

during MSLT <8 min plus two or more sleep-onset REM periods. HLA-DR-DQB1*0602 genotyping was performed in most patients ($n = 104$). Brain magnetic resonance imaging was also often performed to rule out symptomatic narcolepsy ($n = 70$) [30].

Hypocretin-1 (orexin-A) was also determined in 20 patients with narcolepsy in duplicate from cerebrospinal fluid (CSF) samples without prior extraction using 125I radioimmunoassay kits from Phoenix Peptide, Inc, according to manufacturer guidelines. The detection limit was 10 pg/mL and intra-assay variability was $<10\%$. CSF hypocretin-1 levels below 110 pg/mL were considered as low, intermediate between 110 and 200, and normal over 200. All values were back-referenced to Stanford reference samples (HHMI Stanford University Center for Narcolepsy, Palo Alto, CA, USA).

Anthropometric Measurements

Height and weight were obtained in each child and body mass index ($\text{BMI} = \text{weight}/\text{height}^2$) was calculated. BMI z-score representing a measure of weight, adjusted for height, sex, and age, relative to a smoothed reference distribution [31], was computed. In medical practice, BMI growth curves are usually used. Obesity was defined by BMI greater than the 97th percentile for age and sex [32,33]. Age at menarche was known in 31 girls. We did not have information about the secondary sexual characteristics at the onset of symptoms to establish the presence of precocious puberty [34]. Defined using the 5th percentile of the distribution in the French Health Behavior in school-age children, early menarche was defined as menarche from 9 to 11 years [35]. Tanner staging was performed on inclusion in the study [36].

Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation. HRQL of the narcoleptic patients was compared with those of control subjects using Wilcoxon tests for quantitative variable because of the non-normality of the data assessed by Shapiro-Wilk test. Fisher's exact test was used for between-group comparisons of dichotomous variables and χ^2 test for polychromatic variables. No imputation of missing data was performed. Bivariate associations were performed to analyze the association between HRQL and the other variables. Owing to missing data, we had a different number of subjects for each couple of variables. We therefore computed the linear coefficient of correlation and the adjusted coefficient of determination just after standardization of the two variables for each couple. To standardize a variable, we took the normal percentile of the rank of each value for a given couple. The coefficient of determination can then be interpreted as the percentage of variability of one variable "explained" by the other expressed in standard units. Package corrplot function was used to represent the coefficient of correlation. Multivariate linear models were adjusted for gender and age (≤ 10 years vs. >10 years) according to the categorized depression score. Each continuous significant independent variable was then entered into the multivariate linear model. The significance level was set at 5%. Statistical

calculations were performed using R language, version 2.15.2 (<http://cran.r-project.org/>).

Results

Clinical, Polygraphical, and Biological Characteristics of the Population

The control children ($n = 69$, 29 boys) were older ($P < 0.001$), less obese (1.4%) ($P < 0.001$), and ate less during the night ($P = 0.02$) (Table 1). From the 41 children diagnosed after 2009, 13 narcoleptic patients (31.7%) had received H1N1 vaccination prior the onset of symptoms. Six of the 62 control subjects have received H1N1 vaccination (9.6%) ($P = 0.01$). Thirteen patients (11%) had an autoimmune disease, including diabetes type 1 ($n = 3$), psoriasis ($n = 2$), Crohn's disease ($n = 1$), lupus ($n = 1$), retinitis pigmentosa ($n = 1$), central hypothyroidism ($n = 2$), HIV infection ($n = 1$), and rheumatoid arthritis ($n = 2$). No control subjects had autoimmune diseases ($P = 0.010$).

Compared with the control subjects, patients had more hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, somniloquia, personal and familial parasomnia. No control children had cataplexia.

Sleepiness, Mood, Fatigue, Hyperactivity, and School Problems

The sleepiness, fatigue, insomnia, mood, hyperactivity scores, and school problems are shown in Table 2. The narcoleptic patients had higher scores on AESS, PDSS, ISI, fatigue, CDI, CPRS-R questionnaires than the control subjects. Twenty-five percent of the patients and 15.6% of the control subjects had clinically significant depressive feelings (CDI ≥ 16) (NS), 7% had a high level of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms (CPRS-R > 75) versus 1.6% in the control group (NS). Forty-one percent of the patients versus 7.5% of the controls reported school difficulties ($P = 0.002$), while 28% of the patients versus 7.5% of the controls did not pass a grade and repeated it prior to narcolepsy diagnosis ($P < 0.001$), 30% of the patients versus 8.9% of the controls had absenteeism ($P = 0.002$).

Quality of Life

Fifty-three narcoleptic and 43 control adolescents, 31 narcoleptic children and 23 control children filled out the HRQL questionnaires as well as 83 parents of patients and 60 parents of control

Table 1 Demographic and anthropometric characteristics of narcoleptic patients and control subjects

	Narcoleptic patients	Control subjects	P
n (%)	117	69	
Male, n (%)	65 (55.5)	29 (42)	0.10
African origins, n (%)	37 (31.6)	19 (29.2)	0.77
Age at study inclusion, year	12 (5–17.5)	14 (7–17.8)	<0.001
Allergy, n (%)	33 (29.7)	20 (32.8)	0.80
Autoimmune disease, n (%)	13 (11.1)	0 (0)	0.01
H1N1 vaccination prior onset, n > 2009 (%)	13/41 (31.7)	6/62 (9.6)	0.01
Body mass index-Z score	2.36 (–2.34 to 10.82)	0.85 (–1.64 to 6.49)	<0.001
Obesity, n (%)	70 (59.8)	1 (1.4)	<0.001
Night eating, n (%)	15 (17.4)	2 (3.4)	0.02
Age at menarche, year	11 (9–17)	12 (10–15)	0.15
Early menarche <10 years	8/31 (25.8)	3/26 (11.5)	0.30
Cataplexy, n (%)	95 (81.2)	0 (0)	<0.001
Hypnagogic hallucinations, n (%)	47 (40.2)	2 (2.9)	<0.001
Sleep paralysis, n (%)	29 (24.8)	2 (2.9)	<0.001
Dyssomnia, n (%)	19 (16.2)	8 (13.6)	0.44
Somniloquia, n (%)	85 (72.6)	29 (45.3)	<0.001
Somnambulism, n (%)	24 (20.5)	8 (12.9)	0.173
Parasomnia, n (%)	87 (74.4)	27 (45)	<0.001
Familial parasomnia, n (%)	35 (29.9)	8 (13.6)	<0.001
HLA DQB1*0602, n%	95/104 (91.3)		
Polysomnography (n = 109)			
Total sleep time, min	479 (270–795)		
Sleep efficiency, %	84 (29–98)		
Sleep onset, min	9 (0–187)		
Rapid eye movement (REM) sleep onset, min	73 (0–385)		
Multiple sleep latency tests (n = 103)			
Mean sleep latency, min	4 (0.5–15)		
Sleep onset in REM periods, n	4 (0–5)		

Data are given for 117 patients and 69 control subjects, except when n is specified. To compare patients and control children, significant levels were given (P). Data were expressed in mean \pm SD.

Table 2 Sleepiness, fatigue, mood, hyperactivity, quality of life, and school problems in narcoleptic patients and control subjects

	Narcoleptic patients	Control subjects	P
Adapted Epworth sleepiness score (0–24)	16 (4–23)	6 (0–13)	<0.001
Score >10, n (%)	69/73 (94.5)	5/37 (13.5)	<0.001
Pediatric Daytime Sleepiness Scale (0–32)	16 (0–27)	10.5 (1–23)	<0.001
Score >16, n (%)	38/72 (52.7)	8/58 (13.8)	<0.001
Fatigue scale	8 (1–14)	2 (0–12)	<0.001
Score >10, n (%)	24/89 (26.9)	1/65 (1.5)	<0.001
Insomnia Severity Index (0–28)	12 (1–22)	5 (0–17)	<0.001
Score >10, n (%)	59/98 (60.2)	9/66 (13.6)	<0.001
CDI	12 (1–33)	7 (1–27)	<0.001
Score ≥16, n (%)	22/88 (25)	10/64 (15.6)	0.23
Conners Parent Rating scale	52 (35–120)	42 (35–82)	<0.001
Hyperactivity score	20/85 (23.5)	6/61 (9.8)	0.056
>65, n (%)			
Hyperactivity score	6/85 (7)	1/61 (1.6)	0.26
>75, n (%)			
Quality of life (Parents)	61.7 (28.5–91), n = 83	73.7 (51.2–98.8), n = 60	<0.001
Quality of life (Adolescents)	60.4 (25.7–90.7), n = 52	69.5 (16.6–93), n = 43	0.008
Quality of life (Children)	58.8 (35.6–90.2), n = 31	75.8 (44.9–97), n = 23	0.001
Grade repetition	30/105 (28.6)	5/66 (7.6)	0.002
School difficulties	43/105 (40.9)	5/66 (7.5)	<0.001
Absenteeism	31/102 (30.4)	6/66 (8.9)	0.002

CDI, Children's Depression Inventory. To compare patients and control children, significant levels were given (P). Data were expressed in mean ± SD.

subjects (clinical characteristics in Tables S1 and S2). On the other hand, no difference was found between patients and control subjects who filled and those who did not fill the HRQL questionnaire.

Narcoleptic Patients versus Control Subjects

Compared with the control children (n = 23, nine boys, 9.7 ± 4.6 years), the narcoleptic children (n = 31, 18 boys, 8.6 ± 1.7 years) had lower HRQL (P = 0.001) with lower vitality (P = 0.003), general well-being (P = 0.002), poorer self-image (P = 0.03) and tended to have less contact with their parents (P = 0.06) and lower school performances (P = 0.06) (Figure 1A). The narcoleptic adolescents (n = 53, 25 boys, 13.8 ± 2.1 years) had a lower quality of life index (P = 0.008), lower physical well-being (P < 0.001), fewer friends (P = 0.001), and leisure activities (P = 0.006) than the control adolescents (n = 43, 18 boys, 15.5 ± 1.5 years) (Figure 1B).

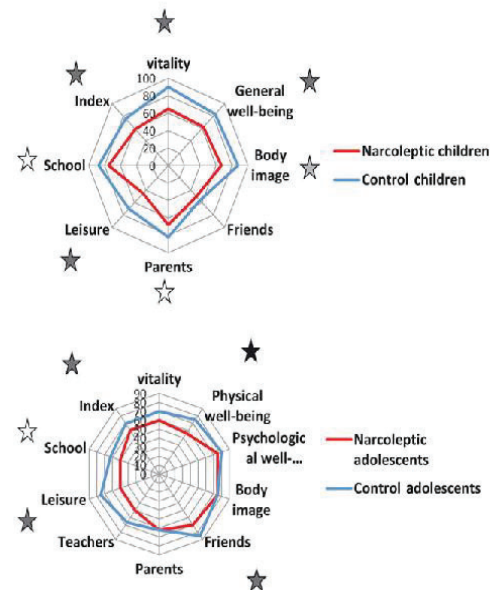


Figure 1 Quality of life between control and narcoleptic patients. P < 0.001 (black star), P < 0.01 (dark gray star), P < 0.05 (light gray star), P < 0.1 (**).

Children versus Adolescents

The narcoleptic adolescents had more contact with their friends (P = 0.003), had more leisure activities (P = 0.005) and lower performances in school (P = 0.034) than the narcoleptic children (Figure 2A). In the control group, these differences already existed between the adolescents and the children. Indeed, the adolescents had more interactions with their friends (P < 0.001), less contact with their parents (P = 0.036), lower school performance (P = 0.004) and vitality (P < 0.001), and tended to have lower general well-being (P = 0.06) than the control children (Figure 2B).

Parents versus Children or Adolescents

The parents of narcoleptic patients had a good perception of the quality of life in their children and adolescents. In the control adolescents, the parents overestimated energy (P = 0.002), psychological well-being (P = 0.022) and the school performance (P = 0.006) of their adolescents. In the control children, the parents underestimated the energy of their children (P = 0.016).

Patient Treatment

Fifty-nine patients were *de novo* and had never been treated, five patients had stopped their treatment, and 53 had already been treated for a median of 15 months when included in the study. Patients received modafinil (n = 44) and methylphenidate (n = 16) as stimulants, whereas mazindol (n = 3), *n*-amphetamine (n = 1), and adrafinil (n = 1) were rarely used. These

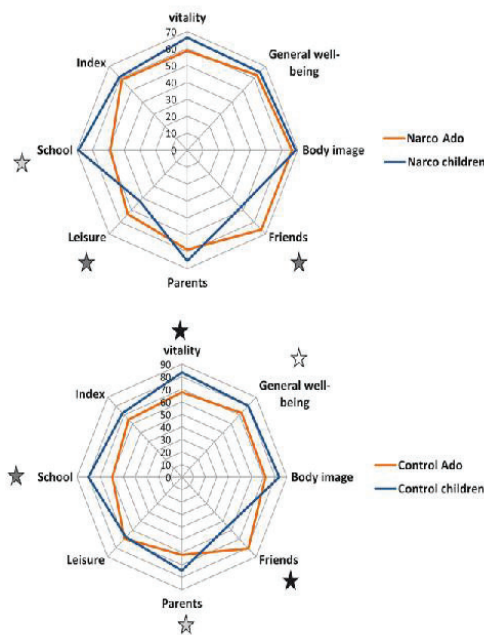


Figure 2 Comparison between children and adolescents. $P < 0.001$ (black star), $P < 0.01$ (dark gray star), $P < 0.05$ (light gray star), $P < 0.1$ (*).

treatments were combined in 13 patients. Venlafaxine ($n = 9$, 37.5–75 mg/day) was usually used for cataplexy. However, sodium oxybate ($n = 3$) and mazindol ($n = 3$) had positive effects on both EDS and cataplectic attacks. Compared with the new patients, treated patients had lower AESS scores ($P = 0.049$) but not significantly lower PDSS scores (NS).

Concerning HRQL, no differences were found between treated versus nontreated patients. Twenty-seven treated adolescents, 27 treated children, and 50 parents of treated patients filled the HRQL questionnaires. Of these 50 treated patients, 48 received modafinil, 2 methylphenidate, 4 a combination of methylphenidate and modafinil, one mazindol and modafinil.

School Functioning

Both patients and control subjects with school difficulties had lower total HRQL ($P < 0.001$). We found the same results in the narcoleptic patients ($P = 0.039$) and tended to reach significance in the control group ($P = 0.077$). For the whole group, subjects and patients with school difficulties had lower energy ($P = 0.001$), physical well-being ($P = 0.004$), psychological well-being ($P = 0.003$), self-esteem ($P = 0.016$), relations with friends ($P = 0.018$), leisure activities ($P = 0.017$), school performance ($P = 0.002$) than those without school difficulties. For the patients and control subjects who repeated a year, we found lower energy ($P < 0.001$), physical well-being ($P = 0.007$), total HRQL score ($P = 0.049$) than for those who did not. Patients and control subjects with absenteeism had lower energy ($P = 0.006$), physical well-being

($P < 0.001$), psychological well-being ($P = 0.006$), school performance ($P = 0.03$), and total HRQL score ($P = 0.003$) than those who had no absenteeism.

Quality of Life and Covariates

Bivariate Associations

For the narcoleptic patients, the bivariate association between the dimensions of HRQL and continuous covariates are provided in Table S3 and Figure 3. Depression was the factor that most affected the quality of life (53%), followed by behavioral problems (22%), fatigue (14%), hyperactivity (12%), daytime sleepiness (11%), anxiety (11%), and insomnia (7%). In the narcoleptic patients, depressive feelings mostly decreased energy (48%), general well-being (46%), physical (45%), and psychological well-being (40%).

For the control subjects, the bivariate association between the dimensions of HRQL and continuous covariates are provided in Table S4 and Figure 4. Depression was the factor that most affected the quality of life (49%), followed by anxiety (29%), insomnia (26%), behavioral problems (13%), and learning (13%). In the control subjects, depressive feelings mostly decreased energy (36%), general well-being (41%), physical (40%), and psychological well-being (57%).

Multivariable Regression Model

For the narcoleptic patients, when the CDI score was entered into the linear model adjusted for gender and age, no other continuous independent variable could significantly increase the likelihood of the model. Indeed, depressive feelings were associated with fatigue ($R^2 = 48\%$), hyperactivity ($R^2 = 31\%$), behavioral problems ($R^2 = 28\%$), learning difficulties ($R^2 = 27\%$), and EDS (PDSS)

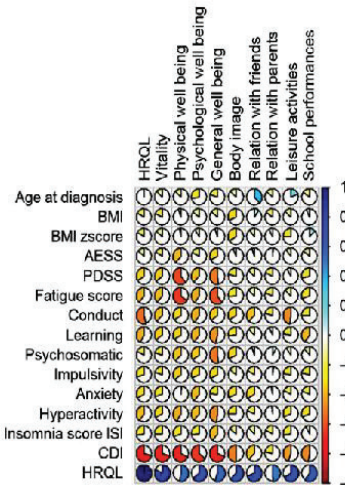


Figure 3 Bivariate associations between health-related quality of life (HRQL) variables and covariates in narcoleptic children. Negative associations in red, positive associations in blue.

cally significant correlation with HRQL. Therapy has been reported to not influence the depressive feelings in adult narcoleptic patients and thus the quality of life of these patients [13].

The influence of this pathology on HRQL would appear to be less accentuated in pediatric patients than in the adult population. This phenomenon could also be attributable to the fact that in adult populations, work, and marital situation play a more important role than in the case of adolescents who are attending school. Fifty-nine percent of the adult patients were unemployed [44] and 56% reported difficulties in their private relationships [51–53]. Thirteen percent described restrictions in their education because they had been unable to complete the qualification process they had begun.

Our study has several limitations. We report one of the largest series of narcoleptic children that we compared with control subjects. However, these retrospective data came from different reference centers. We used the same procedures except for different daytime sleepiness questionnaires and number of MSLT tests. The cutoff to compare younger to older patients was arbitrarily chosen at 10 years. Indeed, we used the VSA adapted for children, and this questionnaire was validated until 10 years. For adolescents, we used the Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent, that is, a self-questionnaire for adolescents from 11 to 18 years. So the cutoff was imposed by the choice of the questionnaires that were validated for these ranges of ages. On the other hand, for HRQL data, the mean age of narcoleptic children was 8.6 ± 1.7 years versus 9.7 ± 1.6 years, and the mean age of adolescent was for narcoleptic patients (13.8 ± 2.1 years) and for control adolescents (15.5 ± 1.5 years).

In this study, only some of our children had CSF hypocretin-1 measurements. Data concerning the socio-economic level was not collected. Secondly, this study was not based on an epidemiological survey of patients with narcolepsy but included patients consecutively seen in highly specialized units. As patients were not

included in different levels of care, a bias could be possible toward more severely affected patients and hence a bias toward patients with decreased HRQL. Unfortunately, our study design did not allow us to clearly distinguish different severity states of the disease. Finally, most of the control children and adolescents were recruited from the children of nurses and medical staff or their best friends in the authors' departments. However, the results were similar to those previously obtained in larger, nonselected populations [25,26]. The control subjects were older and less obese than the patients. In the multivariate model, no effect was found for age, sex, or obesity.

In conclusion, the present findings lend weight to the belief that narcoleptic children and adolescents are at high risk of poor HRQL. Depressive symptoms had a major impact on HRQL. Other factors such as hyperactivity, fatigue, BDS, and insomnia also negatively influenced HRQL.

These findings could indicate how such disadvantages might be prevented or minimized to avoid such serious difficulties in adult life. We recommend a more thorough assessment of the psychological health in this population and more aggressive treatment of depression through psychological management and antidepressive therapy at adapted doses. On the other hand, patients with narcolepsy must be encouraged to participate in leisure activities as long as possible to considerably increase the HRQL and well-being in those patients. For school performance, educational teams and school health personnel must be encouraged to set up more adapted educational or medical strategies. Prospective studies are needed to confirm these results and to find the best strategies to manage mood symptoms and to improve HRQL in narcoleptic children.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Haer C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001;84:203–211.
2. Sepin C, Simeoni MC, El Khanouni M, Antonioti S, Auquier F. Reliability and validity of the VSP-A, a health-related quality of life instrument for ill and healthy adolescents. *J Adolesc Health* 2005;36:327–336.
3. Genz PA. Impact of quality of life outcomes on clinical practice. *Oncology (Williston Park)* 1993;9:61–65.
4. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smitze S, Peive T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58:1826–1833.
5. Medicine AaOs. *The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual*, 2nd edn. Westchester, IL: Medicine AaOs, 2005.
6. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029–2033.
7. Ohayon MM, Perini-Strambi I, Plazzi G, Smitze S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res* 2005;59:399–405.
8. Nevsimalova S, Buskova J, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med* 2009;10:967–972.
9. 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;6:991–997.
10. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469–474.
11. Aran A, Lin I, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979–983.
12. Cvetkovic-Lopes V, Beyer I, Dorasz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010;120:713–719.
13. Dauvilliers Y, Faucherou J, Bastuji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V. Psychological health in central hypersomnia: The French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:636–641.
14. Stores G, Montgomery P, Wiggs I. The psychosocial problems of children with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Pediatrics* 2006;118:e1116–e1123.
15. Nevsimalova S, Jato C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:320–325.
16. Inocente CO, Lavault S, Legendreux M, et al. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:521–528.
17. Snow A, Gosal B, Malhotra A, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: Clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002;110:e74.
18. Drake C, Nickel C, Burdovall B, Roth T, Jefferson C, Pietro B. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): Sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 2003;26:453–458.
19. Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006;29:1025–1029.
20. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985;21:995–998.
21. van Beek Y, Heasen DJ, Huttenner R, Verhulst EB, van Leuven M. Age and gender differences in depression across adolescence: Real or 'bias'? *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53:973–985.
22. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
23. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6:221–236.
24. Chelder T, Berclowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147–153.
25. Simeoni MC, Auquier F, Antonioti S, Sepin C, San Marco JL. Validation of a French health-related quality of

Chapitre 4

Aspects Cliniques :

La Comparaison avec l'adulte

CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

C. O. Inocente; S. Lavault; M. Lecendreux; Y. Dauvilliers; X. Drouot, R. Reimao; M. P. Gustin; J. S. Lin; I. Arnulf, P. Franco. Characteristics of narcolepsy according to the age of diagnosis. Sleep Medicine, 2013, 14(1) : e129. Soumission prévue Sleep Med 2015

Nous avons réalisé une étude comparative entre les patients adultes et pédiatriques atteints de narcolepsie. Cette analyse descriptive réalisée grâce aux données des Centres de Référence Nationaux de la Narcolepsie (Narcobank) concerne 50 et 53 patients de novo narcoleptiques avec cataplexie (NC) respectivement diagnostiqués avant et après l'âge de 18 ans. En comparant aux patients adultes, les patients pédiatriques sont plus fréquemment obèses (58% vs 16,9%) et présentent plus souvent des signes cliniques de TDAH. Les patients adultes sont plus souvent apnéiques, l'index de masse corporelle est en relation avec l'âge et l'index d'apnées hypopnées du sommeil. Les adultes ont une moins bonne qualité de vie que la population pédiatrique. Les enfants ont les caractéristiques attendues au niveau clinique (plus de parasomnies) et au niveau électrophysiologique (plus de sommeil total, plus de sommeil lent profond). En conclusion, les manifestations cliniques chez l'enfant sont plus marquées que chez l'adulte, ce qui peut refléter une forme plus sévère de la maladie. En effet, la prévalence de l'obésité dans cette population de patients adultes de novo avec NC est de 17% (proche de la population générale française) alors qu'elle est de 58% chez les enfants NC (contre 9% dans la population pédiatrique française).

Dans les chapitres à venir, nous approfondirons les connaissances sur les caractéristiques spécifiques de la maladie chez les patients pédiatriques.

CHARACTERISTICS OF NARCOLEPSY ACCORDING TO THE AGE OF DIAGNOSIS

C. Inocente^{1,2}, M. Lecendreux^{3,4}, Y. Dauvilliers^{3,5}, X. Drouot^{3,6}, I. Arnulf^{3,7}, P. Franco^{1,3,8}

1. Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, INSERM-U1028, CNRS UMR5292, University Lyon1, France; 2. Sleep Medicine Advanced Research Group, Division of Clinical Neurology, Clinical Hospital, University of São Paulo School of Medicine, Brazil.; 3. National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR narcolepsie-hypersomnie), France ; 4. Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, Hôpital Robert Debré, Paris, France; 5. Inserm U1061, Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, France ; 6. Service d'Exploration Fonctionnelle - Hôpital Henri Mondor, Centre de Référence à Créteil ; 7. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, CNRS UMR7225 & Inserm, U975, Paris, France. ; 8. Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, University Lyon1, France.

Introduction : To conduct a descriptive analysis between narcoleptic patients diagnosed before and after 18 years.

Materials and methods : Data extracted from the National French multicentre research program on narcolepsy (PHRC AOM07-138), 23 pediatric patients from the Lyon's center were added to this data base. Clinical and electrophysiological characteristics were compared between de novo patients diagnosed before ($n = 59$) and after 18 years ($n = 108$).

Results: Mean ages \pm SD at diagnosis were respectively 11.6 ± 2.9 in pediatric (PP) vs 35.7 ± 15.6 y in adult (AP) patients. Sleepiness appeared earlier in children (10 ± 2.8 vs 25.6 ± 11.8 y, $p < 0.001$) with a tendency to a shorter diagnostic delay (1.6 ± 1.5 vs 8.1 ± 11.9 y, $p = 0.09$). PP had less sleep paralysis than AP (22% vs 52.8% ($p = 0.003$)), more sleep talking (76% vs 28%, $p < 0.001$), more sleep drunkenness (66% vs 24.5%, $p < 0.001$) but no statistical difference for hypnagogic hallucinations (46% vs 66%). HLA DQB1*0602 was found in 98% of the PP vs 91% in AP (NS). PP were more frequently obese (58% vs 16.9% ($p < 0.001$)) with earlier puberty (13.2 ± 1.4 vs 12.7 ± 1.2 y ($p = 0.005$)) and night eating (22% vs 5.7%, $p = 0.033$). On PSG, PP had higher TST ($p = 0.002$) and tended to have more N3% ($p = 0.06$). Compared to AP, PP had lower AHI ($p = 0.04$). Four % of PP patients vs 28.3% of AP patients had $AHI \geq 5$ ($p = 0.002$). A correlation was found between respectively BMI z-score and age ($r = 0.59$, $p < 0.001$) and AHI ($r = 0.39$, $p < 0.001$). No differences were found between PP and AP for EPWORTH scores. On Conners RS-R (> 75), ADHD scores were higher in PP than in adults especially for impulsivity ($p < 0.001$). Depressive feelings were found in 33.3% of AP vs 24.3% of PP (NS). However, AP had lower quality of life (QL) than PP (43.5 ± 6.2 vs 60.9 ± 14.3 , $p < 0.001$). QL were affected by depressive feelings ($r = -0.57$, $p < 0.001$), fatigue ($r = -0.43$, $p < 0.001$), age ($r = -0.46$, $p < 0.001$) and obesity (BMI-z) ($r = -0.31$, $p = 0.001$).

Conclusion: The clinical presentation with obesity and ADHD was more pronounced in narcoleptic patients diagnosed during pediatric age, which could reflect a more severe form of this disease. Indeed, the prevalence of obesity in the PP is largely higher than in the general pediatric population in France. We recommend a prompt diagnosis and a more thorough assessment and long term management of psychological health in this population.

Table 1: Caractéristiques cliniques des patients avec narcolepsie-cataplexie

	Adultes n=53	Enfants n=50	p
Age (ans)	29 (18-71)	12 (5-17.5)	<0,001
Male (n,%)	30 (56%)	31 (62%)	0,52
Age Menstruations (ans)	13 (10-16)	11,5 (10-14)	0,005
Vaccin H1N1 >2009	4/32 (12,5%)	9/25 (36%)	0,04
HLA DR2, DQB1*0602	31/34 (91%)	48/49 (98%)	1
IMC, kg/m²	25,2 (15,6-37,8)	22,0 (13,9-35,7)	<0,001
IMC Z-score	7,3 (0,2-16,7)	2,58 (-2,3-9,9)	<0,001
Obésité, %	9 (17%)	29 (58%)	<0,001
Surpoids, %	23 (43,4%)	2 (4%)	<0,001
Tour Taille (cm)	87,5 (67-122)	78 (58-100)	0,12
Alimentation Nocturne (n,%)	3 (5,7%)	11 (22%)	0,033
Conners > 75 (n,%)	26 (6-52)	50 (35-88)	<0,001
Impulsivité	0 (0%)	2 (6%)	0,38
	4 (0-15)	47 (35-69)	<0,001

Table 2: Caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des patients avec narcolepsie-cataplexie

	Adultes (N=53)	Enfants (N=50)	p
Délai diagnostique (ans)	4 (0-50)	1 (0,3-7)	0,09
Hallucinations (n,%) Paralysie du Sommeil (n, %)	35 (66%) 28 (52,8%)	25 (46%) 11 (22%)	0,064 0,002
Ivresse de Sommeil (n, %)	13 (24,5%)	33 (66%)	<0,001
Somnolence (n,%)	15 (28%)	38 (76%)	<0,001
TST, min	440 (257-534)	481 (270-663)	0,002
Efficacité, %	88 (57-97)	84 (52.5-98)	0,88
Stage N3, %	20 (3,5-52,9)	23,6 (9.9-48.7)	0,06
Éveil, min	46 (2-239)	81,5 (6-260)	0,12
Index AHO, n/h > 5 (n, %)	2 (0-45,1) 15 (28,3%)	0.60 (0-22,4) 2 (4%)	0,044 0,002
Saturation Oxygène (moyenne),%	96 (92-100)	97 (94,2-99,3)	0,013
Saturation Oxygen (min),%	91 (62-96)	93,8 (82-98)	<0,001
TILE : Latence (min)	3,7 (1-12,6)	3,2 (0,5-10,2)	0,08
TILE : ESP (n,%)	3 (0-5)	4 (0-5)	0,21

TST: temps de sommeil total, N3 : sommeil lent profond, IAHO : index d'apnées hypopnées obstructives, TILE : tests de latences multiples, ESP : endormissement en sommeil paradoxal

Chapitre 5

Aspects Cliniques

- *En collaboration : l'hyperactivité, l'allergie,
la cognition et les apprentissages*
- *Revue : Aspects diagnostics et Prise en
charge*

CARACTERISTIQUES CLINIQUES : TDAH, ALLERGIE, COGNITION, APPRENTISSAGES ET ASPECTS DIAGNOSTICS

Au cours de ma thèse, j'ai participé à des articles sur d'autres caractéristiques de la narcolepsie chez l'enfant, tels des symptômes du TDAH, les allergies. J'ai également étudié les aspects cognitifs chez les enfants atteints de narcolepsie. J'ai aussi participé à une revue sur le diagnostic et la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant.

1. TROUBLE DU DÉFICIT D'ATTENTION ET D'HYPERACTIVITÉ (TDAH) CHEZ L'ENFANT NARCOLEPTIQUE

Lecendreux M ; Lavault S, Scholtz S, Inocente CO, Konofal E, Cortese S, Franco P, Arnulf I, Dauvilliers Y. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study. SLEEP sous presse 2015

L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects symptomatologiques du TDAH dans la narcolepsie pédiatrique, d'analyser la fréquence, la sévérité et les liens entre les symptômes du TDAH avec les symptômes de la narcolepsie, telles que la somnolence, l'insomnie et la fatigue, ainsi que les caractéristiques polysomnographiques du sommeil de 108 enfants et adolescents narcoleptiques suivi dans les cinq Centres Nationaux de Référence de la Narcolepsie (base de données NarcoBANK). Une analyse de l'effet des psychostimulants sur la somnolence et les symptômes du TDAH a été réalisée. Les symptômes du TDAH ont été retrouvés dans 35% des enfants atteints de narcolepsie sans cataplexie, dans 19% des patients avec cataplexie et 4% des sujets témoins. Le score total de TDAH était significativement plus élevé chez les enfants narcoleptiques avec et sans cataplexie que chez les témoins, notamment les sous-scores d'impulsivité et d'inattention. La sévérité de ces symptômes a été corrélée avec la somnolence, la fatigue et l'insomnie. Les patients traités n'avaient pas d'amélioration des symptômes du TDAH par rapport aux patients non-traités. En conclusion, les patients pédiatriques atteints de narcolepsie ont un risque important de présenter les symptômes du TDAH. Un diagnostic et un traitement spécifique du TDAH sont conseillés pour ces jeunes patients afin de prévenir les éventuels problèmes scolaires et sociaux.

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Pediatric Narcolepsy: A Cross-Sectional Study

Michel Lecendreux, MD^{1,2}; Sophie Lavault, Msc^{2,5}; Sabine Scholtz, PhD⁷, Clara Odilia Inocente, MD³; Eric Konofal, MD, PhD^{1,2,5}, Samuele Cortese, MD, PhD^{6,7}, Patricia Franco, MD, PhD^{2,3,4}; Isabelle Arnulf, MD, PhD^{2,5}; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{2,8}

¹AP-HP, Pediatric Sleep Center, CHU Robert-Debré, Paris, France; ²National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR narcolepsie-hypersomnie), Paris, France; ³Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, University Lyon 1, Lyon, France; ⁴Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, University Lyon 1, Lyon, France. ⁵AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France; ⁶Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. ⁷School of Medicine, University of Nottingham, UK ⁸Sleep Disorders Center, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, Inserm U1061, Montpellier, France.

Institutions where work performed:

Centre Pédiatrique des Pathologies du Sommeil, CHU Robert-Debré, 48 boulevard Serurier, 75019 Paris, France

Service des Pathologies du sommeil, Pavillon Marguerite Bottard, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Unité de sommeil, Neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France

Unité de Sommeil Pédiatrique, Hopital Femme Mère Enfant, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

Financial disclosure: The study is part of a larger study financed by a French Grant (PHRC AOM07-138) from the French Health Ministry, administered by the public institution of Paris hospitals, named Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Conflict of Interest Disclosures: M. Lecendreux has served as a consultant for Bioprojet, Shire, and UCB and Jazz Pharma and has received research support from Shire and UCB and honoraria from UCB and Shire. Y Dauvilliers has received funds for speaking and board engagements with UCB pharma, Jazz and Bioprojet. I Arnulf has received funds for speaking and board engagements with UCB pharma and Jazz. P Franco has received funds for speaking from UCB, S Cortese received financial support to attend medical meetings from Eli Lilly and Company (2007–9) and Shire Pharmaceuticals (2009–10), and was a co-investigator in studies sponsored by GlaxoSmithKline (2006), Eli Lilly and Company (2007–8), and Genopharm (2008). He served as a consultant for Shire Pharmaceuticals (2009–10). He receives royalties from Aargon Healthcare Italy. Dr. Cortese has no current relationships with pharmaceutical companies.

Address correspondence to: Dr. Michel Lecendreux, CHU Robert-Debré, 48, boulevard Serurier, 75019 Paris, France. Telephone: +33140031350. Fax number: +33140034770. Email: michel.lecendreux@rdb.aphp.fr

Word Count: 4921

Abstract

Study Objectives: To evaluate the frequency, severity and correlates of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children with (pediatric) narcolepsy with and without cataplexy.

Design: Cross-sectional controlled survey.

Setting: Four French national reference centers for pediatric narcolepsy.

Patients: One-hundred and eight consecutively-referred narcoleptic children/adolescents (aged <18 years), with (NWC; n=86) or without cataplexy (NWoC, n=22), and 67 age- and sex-matched healthy controls without sleepiness.

Interventions: The participants, their family and sleep specialists completed a systematized interview and questionnaires about sleep, sleepiness, drugs and effect of psychostimulants (collected in 68.2% patients). ADHD symptoms were measured using the ADHD-rating scale, based upon DSM-IV symptoms. Sleep measures were collected from the medical files.

Measurements and Results: Clinically significant levels of ADHD symptoms were found in 35.3 % of NWoC, 19.7% of NWC and 4.8% of controls. The total ADHD score was significantly higher in narcoleptics than in controls with higher subscores of impulsivity/impulsivity and inattention. No difference was found between NWC and NWoC for any ADHD measure. ADHD symptoms severity correlated with the levels of sleepiness, fatigue and insomnia. The 73 patients treated with psychostimulants (modafinil in 91%) had significantly lower narcolepsy symptoms but not lower ADHD symptoms, compared with the 34 untreated, de novo patients.

Conclusions: Pediatric patients with narcolepsy have a high burden of uncontrolled ADHD symptoms. The optimal treatment for ADHD symptoms in these patients warrants further evaluation in longitudinal intervention studies.

Keywords: Narcolepsy; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Pediatrics; Modafinil; Methylphenidate

Introduction

Narcolepsy is characterized by excessive daytime sleepiness with or without cataplexy (sudden loss of muscle tone triggered by strong positive emotional factors), hypnagogic hallucinations and sleep paralysis, and disturbed nocturnal sleep.¹ Two types of narcolepsy are currently recognized in the International Classification of Sleep Disorders-3.² Type 1 narcolepsy, based upon the actual or presumed hypocretin deficiency, includes either cataplexy or a reduction in measured cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels. Type 2 narcolepsy is determined by the absence of cataplexy and normal CSF hypocretin-1 levels (if a lumbar puncture was performed), and is based upon polysomnographic evidence, including a mean sleep latency shorter than or equal to 8 minutes plus sleep onset rapid eye movement periods during multiple sleep latency tests and night polysomnography. Childhood narcolepsy is usually characterized by higher levels of sleepiness, more spontaneous than emotion-triggered cataplexy, more frequent secondary forms of the disease, and a higher burden of the disease.

In addition to sleep and sleepiness symptoms, narcolepsy impacts on metabolism and neuropsychiatric dimensions such as mood, cognition and behavior, resulting in metabolic syndrome and obesity,³ depressive symptoms,⁴ and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms,⁵ all of which contributing to reduced quality of life⁶ and academic performance in young people.^{5,7} Here, we focus on ADHD symptoms. ADHD is, defined by a persistent, age-inappropriate and impairing patterns of inattention (e.g., difficulty sustaining attention, organization problems, excessive distractibility) and/or hyperactivity-impulsivity (e.g., excessive fidget, difficulty remaining seated, waiting turn). Given that a disorder of arousal, has been hypothesized to contribute to ADHD^{11,12} comorbid ADHD symptoms are likely to be found in young people with narcolepsy. The ADHD symptoms have been infrequently investigated in narcolepsy, especially in children.^{8,9} Some retrospective reports in adults with narcolepsy have identified frequent ADHD symptoms in childhood.¹⁰ However it remains unclear whether narcolepsy and ADHD share a number of similar clinical features in children.

We therefore aimed at investigating the frequency, severity and correlates of ADHD symptoms in pediatric narcolepsy, using cross-sectional data from a large controlled cohort of children and adolescents with narcolepsy

(with or without cataplexy) referred to and followed-up in four national narcolepsy reference centers in France. We evaluated the frequency and severity of ADHD symptoms, their association with sleepiness, insomnia, fatigue and narcolepsy features, as well as with sleep characteristics on polysomnography. Eventually, the effect of stimulants on sleepiness and ADHD symptoms were measured.

Methods

Participants

All children (aged <12 years) and adolescents (12–18 years) suffering from NWC or NWoC who were consecutively seen in the four French national reference centers for narcolepsy (Hospital Robert Debré, Paris; Hospital Femme Mère Enfant, Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris; Hospital Gui de Chauliac, Montpellier) between August 2008 and March 2011 were proposed to take part in a national research program on narcolepsy (NARCOBANK). Patients (and parents) underwent clinical assessment by the lead physician at each center (ML, PF, IA, YD). Both parents and children signed a written consent form. The study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes - Ile de France 06). Clinical data was collected in a computerized database specifically programmed for this study.

To achieve a positive diagnosis of narcolepsy, all patients had a medical interview by the sleep specialist of the center, underwent a polysomnography followed by multiple sleep latency tests and class II HLA typing. A subsample had a measurement of hypocretin-1 levels in the cerebrospinal fluid. Patients were classified as having narcolepsy according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorder-2 revised,¹³ including: 1) complaints of excessive daytime sleepiness for at least 3 months; 2) symptoms not better explained by other medical or psychiatric disorders; 3) the absence of secondary narcolepsy; 4) the presence of clear-cut cataplexy and/or 5) multiple sleep latency during multiple sleep latency tests lower than 8 minutes with two or more sleep onset in REM periods. NWC and NWoC patients were included. They all met the International Classification of Sleep Disorder-2 revised narcolepsy criteria.

The polysomnography was performed from 8-10 pm (children) or from 11 pm (adolescents) to 7 am. It was followed the next day by (4 à Lyon) or 5 standard multiple sleep latency tests at 9:00 AM, 11:00 AM, 1:00 PM, 3:00 PM and 5:00 PM, which were terminated after 20 minutes if no sleep had occurred, and after 15 minutes asleep if sleep did occur. The polysomnography included at least 3 (or 8)-lead EEG, 2 electro-oculograms, a chin electromyography, nasal pressure trough cannula, thoracic and abdominal belts, electrocardiography and transcutaneous oximetry. Sleep stages, arousals, and respiratory events were scored visually in accordance with international criteria.¹⁴

HLA class II genotyping was performed in all subjects. A lumbar puncture was performed when clinically necessary (pas toujours, dans le PHRC on pouvait demander si les parents et l'enfant étaient d'accord pour des raisons de recherche). The cerebro-spinal fluid samples were collected, immediately frozen, and transferred to Gui de Chauliac Hospital, (Montpellier) for measurement of hypocretin-1 levels using a standardized radioimmunoassay. Samples were thawed once and cerebrospinal hypocretin-1 was determined in all available samples in duplicate using radioimmunoassay kits (Phoenix Peptide, Inc) according to the manufacturer's instructions. The detection limit was 10 pg/mL and intra-assay variability was < 10%. The cerebrospinal hypocretin-1 levels ≤ 110 pg/mL were considered as low, 110–200 as intermediate, and >200 as normal.¹⁵ All values were cross-referenced to Stanford reference samples (HHMI Stanford University Center for Narcolepsy, Palo Alto CA).

Healthy young children and adolescents were recruited in Hospital Robert Debré, Hospital Femme Mère Enfant, and Hospital Pitié-Salpêtrière by invitation from study investigators or through advertisements displayed in these and other public hospitals between 2008 and 2011. They were included if they had no current daytime sleepiness validated by a score lower than 9 in the modified (adapted for children and adolescents) Epworth sleepiness scale.¹⁶ They were matched for age and sex with patients with narcolepsy (je ne sais pas si tu utilises les memes contrôles Narcobank que nous mais ils sont plus ages (je te mets notre article QV en copie)). All participants (plus the parents of minors) signed a written consent for the study.

Clinical examination

A complete physical examination was conducted and found to be normal for both patients with narcolepsy (thus, no patients with secondary narcolepsy were included in this analysis) and for controls. Height and weight measurements were conducted at time of entry in the study. Body mass index (BMI) was calculated

(weight/height²) and a z-score computed representing a standardized measure of weight adjusted for height, sex and age relative to a smoothed reference distribution.¹⁷ Using standardized growth curves, overweight, which included obesity, was defined, as per the International Obesity Task Force criteria, as being on or above the centile trajectory corresponding to a BMI of 25 kg/m² at the age of 18 years. Obesity was defined as being on or above the centile trajectory corresponding to a BMI of 30 kg/m² at the age of 18 years.¹⁸

Questionnaire measures

Daytime sleepiness was evaluated with the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS),¹⁹ which has a score range of 0–44. Insomnia symptoms were evaluated using the Insomnia Severity Index, which has a score range of score 0–28.²⁰ Fatigue was scored with the Chalder fatigue scale²¹ using the 11-item version (score range of 0–11), which has been validated in children and adolescents.²² Symptoms of ADHD were scored by parents using the ADHD rating scale (ADHD-RS), based upon the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) symptoms with a maximum score of 54.²³ In addition to continuous symptom scores, clinically significant levels of total (i.e., inattentive + hyperactive-impulsive symptoms) ADHD, inattention only and hyperactive-impulsive only symptoms were calculated using 90th, 93rd and 90th percentile thresholds, respectively, based upon published norms by age and sex.²⁴ Parents were asked if their children had needed to repeat a school grade, which was scored as binary yes/no response. The Children's Depression Inventory which has a score range of 0–54, was used to assess symptoms of Major Depressive Disorder,²⁵ Health-related quality of life was assessed using a questionnaire developed for adolescents, the VSP-A ("Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent"),²⁶ which has also been adapted for use in children,²⁷ both versions have a score range of 0–100.

Statistical analysis

Descriptive statistics for continuous variables were expressed as median (min–max) and categorical variables as number (percent). For continuous outcomes, between-group statistical comparisons were conducted within a Generalized Linear Models (GLM) framework using appropriate family and link functions depending upon whether responses and/or residual errors were normally or non-normally distributed (e.g. Gaussian family and identity link function for normal responses, or Gaussian family and natural log link function for non-normal continuous responses).²⁸ Given that data were obtained from four separate participating study centers, a term for study centre was added to all models and estimated population marginal means, otherwise known as least-squares (LS) means, and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for between-group comparisons to obtain adjusted estimates that took variations attributable to study centre into account. GLM analyses were conducted using the GLM function the R statistical software platform version 3.0.2 (<http://www.R-project.org>).

For variables with distributions that could not be satisfactorily transformed to normality, non-parametric comparisons were performed using the `npar.t.test` function for comparisons of two groups and the `nparcomp` function for comparisons of 3 or more groups from the `nparcomp` package in R (<http://cran.r-project.org/web/packages/nparcomp/index.html>). Differences in proportions and associated 95% CIs were calculated using the `diffscoreci` function from the `PropCIs` package in R (<http://cran.r-project.org/web/packages/PropCIs/index.html>). Appropriate transformations were performed for polysomnographic variables that were not normally distributed prior to analysis. Polysomnographic variables entered into the initial screening model were total sleep time (minutes), sleep efficiency (%), log percent time in sleep-stage 1, percent time in sleep-stage 2, percent time in sleep-stage 3–4, percent time in REM sleep, log latency to sleep onset (minutes), log latency rapid eye movement sleep onset (minutes), log apnea-hypopnea index (log AHI), log mean sleep latency of the multiple sleep latency test (minutes), and number of episodes of sleep onset rapid eye movement periods (missing data was too extensive to include periodic limb movements during sleep). Exploratory multivariate regression analyses were conducted using GLMs as described above; however, for initial PSG variable screening, step-wise selection was performed using the `stepAIC` function from the `MASS` package in R (<http://cran.r-project.org/web/packages/MASS/index.html>). Statistical significance was determined at a level of alpha lower than 0.05, unadjusted for multiple comparisons in this exploratory, cross-sectional study. Vu la complexité des statistiques, tu devrais en mettre un dans les auteurs.

Results

Demographic and physical characteristics at database registration

Overall, 108 patients with narcolepsy and 67 control children were recruited. Of these, 78/108 (72.2%) of patients with narcolepsy and 63/67 (94.0%) of controls had available ADHD-RS scores. NWoC patients were significantly younger than NWC patients and than controls. The distribution of male and female children/adolescents was comparable across groups. Compared with the control group, BMI z-score (adjusted

for age and sex) was significantly higher in the NWC (LS mean difference 1.17; 95% CI: 0.48- 1.87; $p<0.001$) and NWoC group (LS mean difference 1.22; 95% CI: 0.37-2.07; $p=0.005$). Greater proportions of patients with narcolepsy were overweight or obese compared with controls (Table 1).

As indicated in Table 2, there were significantly (?) more HLA positive patients in the NWC group than NWoC group, and more frequent hypocretin-1 deficiency, but no other differences. Approximately two thirds of all patients (68.2%) were treated for narcolepsy at time of completing the questionnaire on ADHD. Of those treated, nearly all patients were receiving modafinil; additional treatments included methylphenidate in approximately 50% of patients in both groups, and in the NWC group, sodium oxybate, venlafaxine and other treatments.

ADHD symptoms and categorization in narcolepsy versus controls

The scores of the total ADHD symptoms, inattention symptoms and hyperactive-impulsive symptoms were significantly (?) more elevated in narcoleptic patients compared with controls, irrespective of treatment received and of the presence of cataplexy (Figure 1A). Total ADHD symptoms were 2-fold higher in NWoC than in controls ($p<0.001$) and 1.8-fold higher in NWC than in controls ($p=0.001$). Inattention symptoms were 2.2-fold higher in the NWoC group vs controls (LS-GMR 1.873; 95% CI: 1.498, 3.144; $p<0.001$) and 1.9-fold higher in the NWC group vs controls (LS-GMR 1.322, 2.654; $p<0.001$). Hyperactive-impulsive symptoms were 1.6-fold higher in the NWoC group vs controls (LS-GMR 1.598; 95% CI: 1.048, 2.435; $p=0.029$) and 1.5-fold higher in the NWC group vs controls (LS-GMR 1.528; 95% CI: 1.055, 2.211; $p=0.025$). There were no significant differences between the two narcoleptic groups for total ADHD, inattention, or hyperactive-impulsive symptoms. In addition, in patients with available CSF hypocretin-1 data ($n=35$), no correlation was found between CSF hypocretin-1 level and total ADHD symptoms severity ($r=0.045$, $p=0.821$), or inattention symptoms ($r=0.087$, $p=0.667$) or hyperactive-impulsive symptoms severity ($r=-0.065$, $p=0.750$).

Proportions with clinically significant levels of ADHD symptoms were higher in patients with NWoC and NWC compared with controls (Figure 1B). For the total ADHD category, compared with controls, proportions were significantly higher in patients with NWoC (difference 30.5 percentage points; 95% CI: 11.2, 52.6; $p=0.006$) and in patients with NWC (difference 14.9 percentage points; 95% CI: 3.7, 27.3; $p=0.013$). For the inattention category, compared with controls, proportions were significantly higher in patients with NWoC (difference 30.5 percentage points; 95% CI: 11.2, 52.6; $p=0.006$) and in patients with NWC (difference 11.4 percentage points; 95% CI: 0.7, 23.2; $p=0.048$). For the hyperactive-impulsive category, compared with controls, proportions were significantly higher in patients with NWoC (difference 23.1 percentage points; 95% CI: 4.9, 47.6; $p=0.034$) and numerically higher in patients with NWC (difference 11.4 percentage points; 95% CI: -2.7, 20.4; $p=0.053$). There were no significant differences in proportions between the NWoC and NWC groups for the total ADHD, inattention, or hyperactive-impulsive categories.

Burden of ADHD symptoms in narcolepsy

Because no significant differences in levels of ADHD symptoms or categorization were observed between the NWoC and NWC groups, we pooled both groups for subsequent analyses. Patients with clinically significant total ADHD symptoms had greater proportions with school grade repetition (difference 5.0 percentage points; 95% CI: -15.3, 30.4; $p=0.670$) compared with patients without clinically significant inattention symptoms, but this difference was not statistically significant. Patients with clinically significant total ADHD symptoms had a statistically significant 1.4-fold increase in depressive symptoms (LS-GMR 1.395; 95% CI: 1.072, 1.817; $p=0.013$) and a statistically significant 10% decrease in quality of life (LS-mean difference -10.165; 95% CI: -18.927, -1.403; $p=0.023$) compared with patients without clinically significant total ADHD symptoms.

ADHD symptoms, narcolepsy symptoms and psychostimulants

Because a number of psychostimulants used in narcolepsy (e.g. modafinil and methylphenidate) also have activity against inattention and hyperactive-impulsive symptoms,^{29,30} we sought to examine levels of ADHD symptoms in patients with narcolepsy who were either unexposed or exposed to these treatments. The association between treatment and ADHD symptoms was analyzed by comparing patients with narcolepsy not receiving treatment (reference category) with patients with narcolepsy receiving modafinil or methylphenidate and with controls (by definition in receipt of no treatment). The modafinil and methylphenidate groups were split into two groups, those receiving lower vs. higher doses, based upon their median values of 5.56 mg/kg/day (range 2.53–15.20) and 0.52 mg/kg/day (range 0.17–3.20), respectively. Of the 22 patients with available ADHD-RS scores receiving methylphenidate, 19 were also receiving modafinil. The numbers of patients in each treatment-group were too small to conduct meaningful analyses for the other less commonly used treatments.

With untreated narcolepsy patients as the reference category, controls had lower total ADHD symptoms (LS-GMR 0.618; 95% CI: 0.415, 0.922; $p=0.018$), indicating that patients with narcolepsy had higher ADHD symptoms regardless of treatment (Figure 2A). In patients receiving modafinil alone at any dose or methylphenidate doses ≥ 0.52 mg/kg/day (+ modafinil in 8/10), total ADHD symptoms were not significantly different from those receiving no treatment. In patients receiving methylphenidate doses <0.52 mg/kg/day (+ modafinil in 7/8), total ADHD symptoms were higher than those receiving no treatment (LS-GMR 1.725; 95% CI: 1.217, 2.445; $p=0.002$). In NWC patients treated with lower-dose methylphenidate <0.52 mg/kg/day vs. no treatment similar higher levels were observed for inattention (LS-GMR 1.597; 95% CI: 1.136, 2.246; $p=0.007$) and hyperactive-impulsive symptoms (LS-GMR 1.819; 95% CI: 1.174, 2.818; $p=0.007$).

We also sought to establish whether a similar or different pattern of treatment was observed for the other narcolepsy symptoms of daytime sleepiness, insomnia and fatigue. With untreated narcolepsy patients as the reference category, controls had significantly lower daytime sleepiness, insomnia and fatigue, indicating that patients with narcolepsy have higher levels of all three of these symptoms regardless of treatment (Figure 2B). In contrast to the findings with ADHD symptoms, none of the treatment groups were associated with any statistically significant differences in daytime sleepiness, insomnia or fatigue compared with patients not receiving treatment (Figure 2B).

Because treatments could have been introduced or added in a step-wise fashion over time during the course of the clinical management of patients with narcolepsy, we analyzed treatments received by the length of time between narcolepsy diagnosis and ADHD symptom measurement. The 'no treatment' and low-dose modafinil groups were associated with short time intervals between diagnosis and symptom measurement, whereas the high-dose modafinil and both methylphenidate groups (in conjunction with modafinil in the majority) were significantly associated with longer time intervals between diagnosis and symptoms measurement compared with patients not receiving treatment (Figure 2C).

Multivariate analyses of the association between ADHD symptoms and other variables

ADHD, sleep symptoms, and stimulants

In univariate analyses, subjectively rated daytime sleepiness, insomnia and fatigue were all associated with total ADHD symptoms. A 10% increase in daytime sleepiness was associated with a 5.0% increase in total ADHD symptoms (95% CI: 2.0, 8.1; $p=0.001$). A 10% increase in insomnia was associated with a 6.2% increase in total ADHD symptoms (95% CI: 3.8, 8.6; $p<0.001$). A 10% increase in fatigue was associated with a 4.7% increase in total ADHD symptoms (95% CI: 2.8, 6.6; $p<0.001$). In multivariate analyses (including the effect of study centre, EDS, insomnia, fatigue, age, sex, BMI z-score, interval between diagnosis and symptom score measurement, and treatment category), insomnia symptoms, fatigue and treatment with methylphenidate were associated with elevated inattention symptoms (Table 3). For every 10% increase in insomnia, inattention symptoms increased by 4.5% (95% CI: 0.8, 8.4; $p=0.017$); and for every 10% increase in fatigue, inattention symptoms increased by 2.7% (95% CI: 0.1, 5.4; $p=0.041$). In addition, both lower and higher dose of methylphenidate were associated with 1.6- and 1.8-fold higher inattention symptoms, respectively (Table 3). For hyperactive-impulsive symptoms, a similar picture was evident. For every 10% increase in insomnia, hyperactive-impulsive symptoms increased by 9.7% (95% CI: 5.3, 11.4; $p<0.001$). In addition, higher-dose modafinil, lower and higher methylphenidate doses were associated with 2.5-, 2.5- and 2.8-fold higher hyperactive-impulsive symptoms, respectively (Table 3). Multivariate adjusted LS means and 95% CIs for ADHD-RS symptoms by treatment category are shown in Figure 3.

ADHD, sleep symptoms, polysomnographic variables, and stimulants

Because polysomnography measures were not available for controls, these analyses could only be performed in patients with narcolepsy. Polysomnography was performed while not receiving treatment, but took place on average 1.2 years before ADHD-RS questionnaires were administered (range: 7.7 years before to 11 months after) (pas pour les nouveaux patients qui ont eu le bilan + les questionnaires au même moment). A step-wise regression analysis was first performed to identify polysomnography variables potentially associated with total ADHD symptoms while controlling for study centre variation. The only variable associated with total ADHD symptoms was log latency to sleep onset; a 10% increase in latency to sleep onset was associated with a 2.1% increase in total ADHD symptoms (95% CI: 0.6, 3.8; $p=0.011$) (c'est difficile à comprendre, ce sont des enfants qui s'endorment très vite (as-tu des valeurs moyennes?). In multivariate analyses (including study centre, latency to sleep onset, sleepiness, insomnia, fatigue, age, sex, BMI z-score, interval between diagnosis and symptom score measurement, and treatment category), latency to sleep onset remained significant; for every

10% increase in latency to sleep onset, inattention symptoms increased by 2.7% (95% CI: 0.2, 5.3; $p=0.032$). In addition, higher methylphenidate dose was associated with 2-fold higher inattention symptoms (Table 4). For hyperactive-impulsive symptoms, a similar picture was evident. For every 10% increase in latency to sleep onset, hyperactive-impulsive symptoms increased by 3.5% (95% CI: 0.7, 6.4; $p=0.015$); and for every 10% increase in insomnia, hyperactive-impulsive symptoms increased by 14.6% (95% CI: 6.1, 23.8; $p<0.001$). In addition, higher-dose modafinil, lower-dose methylphenidate, and higher-dose methylphenidate were associated with 2.4-, 2.2- and 2.7-fold higher hyperactive-impulsive symptoms, respectively (Table 4). No correlation between methylphenidate dose and insomnia symptoms (Spearman's $\rho = -0.036$, $p=0.746$) or log latency to sleep onset ($\rho = -0.147$, $p=0.157$) was demonstrated.

Discussion

In children/adolescents with narcolepsy, ADHD symptoms were approximately 2-fold higher compared with controls. In terms of clinically significant levels of ADHD symptoms, this threshold was met in approximately 30% of NwOC patients and 15% of NwC patients compared with approximately 5–6% of controls. We showed that ADHD symptoms are associated with a significant burden in young patients with narcolepsy. More specifically, patients with clinically significant levels of ADHD symptoms had higher levels of depressive symptoms, lower health-related quality of life and more educational problems.

The overall prevalence of ADHD in controls was similar to that identified both in a meta-analysis of studies examining the prevalence DSM-IV ADHD diagnoses in unselected populations (5.9–7.1%)³¹ and in a large epidemiological study of ADHD prevalence conducted in France (3.5–5.6%).³² Thus, the elevated rates observed in patients with narcolepsy compared with controls are unlikely to be accounted for by selection bias of controls, especially since these rates are consistent with findings of increased hyperactivity in an international cross-sectional survey of 42 children and adolescents with narcolepsy.⁵

Although the NwOC group appeared to show a numerically higher level/severity of ADHD symptoms in our study, the difference versus the NwC group was not statistically significant; however, this numeric difference may have resulted from the younger patient age in the NwOC group. In addition, no correlation between CSF hypocretin-1 and ADHD symptoms was demonstrated, while this was the case for fatigue, sleepiness and insomnia, suggesting that elevated ADHD symptoms in narcolepsy might be secondary to sleepiness or nocturnal sleep disturbance rather than a primary phenomenon directly related to hypocretin deficiency. However, very few patients had available CSF measurements, so the lack of any association might represent inadequate statistical power. Despite potential differences between the NwOC and NwC groups, we pooled these groups for subsequent analyses as HLA DQB1*0602 was present in 71.4% of patients with NwOC, CSF hypocretin-1 was low in both groups, and patient age was lower in the NwOC vs the NwC group, suggesting that patients with NwOC in our cohort were likely to develop cataplexy later.³³

Because treatments for narcolepsy, such as modafinil and methylphenidate,³⁴ are also used in children with ADHD,^{29,30} we investigated ADHD symptoms in patients who were either unexposed or exposed to treatment. Results from univariate and multivariate analyses differed, tending to support different conclusions as to the role of stimulant therapy for ADHD symptoms in patients with narcolepsy. In univariate analyses, total ADHD, inattention and hyperactive-impulsive symptoms were significantly higher in patients receiving lower methylphenidate dose compared with patients receiving no treatment. Neither the higher methylphenidate dose nor the modafinil groups were associated with significant differences in ADHD symptoms vs those not receiving treatment. Because of the cross-sectional nature of this study, it was not possible to attribute any causal relationships to these findings; however, a number of possible explanations can be considered. The observation that higher doses of modafinil and MPH were associated with longer time intervals between narcolepsy diagnosis and ADHD symptom measurement compared with those not receiving treatment or those receiving lower-dose modafinil would suggest that during the course of clinical management of patients with narcolepsy the dose of treatments may be increased and/or new treatments may be added to control narcolepsy symptoms. Interestingly, the lower-dose MPH group was associated with the longest interval and also with the highest ADHD symptom level, which might suggest physician inertia/reluctance to increase MPH dose. In general, treatments were associated with non-significant reductions in narcolepsy symptoms, especially in the higher-dose modafinil and MPH groups, compared with patients receiving no treatment (Figure 2B), but this appeared not to be the case for ADHD symptoms, for which symptoms tended to be higher in all treatment categories and significantly higher in the lower-dose MPH group (Figure 2A). Despite the fact that patients were being treated for narcolepsy and not specifically for ADHD, these findings might suggest that, in contrast to

narcolepsy symptoms, ADHD symptoms in patients with narcolepsy might be somewhat resistant to treatment with stimulants and might require a higher dose of MPH.

In multivariate analyses, however, a different conclusion regarding the role of stimulant therapy in narcolepsy was suggested; including the effect of study centre, sleepiness, insomnia, fatigue, age, sex, BMI z-score, interval between diagnosis and symptom score measurement, and treatment category, longer latency to sleep onset, subjective insomnia, subjective fatigue, and any use of methylphenidate were modestly associated with higher inattention symptoms. For hyperactive-impulsive symptoms, longer latency to sleep onset, subjective insomnia and use of stimulants, including higher-dose modafinil and any dose of methylphenidate, were strongly associated with higher hyperactive-impulsive symptoms (Table 3, Table 4, and Figure 3). The multivariate analysis findings with respect to stimulant use contrasted with the univariate analyses, in which only the lower-dose methylphenidate group was associated with higher ADHD symptoms. Given that low-dose methylphenidate use was associated with the longest interval between diagnosis and ADHD symptom measurement, it is likely that patients receiving lower-dose methylphenidate had longer duration of disease and a correspondingly greater burden of ADHD symptoms. The multivariate analyses included time interval between diagnosis and ADHD symptom measurement, allowing for an assessment of the effect of stimulant therapy on ADHD symptoms having adjusted for the potential confounding effect of this and other variables.

The association of ADHD symptoms, and in particular hyperactive-impulsive symptoms, to insomnia and psychostimulant therapy in multivariate analyses might suggest that psychostimulant therapy could delay the onset of nocturnal sleep, which in turn, could exacerbate ADHD symptoms. This is especially relevant since it is known that ADHD in the absence of narcolepsy is associated with significantly increased objective latency to sleep onset and subjective sleep onset difficulties, night awakenings, difficulties with morning awakenings, and daytime sleepiness compared with controls.³⁵ However, in the current study, we found no correlation between methylphenidate dose level and either subjectively rated insomnia symptoms or objective PSG latency to sleep onset. Therefore, this hypothesis remains unconfirmed and warrants further investigation in suitably designed longitudinal studies. If confirmed, this would have significant implications with respect to psychostimulant therapy in narcolepsy, which, while addressing daytime sleepiness and fatigue, might exacerbate insomnia. It is important to note that, with the exception of modafinil (and methylphenidate in the US), most treatments for narcolepsy are used off-label with no randomized-trial evidence to support their use. Therefore, there is an unmet need for well-conducted randomized controlled trials of novel agents in pediatric narcolepsy, such as sodium oxybate, which not only increase daytime alertness, but also consolidate nocturnal sleep.³⁶⁻³⁹

The strengths of this study are that it employed pre-planned data-collection methods and, to our knowledge, represents the largest cohort of pediatric patients with narcolepsy evaluated to date. A number of limitations must be acknowledged. This was a cross-sectional, observational, non-randomized study; therefore, causality cannot be attributed to any of the findings, which should be viewed as exploratory and hypothesis-generating in nature. Data were obtained from four different study centers; thus, although the effect of study centre variation was statistically controlled in both univariate and multivariate analyses, some of the observed differences could have been attributable to this or other unknown sources of variation. No clinical assessment or formal diagnosis of ADHD was undertaken and the age of onset of ADHD symptoms was not known. With regards to the polysomnography measures, it was not possible to assess the association of periodic limb movements of sleep with ADHD symptoms owing to the extent of missing data. Polysomnography was performed before ADHD-RS questionnaires were measured (*pas pour tous les patients*). The sample size of the NWoC group was too small to reliably assess differences between the NWC and NWoC groups. In addition, sample sizes in the treatment subgroups were also small, limiting the certainty of the findings with respect to treatment influences on ADHD symptoms. Finally, CSF hypocretin-1 measurements were available in only a small proportion of patients and serum ferritin levels were not collected.

In conclusion, pediatric patients with narcolepsy have a high burden of ADHD symptoms, approximately 2-fold higher compared with controls, with a higher level of depressive symptoms, poorer quality of life and educational problems. Moreover, in contrast to narcolepsy symptoms, for which some benefit of therapy was observed, ADHD symptoms appeared to be largely not responsive stimulant therapy. Although univariate analysis suggested that suboptimal doses of MPH might be associated with poor control of ADHD symptoms, multivariate analysis suggested that insomnia and use of higher-dose modafinil and use of MPH at any dose might be associated with elevated ADHD symptoms, especially hyperactive-impulsive symptoms, in patients with narcolepsy. It remains unclear, therefore, whether stimulant therapy is effective for ADHD symptoms in narcolepsy and whether hypersomnias and ADHD may or may not share a common underlying pathophysiology. Indeed, the lack of influence of age on ADHD symptoms in young patients with narcolepsy

might suggest a different pathophysiological mechanism for ADHD symptoms to that in young patients with ADHD without narcolepsy. Thus, the optimal treatment for ADHD symptoms in pediatric narcolepsy warrants further investigation in longitudinal intervention studies.

Acknowledgements

The study is part of a larger study financed by a grant (PHRC AOM07-138, Principal investigator: Isabelle Arnulf) from the French Health Ministry. The promotor is Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Conflict of Interest

Dr. Lecendreux has served as a consultant for Bioprojet, Shire, and UCB and Jazz Pharma and has received research support from Shire and UCB and honoraria from UCB and Shire. Y Dauvilliers has received funds for speaking and board engagements with UCB pharma, Jazz and Bioprojet. I Arnulf has received funds for speaking and board engagements with UCB pharma, and Jazz. P Franco has received funds for speaking from UCB. R Lopez has no conflicts of interest.

Figure Legends

Figure 1. A) ADHD-RS scores in controls versus patients with narcolepsy. †Data are back-transformed LS means and 95% CIs adjusted for study centre derived from a generalized linear model using Gaussian family and log link. **B) Percent with clinically significant ADHD categorization in controls versus patients with narcolepsy.** Comparisons vs controls: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 2. A) ADHD-RS scores, B) other subjective symptoms in controls and patients with narcolepsy by treatment received; and C) interval in years between diagnosis and questionnaire symptom assessments in patients with narcolepsy by treatment received. †Data are back-transformed LS means and 95% CIs adjusted for study centre derived from a generalized linear model using Gaussian family and log link. Comparisons vs patients with narcolepsy not receiving treatment: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. LD-MOD, lower-dose modafinil (< 5.56 mg/kg/day); HD-MOD, higher-dose modafinil (≥ 5.56 mg/kg/day); LD-MPH, lower-dose methylphenidate (< 0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority; HD-MPH, higher-dose methylphenidate (≥ 0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority.

Figure 3. Multivariate adjusted ADHD-RS scores by treatment received. †Data are back-transformed LS means and 95% CIs adjusted for study centre, daytime sleepiness, insomnia, fatigue, age, sex, BMI z-score, interval between diagnosis and symptom score measurement, and treatment category derived from a generalized linear model using Gaussian family and log link. Comparisons vs patients with narcolepsy not receiving treatment: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. LD-MOD, lower-dose modafinil (< 5.56 mg/kg/day); HD-MOD, higher-dose modafinil (≥ 5.56 mg/kg/day); LD-MPH, lower-dose methylphenidate (< 0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority; HD-MPH, higher-dose methylphenidate (≥ 0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority.

Table 1. Demographic, physical characteristics and clinical features at database registration

	Narcolepsy With Cataplexy	Narcolepsy Without Cataplexy	Controls
Number of subjects	86	22	67
Study centre, n			
Robert Debré Child Hospital, Paris	59	12	19
Mother and Child Hospital, Lyon	15	6	14
Gui de Chauliac Hospital, Montpellier	10	1	0
Pitié-Salpêtrière Adult Hospital, Paris	2	3	34
Age, median (min–max), y	14.0 (6.6–17.8)†	10.3 (5.9–17.4)*	14.8 (7.0–17.9)
Age category, n (%)			
Child <12 y	25 (29.1)	12 (54.5)	22 (32.8)
Adolescent ≥12 y	61 (70.9)	10 (45.5)	45 (67.2)
Sex, n (%)			
Male	48 (55.8)	10 (45.5)	27 (40.3)
Female	38 (44.2)	12 (54.5)	40 (59.7)
Body Mass Index			
Available data, n	82	21	51
z-score, median (min, max)	1.75 (–2.23, 5.75)***	1.94 (–0.64, 5.02)**	0.61 (–1.84, 4.02)
Overweight (including obesity)			
IOTF definition, ‡ n (%)	43 (52.4)***	11 (52.4)***	5 (9.8)
Obesity			
IOTF definition, § n (%)	18 (22.0)**	5 (23.8)*	2 (3.9)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ vs. controls. † $p < 0.05$. vs. narcolepsy without cataplexy; ‡ BMI prediction ≥ 25 kg/m² at 18 years of age. § BMI prediction ≥ 30 kg/m² at 18 years of age. IOTF, International Obesity Task Force.

Table 2. Background clinical features of patients with narcolepsy

	Narcolepsy Without Cataplexy (N=22)	Narcolepsy With Cataplexy (N=86)
Age at onset		
No. with available data, n	15	66
Median (min–max), years	7.8 (2.1–15.0)	9.8 (0.8–16.0)
HLA status		
No. with available data, n	21	74
HLA DQB1-0602, n (%)	15 (71.4)	68 (91.9)†
H1N1 vaccination, n (%)	1 (4.3)	11 (12.8)
CSF Hypocretin-1, pg/mL		
No. with available data, n	6	29
Median (min–max)	65.5 (5–359)	10.0 (0–86)†
Value <110 pg/mL, n (%)	4 (66.7)	29 (100)
Treated, n (%)		
No	6 (27.3)	28 (32.9)
Yes	16 (72.7)	57 (67.1)
Treatments, n (%)*		
Modafinil	15/16 (93.8)	52/57 (91.2)
Methylphenidate	9/16 (56.3)	27/57 (47.4)
Sodium oxybate	0	8/57 (14.0)
Venlafaxine	0	15/57 (26.3)
Other	2/16 (9.1)	12/57 (21.1)

*Patients be treated with more than one treatment. † p<0.05 vs. narcolepsy without cataplexy. CSF, cerebrospinal fluid; HLA, human leukocyte antigen genotyping. The ‘Other’ category includes: adrafinil, dexamphetamine, mazindol, melatonin, selective serotonin reuptake inhibitors, intravenous immunoglobulins, and tricyclic antidepressants.

Table 3. Multivariate GLM analysis of the association of sleep symptoms (daytime sleepiness, insomnia, and fatigue) and stimulants with ADHD symptoms in patients with narcolepsy and controls.

Variable	Inattention		Hyperactive-Impulsive	
	GMR (95% CI)	P-value	GMR (95% CI)	P-value
Log Pediatric Daytime Sleepiness Scale	1.114 (0.808, 1.536)	0.51	0.938 (0.703, 1.253)	0.666
Log Insomnia Severity Scale	1.590 (1.086, 2.329)	0.017	2.639 (1.714, 4.062)	<0.001
Log Fatigue Scale	1.324 (1.012, 1.731)	0.041	1.041 (0.801, 1.351)	0.766
Age	0.982 (0.946, 1.020)	0.355	0.971 (0.933, 1.011)	0.153
Male vs Female	1.057 (0.833, 1.342)	0.649	0.922 (0.718, 1.183)	0.523
BMI z-score	0.955 (0.877, 1.040)	0.293	0.940 (0.851, 1.038)	0.221
Years from diagnosis to symptom measurement	0.980 (0.902, 1.063)	0.620	0.930 (0.847, 1.021)	0.127
Controls vs untreated narcolepsy	0.835 (0.530, 1.317)	0.439	1.277 (0.796, 2.051)	0.311
lower-dose modafinil* vs untreated narcolepsy	1.311 (0.957, 1.796)	0.092	1.317 (0.862, 2.010)	0.203
higher-dose modafinil † vs untreated narcolepsy	1.471 (0.967, 2.237)	0.072	2.504 (1.611, 3.890)	<0.001
lower-dose methylphenidate‡ vs untreated narcolepsy	1.638 (1.095, 2.450)	0.016	2.511 (1.590, 3.966)	<0.001
higher-dose methylphenidate § vs untreated narcolepsy	1.779 (1.139, 2.779)	0.011	2.811 (1.651, 4.787)	<0.001

*Lower-dose modafinil (<5.56 mg/kg/day). †Higher-dose modafinil (≥5.56 mg/kg/day). ‡Lower-dose methylphenidate (<0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority. §Higher-dose methylphenidate (≥0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority. BMI, body mass index; GMR, geometric mean ratio.

Table 4. Multivariate GLM analysis of the association of polysomnographic latency to sleep onset, sleep symptoms (daytime sleepiness, insomnia, and fatigue), and stimulants with ADHD symptoms in patients with narcolepsy.

Variable	Inattention		Hyperactive-Impulsive	
	GMR (95% CI)	P	GMR (95% CI)	P
Log Latency to Sleep Onset	1.326 (1.024, 1.718)	0.0322	1.437 (1.074, 1.923)	0.015
Log Pediatric Daytime Sleepiness Scale	1.178 (0.699, 1.984)	0.5393	0.966 (0.569, 1.640)	0.899
Log Insomnia Severity Scale	1.992 (0.995, 3.986)	0.0517	4.178 (1.859, 9.392)	<0.001
Log Fatigue Scale	1.116 (0.715, 1.742)	0.6288	0.903 (0.618, 1.321)	0.599
Study Centre 2 vs 1	1.018 (0.407, 2.550)	0.9688	0.849 (0.223, 3.240)	0.811
Study Centre 3 vs 1	0.927 (0.486, 1.767)	0.8181	1.223 (0.591, 2.530)	0.587
Study Centre 4 vs 1	0.700 (0.204, 2.400)	0.5708	1.434 (0.355, 5.793)	0.613
Age	0.965 (0.915, 1.018)	0.1891	0.961 (0.914, 1.009)	0.112
Male vs Female	0.823 (0.568, 1.192)	0.3026	0.814 (0.572, 1.158)	0.252
BMI z-score	0.938 (0.814, 1.080)	0.3721	0.856 (0.725, 1.011)	0.066
Years from diagnosis to symptom measurement	0.991 (0.875, 1.123)	0.8856	0.938 (0.834, 1.054)	0.279
lower-dose MOD* vs untreated narcolepsy	0.984 (0.598, 1.618)	0.9485	0.837 (0.475, 1.475)	0.538
higher-dose MOD† vs untreated narcolepsy	1.187 (0.609, 2.314)	0.6146	2.354 (1.404, 3.946)	0.001
lower-dose MPH‡ vs untreated narcolepsy	1.515 (0.856, 2.683)	0.1539	2.212 (1.278, 3.828)	0.005
higher-dose MPH§ vs untreated narcolepsy	1.972 (1.060, 3.668)	0.0319	2.695 (1.438, 5.053)	0.002

Data exclude patients who received treatment on the day of the polysomnography examination (n=3). *Lower-dose modafinil (<5.56 mg/kg/day). †Higher-dose modafinil (≥5.56 mg/kg/day). ‡Lower-dose methylphenidate (<0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority. §Higher-dose methylphenidate (≥0.52 mg/kg/day) + modafinil in majority. BMI, body mass index; GMR, geometric mean ratio; MOD, modafinil; MPH, methylphenidate.

References

1. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369(9560):499-511.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, et al. Impact of Obesity in Children with Narcolepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013;19(7):521-8.
4. Inocente CO, Gustin M-P, Lavault S, et al. Depressive feelings in children with narcolepsy. *Sleep Medicine* 2014;15(3):309-14.
5. 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(4):e1116-23.
6. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, et al. Quality of Life in Children with Narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2014;DOI: 10.1111/cns.12291.
7. Hayes D, Jr. Narcolepsy with cataplexy in early childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(4):361-3.
8. Oosterloo M, Lammers GJ, Overeem S, de Noord I, Kooij JJ. Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2006;143(2-3):293-7.
9. Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *J Clin Sleep Med* 2008;4(6):591-600.
10. Modestino EJ, Winchester J. A retrospective survey of childhood ADHD symptomatology among adult narcoleptics. *J Atten Disord* 2013;17(7):574-82.
11. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: does the hypocretin/orexin system play a role? *Med Hypotheses* 2008;71(5):770-5.
12. Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41(6):803-12.
13. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders – Second Edition (ICSD-2). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
14. Carskadon MA, Dement WC, Mitter MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9(4):519-24.
15. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59(10):1553-62.
16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.
17. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
18. Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(5-6):325-31.
19. 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(4):455-8.
20. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2(4):297-307.
21. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37(2):147-53.
22. Chalder T, Deary V, Husain K, Walwyn R. Family-focused cognitive behaviour therapy versus psycho-education for chronic fatigue syndrome in 11- to 18-year-olds: a randomized controlled treatment trial. *Psychol Med* 2009;40(8):1269-79.
23. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res* 2005;14(4):186-201.
24. DuPaul GJ, Anastopoulos AD, Power TJ, Reid R, Ikeda MJ, McGoe y KE. Parent Ratings of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Factor Structure and Normative Data. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 1998;20(1):83-102.
25. Smucker MR, Craighead WE, Craighead LW, Green BJ. Normative and reliability data for the Children's Depression Inventory. *J Abnorm Child Psychol* 1986;14(1):25-39.
26. Simeoni MC, Auquier P, Antoniotti S, Sapin C, San Marco JL. Validation of a French health-related quality of life instrument for adolescents: the VSP-A. *Qual Life Res* 2000;9(4):393-403.
27. Serra-Sutton V, Ferrer M, Rajmil L, Tebe C, Simeoni MC, Ravens-Sieberer U. Population norms and cut-off-points for suboptimal health related quality of life in two generic measures for adolescents: the Spanish VSP-A and KINDL-R. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:35.

28. Davidian M. Generalized linear models for nonnormal response. In: *ST 732 Applied Longitudinal Data Analysis*. Raleigh, NC, USA: North Carolina State University, 2005:423-64.
29. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67(1):137-47.
30. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1073-86.
31. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012;9(3):490-9.
32. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord* 2011;15(6):516-24.
33. Andlauer O, Moore Ht, Hong SC, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35(9):1247-55F.
34. De la Herran-Arita AK, Garcia-Garcia F. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. *Drugs* 2013;73(16):1771-81.
35. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(9):894-908.
36. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002;25(1):42-9.
37. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003;26(1):31-5.
38. Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep* 2012;35(5):709-11.
39. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27(7):1327-34.

Figures
Figure 1

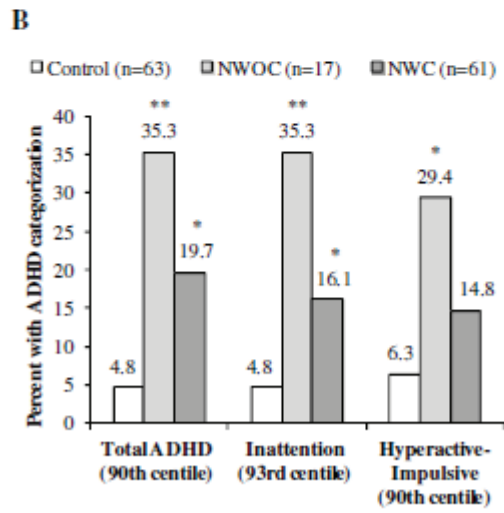
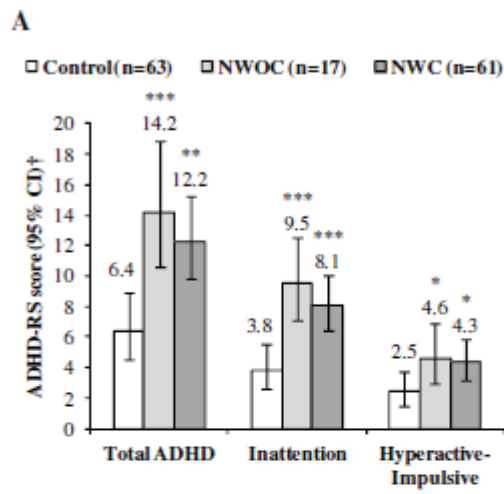


Figure 2

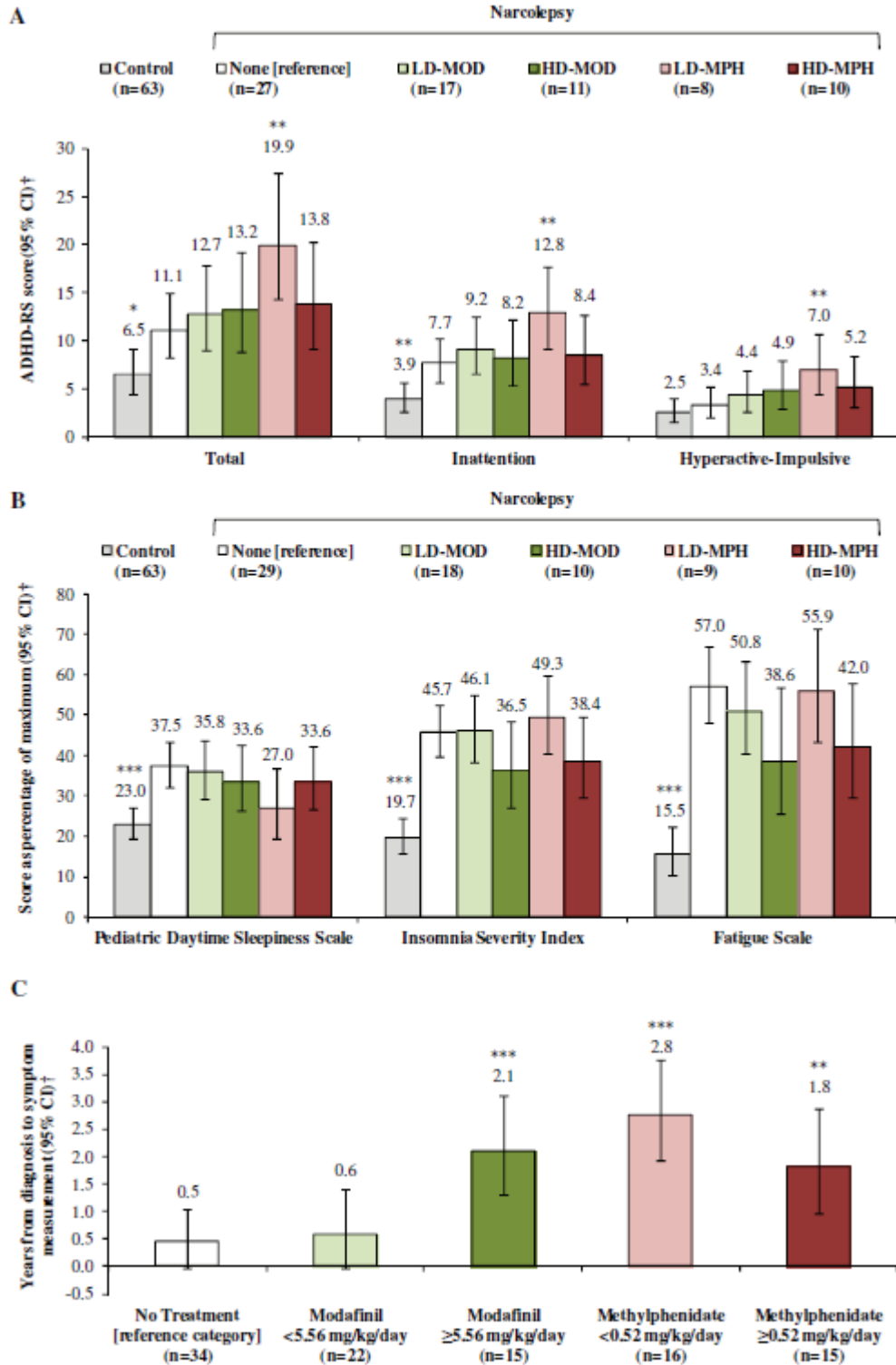
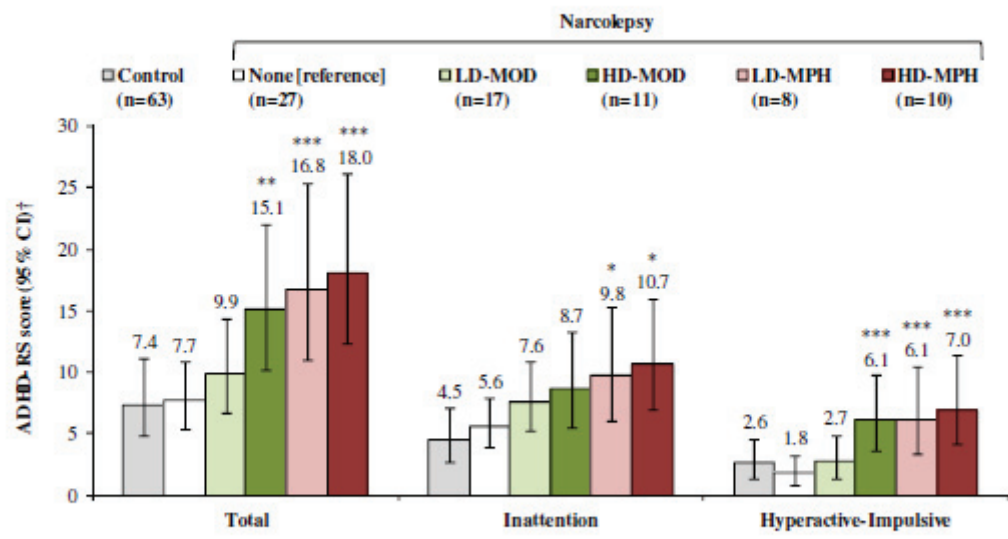


Figure 3.



2. ALLERGIES ET SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE CHEZ L'ENFANT : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Aydinoz S, Huang YS, Gozal D, Inocente CO, Franco P, Kheirandish-Gozal L. Allergies and Disease Severity in Childhood Narcolepsy: Preliminary Findings. Sleep soumission Février 2015

Le processus dégénératif des cellules à hypocrétine est associé à l'antigène leucocytaire humain de classe II (HLA-II), principalement l'allèle DQB1*0602 qui pourrait probablement entraîner, suite à une attaque auto-immune, la mort de ces neurones. L'HLA-II participe aux réponses immunitaires normales et pathologiques de l'organisme en présentant les antigènes aux lymphocytes T spécifiques. Ce mécanisme conduit à leur activation et leur prolifération.

La narcolepsie pourrait résulter d'une prédisposition génétique à un dysfonctionnement immunitaire, en particulier, à une activation accrue des cellules T2 auxiliaires (Th2). Ce dysfonctionnement se manifeste par des allergies, telles que la rhinite, la dermatite atopique et l'asthme. L'ensemble des symptômes de la narcolepsie répertoriés tout au long de cette thèse montre que cette maladie est composée de plusieurs phénotypes cliniques. Ceux-ci pourraient représenter différents mécanismes physiopathologiques.

L'hypothèse de ce travail est de s'interroger sur la participation des allergies liées aux Th2 dans la complexité des phénotypes de narcolepsie chez l'enfant.

Cette étude a été réalisée sur les données médicales rétrospectives de 468 enfants narcoleptiques, dont 275 atteints de narcolepsie avec cataplexie et 193 de narcolepsie sans cataplexie, recrutés dans trois grands centres pédiatriques du sommeil (en France, à Taiwan et aux États Unis).

Les enfants atteints de narcolepsie-cataplexie avaient nettement moins d'allergies (21,1%) que les patients sans cataplexie (48,7%) ($p < 0.001$). Ceci met en évidence les différences phénotypiques entre les patients avec et sans cataplexie, et suggère une implication d'un mécanisme allergique chez les patients narcoleptiques sans cataplexie.

**ALLERGIES AND DISEASE SEVERITY IN CHILDHOOD NARCOLEPSY:
PRELIMINARY FINDINGS**

**Secil Aydinoz, MD ^{(1)*‡}, Yu-Shu Huang, MD ^{(2)*}, David Gozal, MD ⁽¹⁾,
Clara O. Inocente ⁽³⁾, Patricia Franco, MD, PhD ⁽³⁾,
Leila Kheirandish-Gozal, MD, MSc ⁽¹⁾.**

¹Section of Sleep Medicine, Department of Pediatrics, Pritzker School of Medicine,
Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, IL 60637

² Department of Child Psychiatry and Sleep Center, Chang Gung Memorial Hospital, No.5,
Fusing St, Gueishan Township, Taoyuan Country, 333, Taiwan

³ Unité de Sommeil Pédiatrique & INSERM U1028 Service Épilepsie-Sommeil-Explorations
Fonctionnelles Neurologiques Pédiatriques, Hôpital Femme-Mère-Enfant 59, bd Pinel, 69677
Bron, France

*- both authors contributed equally to this work.

‡SA current address is: Department of Pediatrics, GATA Haydarpasa Teaching Hospital,
Istanbul, Turkey.

Financial Disclosures: DG and LKG are supported by National Institutes of Health grant
HL-65270.

Conflicts of Interest Statement: All authors declare no conflicts of interest in relation to this
work.

Corresponding Author: Leila Kheirandish-Gozal, MD, MSc, Section of Pediatric Sleep
Medicine, Department of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago,
5841 S. Maryland Avenue/MC2117, Chicago, IL 60637-1470

Phone: (773) 834-3815 ; Fax: (773) 834-1444; E-mail: lgozal@peds.bsd.uchicago.edu

Abstract

Introduction: Narcolepsy frequently begins in childhood, and is characterized by excessive daytime sleepiness, with the presence of cataplexy reflecting a more severe phenotype. Narcolepsy may result from genetic predisposition involving deregulation of immune pathways, particularly involving T helper 2 cells (Th2). Increased activation of Th2 cells is usually manifest as allergic conditions such as rhinitis, atopic dermatitis, and asthma. We hypothesized that the presence of allergic conditions indicative of increased Th2 balance may dampen the severity of the phenotype in children with narcolepsy.

Methods: A retrospective chart review of childhood narcolepsy patients was conducted at 3 major pediatric sleep centers. Patients were divided into those with narcolepsy without cataplexy (NC-) and narcolepsy with cataplexy (NC+). Demographics, polysomnographic and MSLT data, and extraction of information on the presence of allergic diseases such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma was performed.

Results: 468 children were identified, with 193 children in NC- group and 275 patients in the NC+ group. Overall, NC+ children were significantly younger and had higher BMI at diagnosis, as well as had shorter mean sleep latencies and increased number of SOREM. However, the frequency of allergic conditions was markedly lower in NC+ (58/275) compared to NC- patients (94/193; $p < 0.0001$).

Conclusion: Involvement of the immune system plays an important role in the pathophysiology of narcolepsy. Current findings further suggest that an increased shift toward Th2, as indicated by the presence of allergic conditions, may modulate the severity of the phenotype in childhood narcolepsy, and reduce the prevalence of cataplexy in these patients.

Introduction

Narcolepsy is a lifelong condition characterized by excessive daytime sleepiness (EDS), cataplexy, hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, and disturbed nocturnal sleep patterns. Narcolepsy frequently begins much earlier than it is clinically recognized, and in retrospect it has become apparent that symptoms typically start during childhood (1-3). EDS is almost always the presenting symptom of narcolepsy, and is typically manifest as onset of irresistible sleep episodes and sleep attacks. Cataplexy, which consists of partial or complete loss of skeletal muscle tone except for the respiratory and oculomotor muscles, is the most pathognomonic feature of narcolepsy when it is present. Three clinical types of narcolepsy have been described with different clinical features and underlying pathophysiology, and include narcolepsy with cataplexy (NC+), narcolepsy without cataplexy (NC-), and secondary narcolepsy, usually the result of CNS injury such as following head trauma, brain tumors, encephalitis, vascular malformations, and Prader-Willi Syndrome (3,4).

Primary narcolepsy including narcolepsy with (NC+) and without cataplexy (NC-) is a distinct clinical entity with a different underlying pathophysiology. This disease is secondary to the specific loss of hypothalamic hypocretin (orexin)-producing neurons in the lateral hypothalamus (5-8). In a large proportion of patients, the presence of cataplexy is associated with a more severe clinical phenotype. Pediatric cases sometimes fail to present the classic symptoms, and are frequently unrecognized and only diagnosed several years to even decades later in life (3, 9-12). Indeed, although narcolepsy usually starts in childhood, and despite the fact that significant advances have been made to recognize the pathophysiology of narcolepsy, the frequently is not suspected by the primary care physicians leading to erroneous diagnoses (3, 9-12). Recent work has shown that primary narcolepsy may result from genetic predisposition involving deregulation of immune pathways, as evidenced by association with a specific HLA allele, HLA-DQB1*0602, and by the presence of Tribbles 2-specific

antibodies and T-cell subsets, including Th2 cells (7, 13-17). Th2 lymphocytes play an important role in the immune system, particularly in the adaptive immune system (18, 19), and increased activation of these immune cell populations is usually manifest by an increased prevalence of allergic conditions such as rhinitis, atopic dermatitis, and asthma (20-22). We hypothesized that the presence of allergic conditions, indicative of increased Th2 balance, may dampen the severity of the phenotype in children with narcolepsy.

Subjects and Methods

A retrospective chart review of childhood narcolepsy pediatric patients between was conducted at 3 major pediatric sleep centers, namely the University of Chicago in Chicago, USA, Chang Gung Memorial Hospital in Taipei, Taiwan, and Hôpital Femme-Mère-Enfant , in Bron, France. Patients were divided into those with narcolepsy without cataplexy (NC-) and narcolepsy with cataplexy (NC+). Demographics, polysomnographic and MSLT data were extracted from individual medical records, and tabulated into a de-identified database, and subsequently reviewed and analyzed. We should note that only children who had an overnight polysomnographic evaluation followed by a 5-nap MSLT were included (23). In addition, extraction of available medical history information on the presence of allergic diseases, such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma was also performed. If mention of any of the Th2-related clinical diagnoses was not present in the medical record, these conditions were treated as being absent.

Descriptive statistics and χ -square tests, followed by Fisher Exact *post-hoc* corrections when appropriate were performed for comparisons of NC- and NC+ cases using MedCalc Statistical Software version 14.10.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014) . A p value of <0.05 was set as representing statistical significance.

Results

A total of 468 pediatric narcolepsy cases were identified, with 193 children in NC- group and 275 patients in the NC+ group. Mean age at diagnosis varied greatly, but occurred at significantly younger ages in NC+ compared to NC- children (Table 1). Although there were no differences in gender distribution among the 2 groups, BMI was significantly higher in NC+ affected patients, who also exhibited shorter mean sleep latencies and higher number of SOREM events during the MSLT (Table 1). Evidence of increased frequency of allergic conditions indicative of a shift to Th2 balance was present in 48.7% of NC- patients (94/193) when compared to 21.1% of NC+ (58/275; $p < 0.0001$). Notably, differences in asthma ($p < 0.0001$) and allergic rhinitis ($p < 0.0001$) emerged, but not for atopic dermatitis (Table 1; $p > 0.05$).

Discussion

This retrospective study emanating from 3 different pediatric sleep centers revealed that the presence of allergic conditions such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma, which are indicative of increased Th2 balance, may dampen the severity of the phenotype in children with narcolepsy, and reduce the prevalence of cataplexy.

Before discussing the potential implications of our findings some of the limitations inherent to this study merit mention. First and foremost, this was a retrospective study, such that the information of allergic conditions was not systematically investigated, as would be the case in prospective study design. Secondly, the diagnosis of any of the allergic conditions relied on parental report rather than be based on objective diagnostic criteria. However, it is highly unlikely that reporting of these co-existing conditions would be biased by the presence or absence of narcolepsy, such that the validity of current findings is inferred.

Our study confirms and expands on some phenotypic differences that are detectable in NC+ and NC- children. First, in this pediatric cohort, the presence of cataplexy was more frequent than its absence. Such divergence may indicate true differences in the cataplectic phenotype, or may reflect the earlier referral and diagnosis of more severely affected children. Secondly, significantly elevated BMI and increased prevalence of obesity have been previously noted in children with narcolepsy and cataplexy further impacting on quality of life, and the current study found similar differences in a much larger cohort (24-26). Thirdly, we also identified shorter sleep latencies in NC+ as well as increased frequency of SOREM episodes during the MSLT, thereby attesting to the increased severity of the narcolepsy condition among NC+ children.

It is now well accepted that an autoimmune basis for hypocretin cell loss is present in narcolepsy in association with selected HLA alleles and T cell receptor (TCR) polymorphisms (16-19, 27). It is also reported that there is an IgG abnormality in narcolepsy and other hypersomnia patients supporting the immune basis of this disease (28). Several studies have shown that children following exposure to streptococcus pyogenes or H1N1 vaccine may increase rates of narcolepsy onset by activation of T cells leading destruction of hypocretin neurons (28-32). Most cytotoxic T cells express TCRs that can recognize a specific antigen produced in viral infections. Once the T cells become activated, they have a cytotoxic role within the immune system and have the ability to make some cytokines to damage hypocretin cells (33). T helper cells play an important role in the immune system, particularly in the adaptive immune system. IN this context, Th1 cells subserve defense mechanisms aimed against intracellular bacteria and protozoa, and Th1 over activation against autoantigens underlies type 4 delayed-type hypersensitivity, such as seen in tuberculin reaction or Type 1 diabetes. Th2 cellular hyperactivation against autoantigens will cause Type1 IgE-mediated allergy and hypersensitivity, such as allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma (22-22, 34). Increased frequency of allergic conditions indicative of a shift to Th2 balance was clearly present in NC- patients when compared to NC+ group in our study. We are aware of two previously published studies whose findings would suggest that a preferentially enhanced Th2 phenotype might alter the clinical phenotype of narcolepsy (18, 35). Our findings therefore suggest that the underlying presence of an increased shift in the Th1:Th2 balance towards Th2 as indicated by the presence of allergic conditions may modulate the severity of the phenotype in childhood narcolepsy, and reduce the prevalence of cataplexy in these patients. Prospective multicenter studies exploring this immunophenotype appear warranted.

References

1. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in children: a practical guide to its diagnosis, treatment and follow-up. *Paediatr Drugs*. 2000;2:1-9.
2. Kothare SV, Kaleyias J. Narcolepsy and other hypersomnias in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:666-675.
3. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev*. 2009;13:169-80.
4. Michel L. Pediatric narcolepsy: clinical and therapeutical approaches. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:839-845.
5. Kroeger D, de Lecea L. The hypocretins and their role in narcolepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8:271-280.
6. Nishino S, Mignot E. Narcolepsy and cataplexy. *Handb Clin Neurol*. 2011;99:783-814.
7. Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:897-903.
8. Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med*. 2010;31:371-81.
9. Macleod S, Ferrie C, Zuberi SM. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord*. 2005;7:13-17.
10. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res*. 2005;59:399-405.
11. Kauta SR, Marcus CL. Cases of pediatric narcolepsy after misdiagnoses. *Pediatr Neurol*. 2012;47:362-365.
12. Com G, Einen MA, Jambhekar S. Narcolepsy with cataplexy: diagnostic challenge in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54:5-14.
13. Langdon N, Lock C, Welsh K, Vergani D, Dorow R, Wachtel H, Palenschat D, Parkes JD. Immune factors in narcolepsy. *Sleep*. 1986;9:143-148.
14. Mignot E, Tafti M, Dement WC, Grumet FC. Narcolepsy and immunity. *Adv Neuroimmunol*. 1995;5:23-37.
15. Bernardini C, Lattanzi W, Bosco P, Franceschini C, Plazzi G, Michetti F, Ferri R. Genome-wide gene expression profiling of human narcolepsy. *Gene Expr*. 2012;15:171-181.
16. De la Herrán-Arita AK, García-García F. Narcolepsy as an immune-mediated disease. *Sleep Disord*. 2014;2014:792687.
17. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselton S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Longstreth WT Jr, Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolná M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*. 2009;41:708-711.

18. Dauvilliers Y, Jaussent I, Lecendreux M, Scholz S, Bayard S, Cristol JP, et al. Cerebrospinal fluid and serum cytokine profiles in narcolepsy with cataplexy: a case-control study. *Brain Behav Immun*. 2014;37:260-266.
19. Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, Plazzi G, Mignot E. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep*. 2010;33:869-874.
20. Yu S, Kim HY, Chang YJ, DeKruyff RH, Umetsu DT. Innate lymphoid cells and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:943-950.
21. Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:435.
22. Harskamp CT, Armstrong AW. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32:132-139.
23. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Casey KR. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep*. 2012 ;35:1467-1473.
24. Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep*. 2010;33:1457-1464.
25. Nevsimalova S, Jara C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:320-325.
26. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimao R, Gustin MP, Castets S, Spiegel K, Lin JS, Arnulf I, Franco P. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:521-528.
27. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*. 1997; 20:1012–1020.
28. Tanaka S, Honda M. IgG abnormality in narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *PLoS One*. 2010;5(3):e9555.
29. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*. 2009;32:979-983.
30. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Heijbel H, Dahlström LA, Hallgren J, Sparen P, Jennum P, Mosseveld M, Schuemie M, van der Maas N, Partinen M, Romio S, Trotta F, Santuccio C, Menna A, Plazzi G, Moghadam KK, Ferro S, Lammers GJ, Overeem S, Johansen K, Kramarz P, Bonhoeffer J, Sturkenboom MC. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*. 2013 Feb 6;31(8):1246-54.
31. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012;7(3):e33536.

32. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*. 2011;70:410-417.
33. Fontana A, Gast H, Reith W, Recher M, Birchler T, Bassetti CL. Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? *Brain*. 2010;133:1300-1311.
34. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: Fates, functions, and faults". *Blood* 112: 1557.
35. Martínez-Orozco FJ, Vicario JL, Villalibre-Valderrey I, De Andrés C, Fernández-Arquero M, Peraita-Adrados R. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *J Sleep Res*. 2014;23:414-419.

Table1. Characteristics of children with narcolepsy with and without cataplexy.

	Narcolepsy with Cataplexy (NC+)	Narcolepsy without Cataplexy (NC-)	P value
n	275	193	
Age onset (years)	12.3±0.3 (6-18)	14.5±0.6 (7-19)	<0.05
% males	56.0%	54.9%	
BMI (kg/m2) [% obese]	24.7±0.9 [65.3%]	21.3±0.7 [38.2%]	<0.01
MSL (min)	2.9±0.3	5.4±0.4	<0.001
SOREM (#/5 nap MSLT)	3.7±0.2	2.8±0.3	<0.01
Asthma (+)	13	39	<0.0001
Allergic Rhinitis (+)	37	69	<0.0001
Atopic Dermatitis (+)	17	23	>0.05
Allergy Total (+)	58	94	<0.0001
>1 allergic condition	6	33	<0.001

3. CARACTÉRISTIQUES COGNITIVES DE L'ENFANT NARCOLEPTIQUE

Guignard-Perret A, Inocente CO, Mazza S, Bayard S, Herbillon V, Franco P. Cognitive characteristics of children with narcolepsy. Sleep Med, 2013, 14 (S), e128-129.

De rares études en pédiatrie ont décrit le fonctionnement intellectuel chez les jeunes patients (245). Comme ces enfants souffrent fréquemment de difficultés scolaires, les performances cognitives avaient été évaluées par le WISC-IV comprenant le quotient intellectuel total (QIT), l'indice de compréhension verbale (ICV), l'indice de raisonnement perceptif (IRP) et l'indice de mémoire de travail (IMT)). Les tests psychométriques ont souvent été réalisés après le diagnostic, ce qui explique que certains de ces patients étaient déjà sous traitement psychostimulant (modafinil ou méthylphénidate).

Nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques cognitives chez 56 enfants et adolescents atteints de narcolepsie du Centre de Référence Pédiatrique de Narcolepsie à Lyon suivis de 2008 à 2013.

Parmi les participants, 39 ont effectué un test de WISC-IV. Aucune différence pour les caractéristiques cliniques ou électrophysiologiques n'a été retrouvée entre les patients testés et non testés. Trente-six % des enfants testés avaient un haut potentiel intellectuel (HPI), surtout au niveau verbal (ICV >130). Comparés aux enfants à potentiel normal, les enfants avec HPI provenaient de niveau social plus élevé ($p < 0.001$), avaient plus de microéveils spontanés à la polysomnographie ($p = 0.01$) et étaient plus souvent sous psychostimulants ($p = 0.025$). Il existe une corrélation positive entre les indices (ICV et QIT) et respectivement le niveau social et les microéveils spontanés. D'autre part, il existe une corrélation positive entre l'indice IRP et le % de sommeil paradoxal (SP) ($p = 0.002$), la durée du SP ($p = 0.004$) et la présence de cataplexie ($p = 0.009$). Une corrélation négative a été retrouvée entre l'index d'apnée hypopnée obstructive (IAHO) et les différents indices du WISC IV. L'IVP était en relation avec les difficultés scolaires ($p = 0.02$).

Bien que ces résultats devront être validés à plus grande échelle, nous avons trouvé chez ces patients une relation intéressante entre l'indice de raisonnement perceptif et le % de SP ainsi que les manifestations anormales du SP comme les cataplexies. D'autre part, ces données mettent de nouveau en exergue l'influence négative des troubles respiratoires obstructifs du sommeil sur les performances cognitives des enfants.

4. CONSOLIDATION NOCTURNE D'UN APPRENTISSAGE ÉPISODIQUE CHEZ LES ENFANTS NARCOLEPTIQUES

C. O. Inocente, J. B. Sauzeau, A. Guignard-Perret, V. Herbillon, P. Franco S. Mazza. Le Congrès du Sommeil. SFRMS, Marseille (2013) : 58

Introduction : Alors que le sommeil semble favoriser la consolidation des apprentissages épisodiques chez l'adulte, peu de données sont disponibles chez les enfants normo-dormeurs ou ceux atteints de pathologie du sommeil.

Objectif : Évaluer, chez des enfants atteints de narcolepsie, la consolidation mnésique induite par une nuit de sommeil, en comparaison à des enfants sans troubles nocturnes.

Méthodes : 9 enfants narcoleptiques non-traités ont été comparés à 9 enfants sans trouble du sommeil (appariés en fonction de l'âge et du sexe), lors d'une épreuve de mémoire visuo-spatiale de type memory. Une phase d'apprentissage a eu lieu le soir au coucher et une restitution le matin au lever.

Résultats : Malgré des différences caractéristiques de l'architecture du sommeil, de la somnolence diurne objective et subjective entre nos 2 groupes, aucune différence significative n'a été observée lors du test de mémoire. Les enfants narcoleptiques et leurs contrôles ne présentaient pas de performances significativement différentes lors de la phase d'apprentissage au coucher (pourcentage de cartes correctement rappelées : 83% +/-0,08 vs 79% +/-0,08), ni même lors de la restitution au lever. En effet, après une nuit de sommeil, les enfants narcoleptiques parvenaient à rappeler 73,9% des cartes (+/-0,12) et les enfants contrôles 70,4% (+/-0,11) (p=NS). Les performances obtenues au test de mémoire ne corrôlaient avec aucun paramètre polysomnographique mesuré.

Conclusion : Ces résultats indiquent que la consolidation nocturne des apprentissages épisodiques visuo-spatiaux des enfants narcoleptiques évalués dans cette étude ne différait pas de celle de leurs contrôles. Il faut toutefois noter le faible nombre de contrôles et que ceux-ci sont hospitalisés pour bilan. La consolidation nocturne des apprentissages procéduraux ou à contenu émotionnel serait à investiguer dans cette pathologie.

5. L'ENFANT ET L'ADOLESCENT HYPERSOMNIAQUE : DIAGNOSTIC ET PRISE CHARGE

P. Franco, C. Inocente, A. Guigmard-Perret, A. Raoux, N. Christol, J. S. Lin. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2013, 16 : 70-80.

Les hypersomnies sont des troubles du sommeil qui se manifestent par une somnolence diurne excessive accompagnée d'évènements endogènes ou exogènes affectant la quantité et/ou la qualité du sommeil. Les manifestations cliniques comprennent le syndrome d'insuffisance de sommeil induit par le comportement, des causes biologiques, comme les hypersomnies dues à des causes médicales ou chirurgicales, post-traumatiques, maladie génétique, tumeur cérébrale, infections, troubles endocrinien ou métabolique, prise d'une substance, alcool ou drogue, et, plus rarement, d'origine centrale, notamment la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique et l'hypersomnie récurrente.

La narcolepsie est une maladie neurologique rare caractérisée par une somnolence diurne excessive irrésistible et invalidante et par une tétrade symptomatologique plus ou moins complète : la cataplexie, la paralysie du sommeil, les hallucinations hypnagogiques et qui débute avant l'âge de 18 ans, dans 50% des cas. Ces symptômes ont été bien décrits dans la littérature. Néanmoins, il existe d'autres symptômes dans la narcolepsie, telles des manifestations du sommeil paradoxal, des dyssomnies, l'obésité, la puberté précoce et des troubles psychologiques et du comportement. Certains de ces symptômes semblent être plus importants chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte atteints de narcolepsie. Cependant, ces manifestations ont un impact sur les aspects psychologiques, sociaux et scolaires des enfants. Bien que sa physiopathologie ne soit pas encore établie, elle est décrite par la perte de neurones à hypocrétine dans l'hypothalamus postérieur, probablement par une attaque auto-immune. Le traitement médicamenteux est constitué de psychostimulants contre la somnolence et d'antidépresseurs, en présence de cataplexie.

Dans ce chapitre, nous décrivons une revue de la littérature sur la narcolepsie pédiatrique. Cette revue nous a permis d'orienter d'avantage nos recherches vers la caractérisation de la maladie chez l'enfant et l'adolescent et d'évaluer sa prise en charge thérapeutique.

L'enfant et l'adolescent hypersomniaque : diagnostic et prise en charge

Hypersomnia in childhood and adolescence : diagnosis and management

Patricia Franco^{1,2}
 Clara Inocente²
 Anne Guignard-Perret¹
 Aude Raoux¹
 Noémie Christol¹
 Jian Sheng Lin²

¹ Unité de Sommeil Pédiatrique & Centre de Référence Maladies Rares Narcolepsie, Hypersomnie et maladie de Kleine-Levin, Hôpital Femme Mère Enfant, Université Lyon 1, 59, boulevard Pinel, 69500 Lyon, France

² CRNL, Inserm U1028, UMR 5292, Université Lyon 1, France
 <Patricia.Franco@chu-lyon.fr>

Résumé. La narcolepsie cataplexie est une affection neurologique rare, débutant souvent avant l'âge de 20 ans. Cette affection se caractérise par des accès de sommeil irrésistibles, une somnolence diurne excessive qui se manifeste parfois chez l'enfant par une hyperactivité anormale, des cataplexies pouvant entraîner des chutes brutales sans perte de conscience, des hallucinations hypnagogiques, des paralysies de sommeil et une dysomnie. Chez l'enfant, une prise de poids rapide en début de maladie est fréquemment retrouvée ainsi qu'un risque de puberté précoce.

Ces manifestations affectent gravement l'humeur, la vie relationnelle et scolaire des enfants. 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 avec des effets secondaires cardiovasculaires potentiels. Les cataplexies peuvent être invalidantes dans la vie quotidienne avec risque de chutes et de blessures et nécessiter la mise en place d'un traitement pharmacologique. Il n'existe pas actuellement de traitement étiologique de cette affection. L'éducation familiale, les siestes préventives, l'aide psychologique et académique, un suivi multidisciplinaire 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.

Mots clés : hypersomnie, somnolence, narcolepsie, enfant, sommeil

Abstract. Narcolepsy with cataplexy is a rare but long-lasting and disabling disorder with onset often in childhood. Excessive daytime sleepiness, uncontrollable sleep attacks with periods of hyperactivity, and partial or complete cataplexy leading to abrupt falls without loss of consciousness are the major symptoms of the disorder together with hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, and dysomnia. In childhood, rapid weight gain often occurs at disease onset and a risk of precocious puberty has also been reported. These manifestations seriously affect children's emotions and disturb school and social life. Due to the chronic nature of the disorder with persistence of symptoms throughout life, long-term treatment which targets sleepiness is often required, however, this is associated with potential secondary cardiovascular effects. Since cataplexy may be disabling in every day life with a risk of falls, antiepileptic treatment may be necessary early on in the course of the disease. To date, there is no available medication to treat the cause of the disorder. Familial education, scheduled naps, psychological and academic support, and multidisciplinary follow-up play a crucial role in the management of symptoms, and in combination with pharmacological treatment, aim to provide a better quality of life and outcome for children with narcolepsy.

Key words: hypersomnia, sleepiness, narcolepsy, child, sleep

L' hypersomnie se manifeste par une somnolence diurne excessive dont l'expression clinique est extrêmement variée (*encadré 1*). Toutes les causes d'excès de sommeil diurne doivent être recherchées [1]. Elles comprennent le syndrome d'insuffisance de sommeil induit par le comportement, de loin la cause la plus fréquente chez l'adolescent. Les hypersomnies dues à des causes chirurgicales ou médicales (troubles

respiratoires nocturnes, hypersomnie post-traumatique, liée à une tumeur cérébrale, à une infection, à un trouble endocrinien ou métabolique), hypersomnie liée à la prise de substances (sédatives ou à l'arrêt de psychostimulants), d'alcool ou de drogues et beaucoup plus rarement les hypersomnies d'origine centrale au sens strict du terme, narcolepsie, hypersomnie idiopathique et hypersomnie récurrente.

mtp

Tirés à part : P. Franco

Pour citer cet article : Franco P, Inocente C, Guignard-Perret A, Raoux A, Christol N, Lin JS. L'enfant et l'adolescent hypersomniaque : diagnostic et prise en charge. *mt pédiatrie* 2013 ; 16(2) : 70-80 doi:10.1684/mp.2013.0481

Encadré 1
**Les manifestations cliniques
de la somnolence diurne excessive :**

- le temps de sommeil ou tout au moins temps passé au lit prolongé de plus de 2 ou 3 heures par rapport au temps moyen pour l'âge ou supérieur aux courbes physiologiques établies pour l'âge [33] ;

- persistance ou réapparition d'une sieste régulière chez un enfant de plus de 6 ans [33] ;

- réveils difficiles avec parfois véritable ivresse de sommeil ;

- présence d'accès de sommeil diurne incoercibles favorisés par des activités monotones : travail scolaire, télévision, trajets courts en voiture, repas, ou signalés par les parents sous la forme d'endormissements alors que l'enfant est en train de parler, de manger, de jouer ou même de marcher ;

- existence d'une somnolence diurne excessive manifestée par une agitation ou d'une hyperactivité anormale associée à des siestes inopinées survenant dans des conditions d'horaires, de lieux ou de positions de sommeil tout à fait inhabituelles ;

- par l'apparition de troubles comportementaux et émotionnels sous forme d'une agressivité anormale, d'une impulsivité et d'une intolérance aux frustrations, d'une timidité pathologique, de trouble de l'attention associés à une diminution des performances scolaires.

Cette somnolence diurne peut engendrer des comportements automatiques (écriture automatique) survenant à l'insu de l'enfant.

L'enfant peut également signaler des troubles visuels transitoires comme une diplopie ou une vision floue. Ces troubles visuels sont souvent associés à des bâillements anormalement fréquents.

La narcolepsie avec ou sans cataplexie

Définition

La **narcolepsie** est une maladie neurologique sévère caractérisée par deux signes cardinaux, les accès de sommeil irrésistibles et les cataplexies [1].

La **somnolence diurne excessive (SDE)** et les accès de sommeil irrésistibles sont les premiers symptômes de la maladie. Ces accès de sommeil sont de durée variable et ne sont pas toujours réparateurs chez l'enfant.

La **cataplexie**, est le signe le plus spécifique de la maladie. Elle consiste en un brusque relâchement du tonus musculaire sous l'influence d'une émotion, le plus souvent agréable (rire, plaisanterie, etc.), plus rarement désagréable (colère, frustration, surprise), ou encore lors d'activités physiques (descente d'un escalier). La cataplexie est brève d'une fraction de seconde à plusieurs minutes. La fréquence de la cataplexie est d'environ 80 % chez les narcoleptiques. Elle est vécue en pleine

conscience. Les cataplexies peuvent être complètes entraînant l'affaissement du sujet, ou plus souvent partielles n'affectant que les muscles du cou d'où une flexion de la tête en avant, les muscles du visage, les muscles des membres avec lâcher d'objet ou déroboement des genoux. Souvent en début de maladie, l'enfant se présente avec une hypotonie de la face, une fermeture des paupières et une protrusion de la langue (*figure 1*). Mais il peut aussi présenter des grimaces faciales avec froncement de sourcils et mouvements de la langue (*figure 2*) ou des mouvements plus complexes [2].

Les autres signes sont dits accessoires car inconstants.

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. 39 % des patients en présentent au cours de leur maladie.

La **paralysie du sommeil** est une incapacité soudaine à mobiliser les membres, la tête, à se retourner dans son lit, survenant dans la transition de la veille au sommeil ou du sommeil à la veille, tandis que le sujet est subjectivement éveillé. Elle est proche de la cataplexie mais en diffère par sa survenue dans la transition de la veille au sommeil et par l'absence de circonstance émotionnelle. Elle est beaucoup plus longue, jusqu'à une dizaine de minutes, que celle pouvant affecter un sujet normal. Elle est inconfortable voire effrayante, surtout lorsqu'elle est accompagnée d'une hallucination hypnagogique elle-même désagréable. 29 % des patients en présentent lors de leur maladie.

Dans une série de 94 enfants âgés de $9,9 \pm 3,9$ ans, seulement 14 % des enfants présentaient les symptômes complets de la tétrade narcoleptique [3].

Autres signes associés : En plus de ces quatre signes il faut signaler le **sommeil perturbé**, avec un endormissement quasi immédiat mais de fréquents éveils nocturnes. Certains auteurs [4] ont attribué la fragmentation accrue du sommeil des enfants narcoleptiques à la présence de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. Mais cette fragmentation du sommeil peut survenir en dehors de tous 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. Ces patients ont aussi souvent des **parasomnies** de type somniloquie (parler dans son sommeil) ou de trouble du comportement du sommeil paradoxal (rêve agi), au point qu'il peut parfois être le symptôme le plus pénible pour le patient.

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 (plus de 4 kg en 6 mois), qui tend à se stabiliser sur une courbe haute du percentile malgré des mesures diététiques appropriées (*figure 3*) [5, 6]. Cette augmentation de poids conduit à

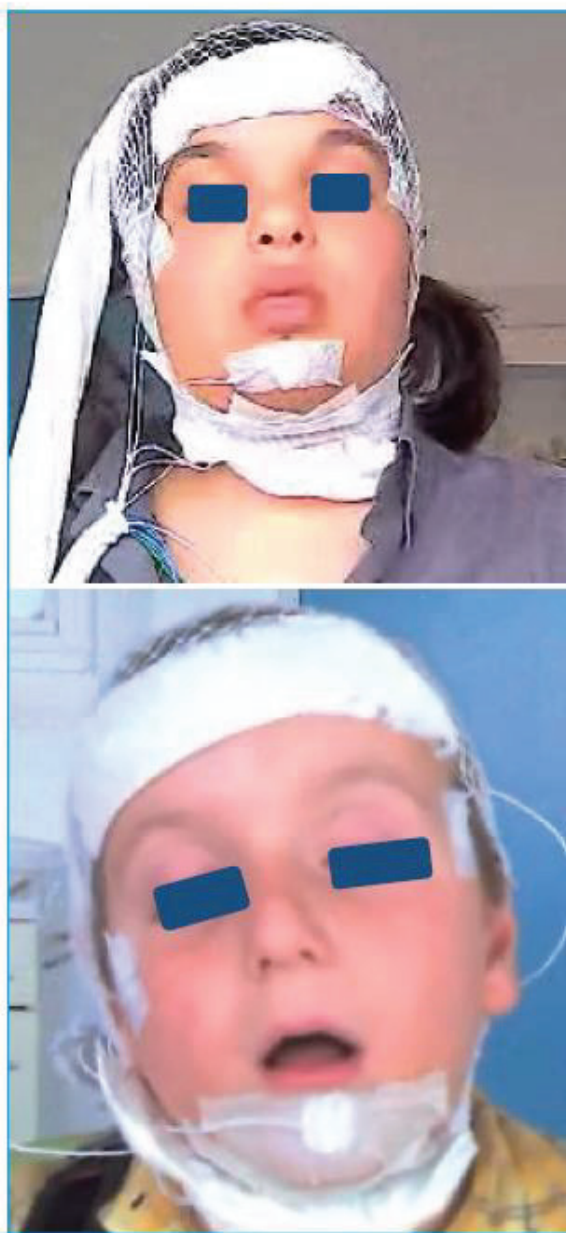


Figure 1. Photos d'enfants présentant une protrusion de la langue, une hypotonie faciale.

une obésité dans plus de 50 % des cas [5-7]. Cette obésité n'est pas associée aux traitements médicamenteux. Malgré de nombreuses études menées chez l'adulte, aucun mécanisme associé à cette prise de poids n'a pu être établi (pas de différence au niveau alimentaire, de l'activité physique, du métabolisme de base, de la leptine sérique

ou du LCR) [8, 9]. Il y aurait en revanche des modifications du comportement alimentaire chez ces patients. Certains patients ont des stratégies d'adaptation à leur somnolence diurne en limitant les repas en journée, en chargeant ceux du soir ou en mangeant la nuit [5, 7, 9]. Des **pubertés précoces** peuvent aussi se développer chez ces patients, associées ou non à l'obésité [10, 11]. Cette somnolence anormale peut se manifester par une agressivité, une intolérance aux frustrations, une impulsivité, **des troubles de l'attention ou une hyperactivité anormale** (TDHA) et être responsable d'une **diminution des performances scolaires** qui sont retrouvées chez 66 à 100 % de ces enfants [6, 7] 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 et à une dépression. Les problèmes de comportements, de dépression et les difficultés sociales sont retrouvés dans les différentes séries dans 33, 44 et 66 % des enfants narcoleptiques [6, 7, 12] et conduisent à une détérioration de la qualité de vie chez ces enfants [13].

Pour certains auteurs, les symptômes de la narcolepsie seraient plus sévères chez l'enfant que chez l'adulte [4, 14]. Dans une étude rétrospective récente portant sur 51 enfants, Aran *et al.* ont comparé les enfants ayant commencé leur maladie avant, pendant et après leur puberté [6]. Les enfants prépubères auraient moins de paralysies du sommeil et de mouvements périodiques des jambes et des cataplexies moins sévères que les enfants plus âgés. D'autre part, Nevsimalova *et al.* ont comparé des adolescents narcoleptiques avec et sans cataplexie, les patients présentant des cataplexies auraient un tableau plus sévère. Ils seraient plus souvent obèses et auraient un sommeil de moins bonne qualité [12].

Épidémiologie

La narcolepsie est une affection neurologique rare. Sa prévalence se situe entre 0,026 et 0,035 % de la population, soit entre 15 000 et 20 000 patients en France [15]. L'âge de début varie de la première enfance à la cinquantaine, avec un pic principal vers 15 ans et un second pic vers 35 ans. La narcolepsie est très rarement diagnostiquée chez l'enfant prépubère. Pourtant, deux études portant respectivement sur 157 patients américains et 105 patients tchèques ont montré que la maladie commence pour plus de la moitié des cas avant l'âge de 20 ans [14, 16]. En Finlande, les chiffres de prévalence de la narcolepsie chez l'enfant seraient de 0,03 % [17]. Le premier symptôme à apparaître est le plus souvent la somnolence diurne excessive mais les cataplexies peuvent aussi inaugurer l'entrée dans la maladie. Ces deux symptômes majeurs peuvent apparaître de façon brutale rendant facile le repérage de l'âge de début de la maladie, mais ils peuvent aussi survenir de façon insidieuse

17. Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One* 2012; 7 : e33723.
18. Mignot E, Lin L, Rogers W, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68 : 686-99.
19. Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98 : 365-76.
20. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 2009; 32 : 175-80.
21. 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.
22. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27 : 469-74.
23. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010; 120 : 713-9.
24. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 2009; 41 : 708-11.
25. Dauvilliers Y, Maret S, Bassetti C, et al. A monozygotic twin pair discordant for narcolepsy and CSF hypocretin-1. *Neurology* 2004; 62(11) : 2137-8.
26. Orellana C, Villemin E, Tafti M, Carlander B, Besset A, Billiard M. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17(Suppl 1) : 50-3.
27. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32 : 979-83.
28. Han F, Lin L, Warby S, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 2011; 70 : 410-7.
29. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33 : 1428-30.
30. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012; 7 : e33536.
31. Snow A, Gozal E, Malhotra A, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents : clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002; 110 : e74.
32. 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.
33. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence : reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003; 111 : 302-7.
34. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369(9560) : 499-511.
35. Leger DB, F; Richard, JB; Godeau, E. Total Sleep Time Severely Drops during Adolescence. *PLoS One* 2012; 7 : e45204.
36. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11 : 918-28.
37. Lecendreux M, Dauvilliers Y, Arnulf I, Franco P. [Narcolepsy with cataplexy in the child : clinical evaluation and therapeutical management]. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164 : 646-57.
38. Lecendreux M, Bruni O, Franco P, et al. Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *J Sleep Res* 2012; 21 : 481-3.
39. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011; 12 : 550-6.
40. Tablets. UfaDASA#HMPPm. Safety Alert for Human Medical Products : Provigil (modafinil) Tablets. Silver Spring, MD : <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152701.htm>, 2007.
41. Agency EM. Questions and answers on the review of medicines containing modafinil -Indications restricted following review procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended. 2010.
42. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med* 2003; 4 : 579-82.
43. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15 : 476-95.
44. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants : A long-term chart review. *Sleep Med* 2013; 14 : 30-6.
45. Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy : a retrospective study. *Sleep* 2012; 35 : 709-11.
46. Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006; 29 : 1025-9.
47. 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.
48. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, et al. 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.
49. Inocente CD, Arnulf I, Bastuji H, et al. Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor : An Alternative Stimulant for Narcolepsy-Cataplexy in Teenagers With Refractory Sleepiness *Clin Neuropharmacol* ; 35 : 55-60.
50. Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep Med* 2007; 8 : 427-40.

Chapitre 6

*Les aspects thérapeutiques dans les
narcolepsies avec somnolence réfractaire*

La somnolence diurne excessive (SDE) est le principal et le plus invalidant symptôme de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Cependant, différentes causes physiopathologiques peuvent provoquer la SDE, tels qu'un déficit en hypocrétine-1 dans la narcolepsie. Or, les causes de l'hypersomnie idiopathique sont encore inconnues.

Les hypersomnies peuvent être d'origine centrale, comme la narcolepsie, ou secondaires, dues à un craniopharyngiome ou à un traumatisme crânien par exemple. Jusqu'à présent, le traitement des hypersomnies a été symptomatique et basé sur la stimulation des systèmes d'éveil, comme la dopamine, l'histamine et la noradrénaline. Parmi les traitements les plus utilisés contre la SDE, le modiodal est souvent le premier choix en France, suivi par le méthylphénidate et/ou l'oxybate de sodium. Face à une somnolence excessive résistante à ces traitements, d'autres solutions thérapeutiques ont été proposées.

Dans le premier paragraphe, nous rapportons notre expérience avec le Pitolisant (ou BF2-649) chez quatre adolescents atteints de narcolepsie-cataplexie sévère réfractaire aux autres traitements psychostimulants.

Les neurones à hypocrétine ont une action généralisée en activant les neurones à histamine et en modulant divers systèmes hypothalamiques. Le dysfonctionnement du système à hypocrétine serait l'élément principal de la physiopathologie de la narcolepsie. Une diminution de la sécrétion d'histamine dans le LCR a aussi été rapportée. Cette amine pourrait jouer un rôle avec l'hypocrétine dans la physiopathologie de la narcolepsie par sa neurotransmission centrale réduite chez les patients narcoleptiques présentant un faible taux d'hypocrétine. Le déficit en hypocrétine peut entraîner la réduction de la neurotransmission de l'histamine et la somnolence diurne excessive.

Le Pitolisant est un autorécepteur H3 de l'histamine, qui augmente l'éveil et le taux d'histamine cérébrale par un blocage de sa recapture chez les modèles animaux de narcolepsie. Il améliore la vigilance chez les adultes atteints de narcolepsie. Ces résultats n'avaient, jusqu'à présent, pas été rapportés dans la population pédiatrique.

La somnolence diurne excessive subjective a été réduite avec le Pitolisant seul et aussi lorsqu'il était combiné à d'autres traitements (mazindol, méthylphénidate ou oxybate de sodium). Il a également amélioré la latence d'endormissement aux tests de maintien de l'éveil (TME) et diminué la sévérité et la fréquence des cataplexies. Les effets indésirables étaient mineurs et transitoires (insomnie, céphalées, bouffées de chaleur, douleurs dans les jambes et

hallucinations), l'insomnie a cependant persisté chez deux adolescents. Il a été utilisé pendant environ 13 mois dans le traitement de ces patients.

Le Pitolisant pourrait être un traitement alternatif contre la somnolence diurne excessive chez les patients narcoleptiques pédiatriques. Il semble intéressant dans son rapport bénéfices-risques pour le traitement à long terme de la SDE et dans les cas de narcolepsie résistantes aux autres traitements, y compris peut-être dans le traitement des cataplexies.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous décrivons notre expérience du traitement des hypersomnies par le mazindol, un traitement non-amphétaminique tricyclique qui réduit l'appétit et stimule le système nerveux sympathique. Cette molécule anorexigène qui traite l'obésité exogène a été utilisée pour la première fois en 1975 contre la narcolepsie afin de réduire les attaques de sommeil quotidiennes et la cataplexie. En 2010, suite aux problèmes posés par le benfluorex (Médiator), utilisé dans le traitement du diabète de type 2 avec surcharge pondérale et soupçonné d'avoir causé des centaines de décès par valvulopathies et hypertension pulmonaire, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et les Centres de Référence Nationale pour la Narcolepsie et Hypersomnie Idiopathique ont adopté des mesures de prévention des risques de l'utilisation à long terme en prescrivant des examens complémentaires, comme une échographie cardiaque avant et pendant son utilisation.

Sous mazindol, la SDE subjective était améliorée, et la fréquence des cataplexies diminuée. Chez certains patients, la cataplexie a même été éliminée. Le traitement a été maintenu à long terme dans 60% des cas, son arrêt était dû à un manque d'efficacité, dans la majorité des cas, et/ou aux effets secondaires, tels que la sécheresse buccale, les palpitations, l'anorexie, la nervosité et les céphalées. Les échographies cardiaques n'ont pas montré d'hypertension pulmonaire. Toutefois, sur notre petite série de 8 enfants narcoleptiques traités par mazindol, 2 enfants ont eu des effets secondaires cardiovasculaires majeurs (hyperexcitabilité ventriculaire et épaissement valvulaire aortique) (données personnelles).

1. PITOLISANT, AGONISTE INVERSE DES RÉCEPTEURS H3 DE L'HISTAMINE: UN STIMULANT ALTERNATIF POUR LA NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE DES ADOLESCENTS AVEC SOMNOLENCE RÉFRACTAIRE

C. Inocente, I. Arnulf, H. Bastuji, A. Thibault-Stoll, A. Raoux, R. Reimão, J. S. Lin, P. Franco.
Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor: An Alternative Stimulant for Narcolepsy-Cataplexy in Teenagers with Refractory Sleepiness. Clin Neuropharmacol. 2012 35:55-60.

ORIGINAL ARTICLE

Pitolisant, an Inverse Agonist of the Histamine H3 Receptor: An Alternative Stimulant for Narcolepsy-Cataplexy in Teenagers With Refractory Sleepiness

Clara Inocente, DVM,*† Isabelle Arnulf, MD, PhD,‡§ H el ene Bastuji, MD, PhD,|| Anne Thibault-Stoll, MD,¶ Aude Raoux, MD,*§# Rubens Reim ao, MD,† Jian-Sheng Lin, MD, PhD,* and Patricia Franco, MD, PhD,*§#

Objective: Narcolepsy is a rare disabling sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy (sudden loss of muscle tone). Drugs such as pitolisant, which block histamine H3 autoreceptors, constitute a newly identified class of stimulants because they increase brain histamine and enhance wakefulness in animal and human adult narcolepsy.

Methods: We report our experience with the off-label use of pitolisant in 4 teenagers with narcolepsy/cataplexy with severe daytime sleepiness, refractory to available treatments (modafinil, methylphenidate, mazindol, sodium oxybate, and D-amphetamine).

Results: All teenagers developed their disease during childhood (11.3 ± 2.4 years; 50% boys) and were 17.3 ± 0.8 years old at the time of pitolisant therapy. Pitolisant treatment was increased from 10 to 30 mg ($n = 1$) and 40 mg ($n = 3$). The adapted Epworth Sleepiness Score decreased from 14.3 ± 1.1 to 9.5 ± 2.9 ($P = 0.03$) with pitolisant alone to 7 ± 3.4 when combined with mazindol ($n = 1$), methylphenidate ($n = 1$), or sodium oxybate plus modafinil ($n = 1$). Mean sleep onset latency increased from 31 ± 14 minutes to 36 ± 8 minutes ($P = 0.21$) on the maintenance of wakefulness test. The severity and frequency of cataplexy were slightly improved. Adverse effects were minor (insomnia, headache, hot flushes, leg pain, and hallucinations) and transitory, except for insomnia, which persisted in 2 teenagers. The benefit was maintained after a mean of 13 months.

Conclusions: Pitolisant could constitute an acceptable alternative for the treatment of refractory sleepiness in teenagers with narcolepsy.

Key Words: narcolepsy, sleep disorders, histamine, children, wakefulness

(*Clin Neuropharm* 2012;35: 55–60)

Narcolepsy is a rare disabling sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness (EDS) and abnormal rapid eye movement sleep (REM) manifestations including cataplexy

*Integrative Physiology of Brain Arousal System, CRNL, INSERM-U1028, CNRS UMR5292, University Lyon1, Lyon, France; †Sleep Medicine Advanced Research Group, Division of Clinical Neurology, Clinical Hospital, University of S ao Paulo School of Medicine, S ao Paulo SP, Brazil; ‡AP-HP, Groupe Hospitalier Pit e-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil & Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle  pini re, UMR-S975, CNRS UMR7225 & INSERM-U975, Paris, France; §National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic Hypersomnia and Kleine-Levin Syndrome (CNR narcolepsie-hypersomnie), Montpellier, Paris, Lyon, France; ||Service d'hypnologie, Hôpital Neurologique, Central Integrative Physiology of Pain, CRNL, INSERM U1028, CNRS UMR5292, University Lyon 1, Lyon, France; ¶Centre du sommeil-épilepsie, Clinique Sainte BARBE, Strasbourg, France; and #Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, University Lyon 1, Lyon, France.

Conflicts of Interest and Source of Funding: The authors have no conflicts of interest to declare.

Address correspondence and reprint requests to Patricia Franco, MD, PhD, Pediatric Sleep Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69500 Lyon, France; E-mail: Patricia.Franco@chu-lyon.fr
Copyright   2012 by Lippincott Williams & Wilkins
DOI: 10.1097/WNF.0b013e318246879d

(sudden loss of muscle tone triggered by stress emotion).^{1,2} Approximately half of the patients have an onset of symptoms before the age of 18 years.^{3–5} The clinical manifestations are often more severe in children than in adults.⁴ Narcolepsy is linked to a deficiency of hypocretin (also called orexin) peptides released from the dorsolateral hypothalamic neurons,^{6,7} probably caused by an autoimmune destruction of hypocretin cells.^{8,9} Hypocretin neurons activate histamine neurons, another hypothalamic arousal system.^{9,10} As a consequence, adult patients with narcolepsy decreased secretion of histamine in the cerebrospinal fluid.^{10,11} The blockade of histamine H3 autoreceptor by pitolisant (also called BF2-649) increased brain histamine and alertness in animal models of narcolepsy and improved alertness in adults with narcolepsy in an open pilot study.¹¹ No drug is currently approved for this indication in children, but stimulants such as modafinil and methylphenidate are prescribed with various benefits.^{5,12} While pitolisant has not yet been approved for narcolepsy, it can be obtained from the French Drug Agency for 2 years on an individual basis for patients with excessive daytime sleepiness refractory to other stimulants. In this article, we report our experience with the off-label use of pitolisant in 4 teenagers with narcolepsy/cataplexy with severe daytime sleepiness refractory to the usual treatments at recommended dosages (modafinil, methylphenidate, mazindol, sodium oxybate, and D-amphetamine).

MATERIALS AND METHODS

Patients

Four teenagers (2 boys and 2 girls) with narcolepsy/cataplexy treated at the Children Narcolepsy Reference Center in Lyon received pitolisant, 30 to 40 mg/d, for refractory sleepiness at the ages of 16.5 to 18 years (Table 1). They had been monitored for 3 to 10 years at the center. The mean age at the onset of narcolepsy was 11.3 years (range, 9–15 years), and the mean age at diagnosis was 12.5 years (range, 9.5–16 years). All children except one (child B, who has been above the curve since infancy) gained weight at the beginning of the disease. All children developed cataplexy but no hallucinations or sleep paralysis.

This study was performed after approval of our institutional review board and the local ethics committee without industry funds or grants. The children (and their parents) agreed to try the drug and to be regularly tested. A brief description of the medical cases including the limitations of currently available treatments was sent to the French Food and Drug Agency, which approved of the use of pitolisant after the request had been studied by independent experts (compassion procedure). The families purchased the medication from the centralized pharmacy of the hospital, which bought the drug directly from the company (Bioprojet Ltd, France). The benefit-risk ratio was evaluated every trimester by sleep specialists and reported to the

TABLE 1. Clinical and Sleep Characteristics of Children With Narcolepsy/Cataplexy on Diagnosis

Cases	A	B	C	D
Clinical characteristics on diagnosis				
Age, yrs	13.5	16	10	10
Body mass index, kg/m ²	28.6	27.9	19.7	38.5
Sex	F	F	M	M
Cataplexy type	1	1 and 2	1 and 2	1 and 2
Cataplexy frequency, n/wk	2	>7	>7	7
HLA DQB1*0602 positive	+	+	+	+
Epworth Sleepiness Score, 0–24	15	18	17	16
Hallucinations	0	0	0	0
Sleep paralysis	0	0	0	0
Time between symptoms onset and diagnosis, mos	36	13	4	3
Follow-up, yrs	4	3	9	10
Polysomnographic study on diagnosis				
Sleep onset latency, min	0	0	1.5	9.5
REM sleep onset latency, min	2	1	99	84.5
Apnea-hypopnea index	1	0.8	0	4.8
Periodic leg movement index	0	4.7	0	0
Arousal index	5.1	7.3	5.2	11.3
Multiple sleep latency test				
Mean sleep latency, min	2	4	1.1	9.4
Sleep onset in REM periods, n	4	4	4	2

Agency, which authorized maintenance of the treatment accordingly. Parent and patient informed consents were obtained.

Diagnostic Procedure

The patients completed a standardized sleep questionnaire designed to assess excessive daytime somnolence and cataplexy, including the Adapted Epworth Sleepiness Scale (AESS),¹³ a sleep log of 15 days preceding sleep laboratory evaluation, a complete physical and neurological examination, a class-II human leukocyte antigen genotype, and a polysomnography with respiratory monitoring from 8 P.M. to 7 A.M., followed by 4 standard sleep latency tests (MSLT) at 9 A.M., 11 A.M., 1 P.M. and 3 P.M.¹ Magnetic resonance imaging of the brain was performed to rule out symptomatic narcolepsy.¹⁴ All patients met the criteria for narcolepsy with cataplexy, including: (1) complaints of excessive daytime sleepiness; (2) symptoms not better explained by other medical or psychiatric disorders; (3) idiopathic narcolepsy; (4) mean sleep latency during MSLT of less than 8 minutes and 2 or more sleep-onset REM periods and; (5) clear-cut cataplexy.¹ The human leukocyte antigen genotype was DQB1*0602 positive in all children.

Follow-Up Procedure

The patients had an initial consultation and follow-up visits with certified sleep specialists (P.F., H.B., A.T.S.). All measurements were later gathered from chart review and analyzed (C.I.). Daytime sleepiness was evaluated every 3 months with the AESS, in which the item "falling asleep while driving a car" was replaced to "falling asleep at school."¹³ We also considered that this item had to be improved before considering that a stimulant is beneficial in children. The severity of cataplexy was evaluated by the Cataplexy Severity Rating Score (1, moderate weakness, eg, head drop or jaw opening; 2, can maintain posture with external support; 3, loses posture and falls to the ground).¹⁵

The frequency of cataplexy attacks was evaluated during the last 2 weeks. Adverse events were collected throughout the study. Safety measures included physical examination, vital signs, blood tests (hematology and blood chemistry), and 12-lead electrocardiogram. In addition, the children underwent a nocturnal polysomnography followed by Maintenance of Wakefulness Test (MWT) before and during pitolisant treatment.

Treatment

The children successively tried all available stimulants, alone or in combination. They failed owing to a lack of efficacy (n = 2) or severe adverse effects (n = 4) (Table 2). Modafinil, 400 mg/d, and methylphenidate, 60 mg/d, were well tolerated but provided transient or no benefit. Adverse effects such as palpitations began with mazindol alone (n = 1) or in association with sodium oxybate (n = 2). Child C developed numerous ventricular extrasystoles when receiving a combination of mazindol (4 mg) plus venlafaxine (100 mg). The removal of both mazindol and venlafaxine was necessary to decrease (but not stop) the frequency of the ventricular extrasystoles. Sodium oxybate was ineffective alone (n = 1) or was stopped owing to adverse effects (nausea [n = 1], dizziness [n = 1], and respiratory depression [n = 1]). Child C was admitted twice in the intensive care unit for respiratory depression under sodium oxybate. He had retrograde amnesia, forgot that he had already taken the drug and took more than 15 g during the night. The involuntary overdose caused the respiratory depression. Two teenagers received dextroamphetamine. This drug had only transient effects on sleepiness and adverse effects, including irritability, nausea (n = 1), palpitations, or tachycardia when given alone (n = 1) or in association with mazindol (n = 1).

The stimulants were stopped at least 3 days before the introduction of pitolisant. One child (child C) took an anti-cataplectic drug (escitalopram, 10 mg/d), which was maintained at a stable dosage 3 months before starting pitolisant, and when combined with it. He was also treated with an antiarrhythmic drug (isoptin, 240 mg/d) for ventricular extrasystoles for 2 years.

All patients received 10 mg of pitolisant once a day in the morning, approximately 1 hour after awakening. If the benefit on sleepiness was not sufficient, the treatment was increased by 10 mg every week until 40 mg or less in case of adverse effects.

Statistical Analysis

To determine if the changes in AESS, polysomnographic parameters, and MWT were statistically significant before and after pitolisant, we performed a paired *t* test. Statistical significance was defined at *P* < 0.05. Values were expressed as mean and range.

RESULTS

The clinical and sleep characteristics before and after pitolisant are reported in Tables 3 and 4. Three patients received the maximum dose of 40 mg, whereas child B could not reach the maximum dose owing to an adverse effect of the drug (insomnia), and remained at 30 mg. The adapted Epworth Sleepiness Score decreased from 14.3 ± 0.9 to 9.5 ± 2.9 (*P* = 0.03) with pitolisant alone. The treatment was efficient alone in only one patient. In 3 patients, it was necessary to combine it with methylphenidate (n = 1), mazindol (n = 1), and modafinil plus sodium oxybate (n = 1), leading to a further decrease in the AESS to 7 ± 3.5. In these conditions, subjective and objective sleepiness improved. There was no habituation to the drug during the follow-up period (13.5 ± 7.1 months). The frequency

TABLE 2. Pharmacologic Treatments and the Reasons for Discontinuation

Drugs for Sleepiness Before Pitolisant	Maximum Dosages (per Day)	Duration of the Treatment (Months)	Reasons for Discontinuation	Drugs for Cataplexy
A Levothyrox	125 µg	48		None
Modafinil	400 mg	5	Ineffective	
Methylphenidate IR/LP	60 mg	6	Ineffective	
Mazindol	4 mg	2	Ineffective	
Sodium oxybate	3–5 g	5	AE: dizziness	
Dextroamphetamine	30 mg	6	Partial effectiveness	
			AE: irritability, nausea	
Dextroamphetamine + -mazindol	30 mg 4 mg	1	Ineffective	
			AE: tachycardia	
B Modafinil	>500 mg	3	Ineffective	None
Methylphenidate IR/LP	>60 mg	5	Ineffective	
Mazindol	4 mg	3	Ineffective	
Sodium oxybate	3–6 g	3	AE: nausea	
Sodium oxybate + -modafinil	2.5 g >500 mg	3	Ineffective	
-Methylphenidate	>60 mg	3	Ineffective	
-Mazindol	4 mg	20	AE: palpitations	
Dextroamphetamine	30 mg	10	AE: palpitations	
C Modafinil	400 mg	8	Transient effectiveness	
Methylphenidate IR	40 mg	6	Transient effectiveness	
Modafinil + -methylphenidate	40 mg 40 mg	3	Ineffective	Associated with Modafinil and methylphenidate: Clomipramine (10–50 mg)
Modafinil	400 mg	10	Ineffective. ECG: normal	AE: urinary retention
Mazindol	4 mg	26	AE: ECG: ESV? Stop mazindol	Associated successively with Modafinil and Mazindol:
Methylphenidate LP/IR	60 mg	6	Ineffective/persistence ESV	Venlafaxine, 50–100 mg
Sodium oxybate	3–6 g	4	AE: intoxication, retrograde amnesia, respiratory depression, intensive care but improvement for ESV	AE: ESV? Stop venlafaxine → successively: Clomipramine 20 mg →10 mg SE: urinary retention → Stop
+ tenormin	50 mg	3	Ineffective on ESV	
+ isoptin LP	240 mg	33	Partial effective on ESV Stop sodium oxybate	
Modafinil	400 mg	1	Ineffective/persistence ESV	
Modafinil + methylphenidate LP/IR	400 mg 50 mg	5	Partial effectiveness/ improvement ESV	Associated with Modafinil and Methylphenidate: Escitalopram, 10 mg
+ isoptin LP	240 mg			AE: weight gain
D Modafinil	400 mg	36	Ineffective	Associated successively with Modafinil and Methylphenidate:
Methylphenidate IR/LP	60 mg	36	Ineffective	Clomipramine, 25 mg
Mazindol	4 mg	12	AE: palpitations	(Ineffective)
Sodium oxybate	3–6 g	8	Ineffective	Venlafaxine, 75 mg
Sodium oxybate + mazindol	4 g 500 2 mg	8 m	AE: palpitations, syncope	

AE indicates Adverse effects; ESV, ventricular extrasystoles; IR, immediate release; LP, long-lasting release.

and the intensity of cataplexy attacks decreased in 2 teenagers and changed from complete falls to partial cataplexy in one patient and were unchanged in the last patient. There was no

change in body mass index. The adverse effects were mainly observed during the first week of treatment and disappeared after, except for insomnia, which persisted in the long term in

TABLE 3. Clinical Characteristics Before and After Pitolisant

Cases	A		B		C		D	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Age, yrs	17.5	18	18.5	19	17	18	16.5	17
Body mass index, kg/m ²	23	23.4	28.2	30	33	31	25.1	26.3
Moivies for drug change	Tachycardia Lack of efficacy		Nausea, Tachycardia		Ventricular extrasystoles Lack of efficacy		Syncope, Palpitations	
AESS	15	(9)4	13	6	15	(10)6	14	(13)12
Cataplexy type	III	I, II	I, II	0	I	I, II	I, II	II
Cataplexy, n/wk	1	3	3	0	7	3	7	7
Sleep onset latency, min (MWT)	11.2	24.7	40	40	40	40	32.5	40
ECG	Effort tachycardia	Normal	Tachycardia	Normal	Numerous ventricular extrasystoles	Reduced ventricular extrasystoles	Tachycardia	Normal
Treatment (dose/d)	D- amphetamine, 30 mg Mazindol, 4 mg L-dihydroxine	Pitolisant, 40 mg Mazindol, 4 mg	Sodium oxybate, 2.25 g Mazindol, 4 mg	Pitolisant, 30 mg Pitolisant, 40 mg	Methylphenidate, 20 mg Escitalopram, 10 mg Isoptin LP, 240 mg	Pitolisant, 40 mg Methylphenidate, 40 mg Venlafaxine, 37.5 mg Isoptin LP 240 mg	Mazindol, 4 mg Sodium oxybate, 7 g Modafinil, 400 mg	Pitolisant, 40 mg Sodium oxybate, 6 g Modafinil, 400 mg
Adverse effects: Pitolisant		L-dihydroxine Transitory insomnia, headache, hot flushes, leg pain; Persistent insomnia, flushes		Insomnia		Transitory hallucinations		None
Treatment duration, mo		12		9		24		9

For AESS, in parentheses: effect of pitolisant alone; without parentheses (pitolisant plus other treatment).

TABLE 4. Sleep and Wake Characteristics Before and After Pitolisant

	Before	After
Age, yrs	16.2 (16–16.4)	17.3 (16–19)
Body mass index, kg/m ²	24.7 (20.3–27)	28.1 (23.9–31)
Total sleep time (TST), min	386 (305–469.5)	330 (307–436)
Sleep efficiency, %	74.5 (59.8–92.4)	69.7 (60–91.1)
Sleep onset latency, min	1.5 (1–3)	2.4 (1–5)
REM sleep onset latency, min	42 (4–47)	178 (76.5–394)
Stage N1, % of TST	23.8 (2.7–31.3)	21.2 (3.4–37.3)
Stage N2, % of TST	33.6 (20–38.4)	39.1 (27.6–60.6)
Stage N3, % of TST	23.3 (16.6–38.9)	19.5 (15.4–44.7)
REM sleep, % of TST	21.9 (13.8–32.5)	9.5 (7.8–24.3)
Arousals per hour	7 (2.2–7.4)	11.2 (2.5–18.3)
Periodic leg movements per hour	0 (0–2.9)	1.2 (0.4–7.4)
Apnea-hypopnea index	5 (2.7–7.4)	2.4 (0–7.8)
Oxygen saturation, awake, %	96.7 (96.5–97)	96.7 (94.9–97.2)
Minimal oxygen saturation, %	90 (89–93)	87.2 (74.2–94.7)
Transcutaneous CO ₂ pressure, mm Hg	41 (39–43)	42 (37–47)
Sleep onset latency at the maintenance of wakefulness test, min	31 (11.2–40)	36 (24.7–40)

Values are expressed in mean and range.

Stage N1 indicates nonrapid eye movement stage 1 (NREM1); stage N2, NREM2; stage N3, NREM3 (slow-wave sleep); TST, total sleep time.

2 teenagers. Adverse effects were minor (insomnia, headache, hot flushes, leg pain, and hallucinations), of mild intensity, and transitory. Pitolisant had no effect on blood and heart tests. As for the sleep measurements, there were no significant differences in this small sample, although trends toward a lighter and shorter night-time sleep can be seen in Table 4, with increased sleep latency and arousal index and decreased sleep time. Mean \pm SD sleep onset latency increased from 31 ± 14 minutes to 36 ± 8 minutes ($P = 0.21$) on the maintenance of wakefulness test. The patients have been followed up at the center for 6 ± 2.9 years. In the last 2 years, 2 teenagers changed from general high school to vocational high school; one failed his 12th grade and one stopped her studies. These difficulties in academic performance were secondary to the persistence of excessive daytime sleepiness and the long time required to find adequate treatment.

DISCUSSION

Pitolisant reduced sleepiness in 4 teenagers with narcolepsy with excessive daytime sleepiness refractory to all existing previous stimulants (including amphetamines and amphetamine like drugs). The AESS score improved when pitolisant was combined with other stimulants, indicating a synergistic effect. This synergy was of interest because most stimulants (modafinil, methylphenidate, mazindol, and *D*-amphetamine) are usually only active on brain catecholamines; whereas in the present study, histamine stimulation added a new potent wake-enhancing effect. Although the sample is small, the result on AESS is already significant, suggesting a large effect size. The improvement was also visible in the objective measurement

of vigilance (MWT), although it did not reach statistical significance owing to the limited sample size. These preliminary data are in agreement with the improvement previously found in hypocretin-deficient mice (a model of narcolepsy).¹¹ In the mice, pitolisant enhanced wakefulness time, decreased slow wave sleep and REM sleep even more. There was also a decrease in the frequency of episodes of direct transition from wakefulness to REM sleep that are sometimes considered as cataplectic episodes, suggesting a potential anticataplectic action of pitolisant. In the 4 teenagers, although cataplexy was not the most disabling symptom, there was a decrease in the frequency and intensity of cataplexy attacks. In 22 adults with narcolepsy taking placebo and then pitolisant for 1 week in a single-blind manner, we previously observed a -5 decrease in the Epworth Sleepiness Score.¹¹ In the present study, we noted that our 4 teenagers reported the same level of improvement as adults with the same dose and that the stimulant effect of pitolisant was maintained for more than 1 year. This was a naturalistic observation and not a double-blind controlled study, but our patients were in the extreme part of the narcolepsy spectrum, with a level of sleepiness partly refractory to the usual strong stimulants. Ethically, they could not be included in a placebo-controlled study.

We noted a few minor adverse effects, mainly experienced during the first week of treatment (insomnia, headache, leg pain, hot flushes, and hallucinations), except for insomnia, which lasted durably in 2 patients. The sleep recording results are also suggestive of decreased sleep time and increased sleep fragmentation, although the concomitant drugs could have also contributed to this adverse effect. Because this is a retrospective report of clinical cases involving only 4 subjects, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial should be performed to further assess the efficacy of pitolisant in children and to evaluate the long-term effect of this drug on their sleep structure. In particular, the cardiovascular safety of the drug was excellent in the present study, in sharp contrast with the palpitations and serious ventricular rhythmic heart disorders observed in the same patients when treated with mazindol and amphetamine. Even sodium oxybate, which is a patented drug in narcolepsy, caused severe respiratory depression requiring intensive care in one teenager owing to an involuntary overdose.

In addition to suggesting a good benefit/risk profile in teenagers with refractory sleepiness, this work illustrates the difficulty to treat sleepiness in some narcoleptic children and the serious problems occurring with classical treatments (severe cardiac arrhythmia with mazindol combined with venlafaxin and repeated respiratory depression with involuntary sodium oxybate overdose). There are only a few safe and efficient therapeutic approaches. No medication has received official approval for use in children, except methylphenidate. Modafinil is well tolerated with no or mild adverse effects.^{5,12} However, in agreement with Aran et al,⁵ we found that modafinil is rarely sufficient alone to alleviate sleepiness in children with narcolepsy. The other available drugs have potentially serious adverse effects. Sudden cardiac deaths have been reported in children and young adults treated with methylphenidate and amphetamines.¹⁶ Sodium oxybate is reported to be effective on all the symptoms, including cataplexy, sleepiness, and disturbed nocturnal sleep in narcoleptic children.^{5,15} Adverse effects such as irritability, nausea, dizziness, urinary incontinence, sleepwalking, end-of-night insomnia, mood disorders, and weight loss have been reported.^{5,15,17} These adverse effects are responsible for discontinuing sodium oxybate in 15% to 38% of the pediatric cases.^{5,15} Respiration depression has been suspected in some accidental deaths in adults.¹⁸

During these multiple therapy changes, our 4 patients experienced adverse effects but also residual sleepiness affecting their mood and studies, as observed here with clear academic problems. Narcoleptic children can experience intense psychological distress, diminished self-esteem, behavioral and learning problems, reduced academic performances, and poor daytime functioning related to sleepiness.^{19–22} An international guideline is required for the treatment of these children, with rationale and safe drugs.

In conclusion, pitolisant could be an alternative treatment with few adverse effects for severe excessive daytime sleepiness in children with narcolepsy. It is easy to take, once a day in the morning, under parental supervision. When combined, the dose of the other agents could be reduced, hence decreasing the risk of adverse effects. However, long-term follow-up is required because reduced sleep could potentially be deleterious on a child's physical, cognitive, mood, and mental health functions.^{23–26}

REFERENCES

1. Medicine AAoS. *International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual*. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58(12):1826–1833.
3. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, et al. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res* 2005;59(6):399–405.
4. Nevsimalova S, Buskova J, Kemlink D, et al. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Med* 2009;10(9):967–972.
5. Aran A, Einen M, Lin L, et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 33(11):1457–1464.
6. 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(9):991–997.
7. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27(3):469–474.
8. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32(8):979–983.
9. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 120(3):713–719.
10. Bayer L, Eggermann E, Serafin M, et al. Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons. *Eur J Neurosci* 2001;14(9):1571–1575.
11. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, et al. An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin^{-/-} mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008;30(1):74–83.
12. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med* 2003;4(6):579–582.
13. Snow A, Gozal E, Malhotra A, et al. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002;110(6):e74.
14. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, et al. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):S17–S20.
15. Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006;29(8):1025–1029.
16. Vetter VL, Elia J, Erickson C, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;117(18):2407–2423.
17. Group UXMS. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002;25:42–49.
18. Zvosec DL, Smith SW, Hall BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. *Sleep Med* 2009;10(4):490–493.
19. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994;17(Suppl 8):S45–S49.
20. Dahl RE, Holttun J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(6):834–841.
21. Kotagal S, Hartse KM, Walsh JK. Characteristics of narcolepsy in preteenaged children. *Pediatrics* 1990;85(2):205–209.
22. 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(4):e1116–e1123.
23. Fallone G, Acebo C, Seifer R, et al. Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings. *Sleep* 2005;28(12):1561–1567.
24. Randazzo AC, Muehlbach MJ, Schweitzer PK, et al. Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10–14. *Sleep* 1998;21(8):861–868.
25. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(2):265–274.
26. Liu X. Sleep and adolescent suicidal behavior. *Sleep* 2004;27(7):1351–1358.

2. MAZINDOL DANS LA NARCOLEPSIE ET DANS L'HYPERSOMNIE IDIOPATHIQUE ET SYMPTOMATIQUE RÉFRACTAIRE AUX STIMULANTS: UNE ANALYSE À LONG TERME

N. Nittur, E. Konofal, Y. Dauvilliers, P. Franco, S. Leu-Semenescu, V. C. De Cock, C. O. Inocente, S. Bayard, S. Scholtz, M. Lecendreux, I. Arnulf. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants : A long-term chart review. *Sleep Med* 2011; 14: 30-36.

Sleep Medicine 14 (2013) 30–36



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep



Original Article

Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: A long-term chart review

Nandini Nittur^{a,b,c}, Eric Konofal^{a,b,d}, Yves Dauvilliers^{a,e,f}, Patricia Franco^{a,g}, Smaranda Leu-Semenescu^{a,b,c}, Valérie Cochen De Cock^{a,e,f}, Clara O. Inocente^{a,g}, Sophie Bayard^{a,e,f}, Sabine Scholtz^{a,e,f}, Michel Lecendreux^{a,d}, Isabelle Arnulf^{a,b,c,h,*}

^aNational Reference Centre for Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia, France

^bAP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Unité des Pathologies du Sommeil, Paris, France

^cUniversité Pierre et Marie Curie – Paris 6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, CNRS UMR7225, Paris, France

^dAP-HP, CHU Robert-Debré, Centre Pédiatrique des Pathologies du Sommeil, Paris, France

^eInsem U888, Montpellier, France

^fHôpital Gui-de-Chauliac, Service de Neurologie, Montpellier, France

^gHospices civils de Lyon, Hôpital Mère-Couple-Enfant, Unités d'explorations fonctionnelles neurologiques, Lyon, France

^hInsem U975, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 April 2012

Received in revised form 27 July 2012

Accepted 30 July 2012

Available online 1 October 2012

Keywords:

Narcolepsy

Cataplexy

Idiopathic hypersomnia

Mazindol

Sleepiness

Observational study

ABSTRACT

Objective: Mazindol is a tricyclic, anorectic, non-amphetamine stimulant used in narcolepsy and obesity since 1970. This study aimed to evaluate the long-term benefit/risk ratio in drug-resistant hypersomnias and cataplexy sufferers.

Methods: By retrospective analysis of the patients' files in the hospitals of Paris-Salpêtrière ($n = 91$), Montpellier ($n = 40$) and Lyon ($n = 8$), the benefit (Epworth Sleepiness Score (ESS), cataplexy frequency, authorization renewal) and tolerance (side-effects, vital signs, electrocardiogram and cardiac echography) of mazindol were assessed.

Results: The 139 patients (45% men) aged 36 ± 15 years (range: 9–74) suffered narcolepsy ($n = 94$, 66% with cataplexy), idiopathic ($n = 37$) and symptomatic hypersomnia ($n = 8$) refractory to modafinil, methylphenidate and sodium oxybate. Under mazindol (3.4 ± 1.3 mg/day, 1–6 mg) for an average of 30 months, the ESS decreased from 17.7 ± 3.5 to 12.8 ± 5.1 , with an average fall of -4.6 ± 4.7 ($p < 0.0001$) and the frequency of cataplexy fell from 4.6 ± 3.1 to 2 ± 2.8 episodes per week. The cataplexy was eliminated in 14.5% of patients, improved in 27.5%, and unchanged in 29% (missing data in 29%). The treatment was maintained long term in 83 (60%) patients, and stopped because of a lack of efficacy (22%) and/or secondary effects (9%). There was no pulmonary hypertension in the 45 patients who underwent a cardiac echography. The most common adverse effects were dry mouth (13%), palpitations (10%), including one with ventricular hyperexcitability), anorexia (6%), nervousness (6%) and headaches (6%).

Conclusion: Mazindol has a long-term, favorable benefit/risk ratio in 60% of drug-resistant hypersomnias, including a clear benefit on cataplexy.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Patients with narcolepsy and idiopathic hypersomnia suffer from the highest level of daytime sleepiness observed in humans. Day after day, they experience a major difficulty in being fully awake and resisting sleep when involved in passive and even active conditions. In narcolepsy with cataplexy, the excessive sleepiness is caused by a hypocretin-1 (a neurotransmitter reinforcing

the arousal systems) deficiency, whereas the deficient arousal system has not yet been identified in idiopathic hypersomnia. In addition to these primary central hypersomnias, some narcolepsy and hypersomnia secondary to diencephalon lesions (e.g. neuroblastoma, craniopharyngioma) have also been described. Until now, the treatment of hypersomnias has been symptomatic, based on stimulating the remaining arousal systems, mostly via the dopamine, norepinephrine and more recently the histamine receptors [1–3]. Modafinil is the first line therapy in 96–99% patients with narcolepsy [4], followed by methylphenidate and/or sodium oxybate. Although no drug is recommended in idiopathic hypersomnia, the same stimulants used in treatment for narcolepsy are usually prescribed. Modafinil, methylphenidate and sodium oxybate

* Corresponding author at: Unité des Pathologies du Sommeil, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47–83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. Tel.: +33 (0)142 167702; fax: +33 (0)142 167700.

E-mail address: isabelle.arnulf@psl.aphp.fr (I. Arnulf).

provide, at best, only moderate improvement in sleepiness in patients with narcolepsy [2]. In addition, some patients still have a severe sleepiness refractory to these three drugs, taken alone or in combination, and require another therapeutic option. Dextroamphetamine is available in the USA and carries a US Food and Drug Administration approval for the treatment of narcolepsy. In France, two rarely used stimulants (mazindol, dextroamphetamine) can be obtained on a named patient basis after approval of the medical file by the National Drug Agency, and are imported from other countries.

Mazindol (5-(4-chlorophenyl)-2,5-dihydro-3 H-imidazo[2,1-a]iso-indol-5-ol; also brand-named Sanorex[®], Sandoz Ltd., Teronac[®], Genopharm Ltd., Diminex[®] HAC Pharma, or 42-458 compound) is an imidazo-isoindol derivative and chemically a non-amphetamine, tricyclic compound [5]. It reduces appetite, increases alertness and stimulates the sympathetic nervous system [5]. Mazindol had been developed as an anorectic drug as a short-term treatment of exogenous obesity, in combination with a diet in patients with risk factors such as hypertension, diabetes, or hyperlipidemia [6,7]. The drug produced an average weight loss of 8 lb higher than the placebo in 116 obese children [8,9]. Whereas the pharmacological and anorectic actions (i.e. inhibition of norepinephrine reuptake) of mazindol resemble other noradrenergic anorectics, structurally it is related to the tricyclic antidepressants and lacks the phenylethylamine structure of the other noradrenergic anorectics and the fenfluramines (Fig. 1). When taken orally once in the morning, the drug reaches a plasma peak 2–4 h later, has a plasma half-life of 33–55 h and an action lasting 8–15 h [5]. Mazindol was first used for narcolepsy in 1975 by the London group, who reported that the drug decreased the number of daily sleep attacks and cataplexy by one-half [10]. The drug was later given at 1–12 mg/day for 1–5 years to 55 patients, with a sustained benefit in 85% patients; eight patients stopped because of tolerance, insufficient effect or anorexia [11]. Mazindol (0.5–4 mg/day) was also given to 10 Japanese patients with narcolepsy, with a clear benefit on sleepiness in nine patients and reduced cataplexy in half of them [12]. The side-effects were mild (headache, insomnia and reduced appetite) and tolerable. Among 10 patients with narcolepsy having tried mazindol (2–6 mg/day) in France, eight took the drug for 3–5 years in France with a sustained benefit on sleepiness and cataplexy, as well as sleep paralysis and hallucinations [13]. Despite these positive effects, Mazindol did not undergo clinical trials in narcolepsy in any country, possibly because it is much rarer than patients with morbid obesity and also because modafinil was developed in the 1980s for narcolepsy. It was, however, prescribed on a case-by-case basis in patients with sleepiness or cataplexy resistant to the available drugs. In November 2010, after the discovery that a drug (benfluorex, Mediator[®], Servier Ltd.) approved for diabetes mellitus and currently used for losing weight was suspected to have caused hundreds of deaths

related to valvulopathies and pulmonary hypertension [14,15], the French National Drug Agency re-evaluated all anorectic drugs. These findings prompted the Reference Center for Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia to provide benefit and risk measures of the long-term use of mazindol in central hypersomnias, including adults and children. These facts also demanded in 2010 a cardiac echography before and every year after mazindol onset. As the effects of mazindol have been published in only three small series of patients with narcolepsy more than two decades ago, and never in idiopathic and symptomatic hypersomnia or in children, we retrospectively collected the number of responders, analyzed benefit on sleepiness and cataplexy in our patient database, and, listed the side-effects and reasons for stopping the drug.

2. Methods

2.1. Subjects

The files were collected for all patients (children and adults) having benefited from at least one temporary authorization for use of mazindol between 1999 and June 2011 in the National Reference Center for narcolepsy and idiopathic hypersomnia, which included the University Hospitals of Pitié-Salpêtrière (Paris), Gui-de-Chauliac (Montpellier) and Woman-Couple-Child (Lyon). The data were collected provided that the patient had used the drug at least a single day, whatever the benefit, using the authorizations for temporary use (ATU) files. All patients agreed to take part in a national research program (NARCOBANK) about these diseases, including a biological collection and a detailed interview conducted with the neurologist or pediatrician in charge. They signed a written consent, and in the case of minors (aged <18 years) a legal guardian was required to co-sign. This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes – Ile de France 06). The patients suffered from narcolepsy (with and without cataplexy), idiopathic hypersomnia and central hypersomnia secondary to a neurological disease, as previously diagnosed by a sleep specialist following the international diagnosis criteria [16], and using interview, sleep diary plus night-time polysomnography followed by multiple sleep latency tests and, if necessary, 24 h polysomnography and hypocretin levels in the cerebrospinal fluid.

2.2. Inclusion criteria

To be included in the study, the patients had to be eligible for an ATU of mazindol, delivered by the French Drug Agency. The criteria for eligibility were strict and had to be approved by two anonymous experts in the field. The patients had to suffer symptoms resistant to marketed stimulants given at the highest tolerable dosage. In France, modafinil, methylphenidate and sodium oxybate are marketed for narcolepsy, and can be used by analogy in primary and secondary hypersomnias of central origin. Antidepressants are available too, in case of cataplexy. Mazindol and dextroamphetamine are imported on an individual basis and delivered by the hospital pharmacy after the ATU has been obtained from the French Drug Agency. Pitolisant (an antagonist of the H3 histamine receptor) has been delivered in phase III studies in narcolepsy since 2007 and through ATU in idiopathic hypersomnia since 2010. The individual ATU procedure is aimed at making some drugs currently absent from the national market available to a limited number of patients with resistant, severe and orphan diseases, in the name of human compassion. It requires the physician in charge (who should be experienced in the field and a member of a sleep center in a university hospital) to complete a detailed, anonymous form listing the patient age, sex, weight, diagnosis, medical history,

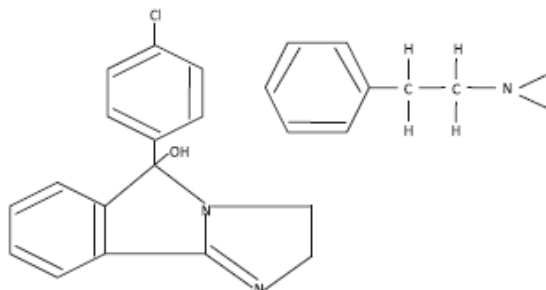


Fig. 1. Chemical structure of mazindol (left) and difference with the phenylethylamine chain (right) of amphetamines.

severity of the disease, list maximum dosages and effects (benefits and side-effects) of drugs already used to alleviate sleepiness and cataplexy, and reason for asking for the authorization. The form is sent to the French Drug Agency via the local hospital pharmacy, examined by two anonymous expert referees (one physician and one pharmacist) who will decide whether or not to authorize the administration of the drug for 3 months. In particular, they require to know whether the maximum stimulant dosages were tried in these patients, and whether intolerable side-effects precluded reaching these maximum dosages in the patient. Their decision, as experts in the field of central hypersomnias, is based on major resistance with marketed drugs given at the highest tolerated dosage. If refractors sleepiness is the motive for requesting mazindol, the symptoms should be refractors to modafinil 600 mg/day, methylphenidate 80 mg/day, and sodium oxybate 9 g/day, alone and if partial then in combination. If refractors cataplexy is the motive for requesting mazindol, it should be refractors to clomipramine 75 mg/day, venlafaxine 300 mg/day, and sodium oxybate 9 g/day, alone and if partial then in combination. The liability is then shared between the French Drug Agency (ATU department) and the physician prescribing the non-marketed drug (who engages his or her liability with a written signature), and the patient and prescribing physician are registered. Every 3 months, the physician must report on the benefits and side-effects of the drug to the Agency through a form and can obtain, dependent on this information, a renewal of the authorization for use. The hospital pharmacy imports the drug and sells it directly to the patient, the price being paid by the national insurance, which covers everybody in France. The patients (and his or her parents, if minors) receive the information about the drug via the physician, plus a detailed written description, including expected side-effects. They must see the physician every 3–6 months for the renewal of the ATU. In 2010, after the scandal concerning Mediator®, all drugs with anorectic properties were reviewed, and the Drug Agency demanded that physicians prescribing mazindol and dextroamphetamine perform a cardiac echography every year on their patients in order to check for pulmonary hypertension and to report on the results. They refused any renewal in the absence of this test. Because mazindol is not an amphetamine drug, it is usually prescribed as a fourth place measure (after failure of modafinil, methylphenidate and sodium oxybate) in narcolepsy and as a third place measure (after failure of modafinil and methylphenidate) in primary and secondary hypersomnias, before trying dextroamphetamine.

2.3. Evaluation of daytime sleepiness and cataplexy

This study was cross-sectional, using present and past data (since 1999) collected during a systematic interview between patient and physician about sleep symptoms and treatments used since the diagnosis. The interview was performed by the neurologists and the pediatricians in charge, who had access to the patients' previous medical records. They reported the baseline score on the Epworth Sleepiness Scale (ESS; 0–24) performed when the patients were not on any treatment as found in their medical files. At the time of the study, physicians were required to complete a questionnaire that collected the date of diagnosis, the first treatment, the first trial with mazindol, whether it was used alone or with a combined treatment, and the maximum dosage issued. If the treatment was stopped, patients and clinicians reported the reasons (i.e. adverse effects, lack of efficacy, excessive tolerance, pregnancy, contraception, or no need for treatment). The ESS value was obtained under mazindol at the maximum dosage in 120/139 patients. It was not obtained in 19 patients who were diagnosed as narcoleptics and treated with mazindol before the publication of the ESS. The residual ESS was measured towards the very end of treatment by mazindol by those who moved on to a different treat-

ment and measured at the most recent date in patients still undergoing treatment. The difference between the initial and residual ESS during mazindol treatment was obtained in 94 patients. As for cataplexy, which affected 62 patients, its frequency was obtained from the files before ($n = 58$) and after mazindol ($n = 44$) using a 5-item scale (one or more episodes per day, per week, per month, per year, and not anymore episode). We compared the score before and after mazindol and classified cataplexy as "eliminated" in those who no longer had cataplexy, "improved" in those who had a decreased frequency of cataplexy, "unchanged" in those who had the same frequency, "worsened" in those who had increased frequency and "lack of information" when there was no evaluation of the frequency under mazindol.

2.4. Measures of drug dosages, habituation and side-effects

Clinicians reported the maximum dosage of mazindol taken by the patients and the drugs taken in association. They evaluated the habituation to the drug (in case the dosage needed to increase the dosage or efficacy began decreasing over time), abuse, whether any loss of efficacy had occurred, and freely noted adverse effects that might possibly or probably be related to mazindol. These effects were later classified into categories depending on the system affected (nervous system, cardiovascular system, or gastrointestinal system) or were classified as general adverse effects. In addition, a research assistant reported the vital signs, including the last measure of body mass index, heart rate, arterial blood pressure, and electrocardiogram (EKG) measures (and especially the QTc time, as it indicates the risk for cardiac arrhythmia) under mazindol. Cardiac echography had been performed in 45 patients. The results were expressed as normal or not by the cardiologist (including absence of ventricular or auricular insufficiency, normal systolic ejection fraction) and evidence for pulmonary hypertension, either indirectly or, when it was measurable (when there was a mild valvular leak), as the measure of the systolic pulmonary arterial pressure.

2.5. Comparison with prescriptions of mazindol across the country

The French Drug Agency kindly provided us the list of hospitals prescribing mazindol as of February 1, 2012, as well as the number of patients.

2.6. Statistical analyses

Measures are indicated as a mean \pm SD in each group unless otherwise specified. The measures were compared between idiopathic hypersomnia and narcolepsy groups using bilateral tests. To determine whether the change in ESS was significant (different from no change or zero) within each group, a paired *t*-test was performed; $p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

3.1. Characteristics of the population

On the ATU list, 139 patients had been treated at least once with mazindol (Table 1). Ninety-four patients suffered from primary narcolepsy (63 with and 31 without cataplexy; eight had a narcolepsy with long sleep time), 37 suffered from idiopathic hypersomnia and eight had a central hypersomnia secondary to a neurolymphocytosis ($n = 4$, including three with secondary narcolepsy without cataplexy and one with secondary hypersomnia with long sleep time), to a craniopharyngioma ($n = 2$), to a stroke ($n = 1$) and to an attention deficit/hyperactivity disorder ($n = 1$). There were no children

Table 1
Clinical characteristics of patients with narcolepsy, idiopathic and secondary hypersomnia having been treated with mazindol.

Measures	All patients	Narcolepsy	Hypersomnia	
			Idiopathic	Symptomatic
No.	139	94	37	8
No. of children aged 9–17 years	14	13	0*	1
Women (%)	55.4%	48%	70%*	75%
Age at disease onset (years)	25.1 ± 12.5	25.2 ± 12.8	24.9 ± 12.5	24.0 ± 8.3
Age at first mazindol trial (years)	36.5 ± 15.5	37.3 ± 16.3	35.9 ± 14.4	29.0 ± 8.7
Body mass index (kg/m ²)	26.4 ± 7.2	27.3 ± 7.8	24.9 ± 5.3	23.0 ± 5.9
Cataplexy (%)	45%	66%	0*	0
Epworth score at diagnosis	17.8 ± 3.5	17.9 ± 3.7	17.0 ± 4.4	18.0 ± 3.5
HLA DBQ*0602 positive (%)	59% (72/122)	80% (64/82) ^a	20% (5/33) ^a	40% (3/7)

* $p < 0.05$ vs narcolepsy.

^a HLA positivity was found in 90% of narcoleptics with cataplexy and 54% of narcoleptics without cataplexy.

with idiopathic hypersomnia in the sample. Patients with idiopathic hypersomnia were more frequently women ($p = 0.02$), and tended to be thinner ($p = 0.06$) than patients with narcolepsy. As expected, cataplexy was present only in narcolepsy, and the HLA positivity was more frequent in narcolepsy than in idiopathic hypersomnia ($p < 0.0001$). The groups had similar age at disease onset and at first mazindol trial, and had a similarly severe level of excessive daytime sleepiness at disease onset.

The list of patients currently on mazindol in France, provided by the French Drug Agency, contained 103 patients from 22 hospitals. Among these patients, 60 (58%) were followed by our working group (Pitié-Salpêtrière hospital, $n = 40$; Montpellier hospital, $n = 11$; Robert Debré-Paris-child hospital; $n = 6$, Lyon-child hospital, $n = 3$). The other patients were followed by the hospitals of Nancy ($n = 14$), Lille ($n = 5$), Strasbourg-Sainte Barbe clinic ($n = 4$), Nantes ($n = 3$), Lyon-adult ($n = 3$), while other hospitals followed only one patient each.

3.2. Dosage, combination and benefit of mazindol

Patients used a similar daily dosage (1–6 mg) of mazindol in all groups, but took it for a longer period in narcolepsy than in idiopathic hypersomnia ($p = 0.001$), and combined it more frequently with another psychotropic drug (mostly an antidepressant) (Table 2). The time on mazindol was between 5 and 12 years in 21 patients. The benefit of mazindol on sleepiness, as measured as the difference between the final Epworth score before and the one before starting treatment with mazindol was important (mean -4.8 , $p < 0.0001$), and similar in both groups. The specific benefit of mazindol in the subgroup of patients with narcolepsy–cataplexy is indicated in Table 3. This benefit on sleepiness was similar in patients with mazindol alone as in those taking it in combination with sodium oxybate ($n = 9$), modafinil ($n = 6$) and methylphenidate ($n = 4$). Cataplexy was eliminated or improved with mazindol in 42% of patients, and unchanged in 29%, whereas the information was missing in 29% ($p = 0.08$). Among these patients with cataplexy, 34 received a combination of mazindol and sodium oxybate ($n = 6$), antidepressant ($n = 25$) or both ($n = 3$); 29 took mazindol alone. Those on combined therapy had more cataplexies before mazindol onset than those on mazindol monotherapy ($p = 0.0014$), and reported a greater improvement after mazindol therapy. Among the 139 patients, 40.3% stopped mazindol (more often in the narcolepsy than in the hypersomnia group), mainly because of lack of efficacy (Table 2). The side-effects that led to stopping the drug despite a benefit on sleepiness and cataplexy were anorexia ($n = 2$), palpitations and cardiac arrhythmia ($n = 2$), aggressiveness and irritability ($n = 2$), anorgasmia ($n = 1$) and urine retention with cystitis ($n = 1$). The frequency of side-effects tended

to be higher (53%) in patients with narcolepsy–cataplexy receiving a combination of mazindol and another stimulant than in those on mazindol monotherapy (28%, $p = 0.06$), with more palpitations and dryness. The frequency of side-effects was similar (29%) in patients with narcolepsy–cataplexy receiving a combination of mazindol and another anticataplectic than in those on mazindol monotherapy (39%). Notably, no habituation, addiction or abuse of mazindol was observed. The cessation of the drug in 40% of the patients was not associated with any withdrawal syndrome.

3.3. Cardiac safety and side-effects of mazindol

The cardiovascular safety of mazindol was tolerable (Table 4), although the resting heart rate was ≥ 100 /min in 6/139 (4%) patients, and two patients with narcolepsy (aged 58 and 60 years) had a systolic blood pressure at 160 mmHg under mazindol (137 other patients did not undergo an increase in blood pressure). Three more worrisome problems were noted. One woman with narcolepsy without cataplexy had an asymptomatic increase of QTc time from 415 to 475 ms on EKG (no other patient had a QTc with mazindol longer than 460 ms), that normalized after mazindol cessation. An 11-year-old boy with narcolepsy–cataplexy treated with mazindol for 26 months developed a tachycardia with numerous ventricular extrasystoles when the drug was combined with venlafaxine 50–100 mg/day and modafinil 400 mg/day. The ventricular excitability did not disappear after stopping mazindol, nor when atenolol (a beta-blocker) 50 mg/day was given, and improved only on verapamil (a calcium channel blocker) 240 mg/day. A 16-year-old girl with narcolepsy–cataplexy, who had a 107 bpm pulse rate at rest, had a major effort tachycardia (up to 200 bpm, with associated dizziness) that appeared after 4 months of treatment and required the drug to be successfully combined with ivabradine (an inhibitor of the pacemaker I_f ion current) 7.5 mg twice daily. There was no valvular heart disease or pulmonary hypertension in the 45 patients who underwent a cardiac echography. The systolic pulmonary arterial pressure could be measured in 23/45 patients thanks to a minimal valvular leak, and was normal (< 35 mmHg) in all patients. In the 22/45 patients who had no leak allowing the measurement of the pulmonary arterial pressure, there were no indirect indications of pulmonary hypertension. In all patients, the values were normal. The right and left cavities, left ventricular ejection fraction and valvular functions were also normal.

Side-effects were reported by 54 (39%) patients, but were a reason for stopping the drug in only 9% patients (Fig. 2). The most frequent side-effect was a dry mouth (13% of the patients), followed by palpitations (9%), sweating (8%), irritability (7%), anorexia, nightmares and headache (each 6%), and nausea (5%). Dysuria (to

Table 2

Dosage, combination and benefit of mazindol in patients with narcolepsy and idiopathic or secondary hypersomnias.

Measures	All patients	Narcolepsy	Hypersomnia	
			Idiopathic	Symptomatic
No.	139	94	37	8
Maximum daily dosage (mg)	3.4 ± 1.3	3.3 ± 1.3	3.6 ± 1.2	3.9 ± 1.7
(range)	(1–6)	(1–6)	(1–6)	(1–6)
Time on mazindol (months)	30.0 ± 32.6	34.8 ± 36.5 ^a	18.3 ± 17.4	20.7 ± 15.6
(range)	(0.2–144)	(1–144)	(0.2–60)	(2–39)
Combined with other drugs, % (n)	42% (58)	52% (49)	8% (3)	37.5% (3)
Antidepressants	25% (35)	34% (32)	5.4% (2)	12.5% (1)
Sodium oxybate	9% (13)	12% (11)	0	2.5% (2)
Modafinil	9% (13)	13% (12)	2.7% (1)	0
Methylphenidate	4% (6)	5% (5)	2.7% (1)	0
ESS at diagnosis	17.8 ± 3.5	17.9 ± 3.7	17 ± 4.4	18 ± 3.5
ESS under mazindol	12.8 ± 5.1	13.4 ± 4.9	12.5 ± 5.1	8.3 ± 5.5
Change in ESS	−4.8 ± 4.5 ^b	−4.4 ± 4.2 ^b	−4.8 ± 4.7 ^b	−8.7 ± 5.2
(n with complete data)	(n = 94)	(n = 58)	(n = 26)	(n = 6)
Treatment stopped, % (n)	40.3% (56)	37% (35)	16% (6)	50% (4)
Reason for stopping ^c				
Lack of efficacy	21.6% (30)	25% (23)	13.5% (5)	2.5% (2)
Adverse effects	9.3% (13)	9.7% (9)	11% (4)	0
Other ^d	17% (24)	6.4% (6)	27% (10)	2.5% (2)

ESS, Epworth Sleepiness Scale score; NA, not applicable.

^a Significantly longer than in idiopathic hypersomnia, $p = 0.001$.^b Significantly different from 0, $p < 0.0001$.^c Several possible reasons per patient.^d Difficulties in obtaining the drug, pregnancy, unknown.**Table 3**

Benefit of mazindol in 62 patients with narcolepsy–cataplexy.

Measures	Before mazindol	Under mazindol	Change	p
Maximum daily dosage (mg)	NA	3.1 ± 1.3		
Time on mazindol (months)	NA	39 ± 41		
Epworth Sleepiness Scale				
All patients	18 ± 3.1	13.6 ± 5	−4.2	<0.0001
Patients on mazindol monotherapy (n = 43)	18.4 ± 3.1	14.2 ± 5	−4	<0.0001
Patients on mazindol combined with stimulants (n = 19)	17.3 ± 3.1	12.6 ± 4.9	−5	0.003
Cataplexy (No. of episodes/week)				
All patients (n = 62)	4.6 ± 3.1	2 ± 2.8	−2.7	<0.0001
Patients on mazindol monotherapy (n = 28)	3.2 ± 3.2	2 ± 2.7	−2.6	0.02
Patients on mazindol combined with antiepileptic drugs (n = 34)	5.8 ± 2.5 ^a	2.3 ± 3	−3.7 ^a	<0.0001

NA, not applicable.

^a $p < 0.02$ for a difference with patients on monotherapy.**Table 4**

Cardiac safety and side-effects of mazindol.

Measures	All patients	Narcolepsy	Hypersomnia	
			Idiopathic	Secondary
Heart rate under mazindol (beat per min)	80 ± 14 (51–120)	82 ± 14 (51–120)	77 ± 15 (52–105)	81 ± 19 (60–107)
Systolic arterial pressure (mmHg)	121 ± 14 (90–160)	121 ± 13 (90–160)	123 ± 14 (99–160)	112 ± 13 (90–122)
Diastolic arterial pressure (mmHg)	74 ± 11 (23–94)	74 ± 12 (23–92)	75 ± 10 (60–93)	71 ± 7 (60–80)
QTc before mazindol (ms)	417 ± 16 (383–452)	416 ± 18 (383–452)	415 ± 10 (399–433)	428 ± 15 (414–444)
QTc under mazindol (ms)	419 ± 18 (387–475)	422 ± 19 (397–475)	414 ± 16 (387–437)	406 ± 5 (402–409)
Delta QTc (ms)	−3 ± 16 (−31; 60)	−3 ± 18 (−31; 60)	1 ± 10 (−14; 12)	12
Cardiac echography	N = 45 All normal	N = 29 All normal	N = 9 All normal	N = 1
Systolic pulmonary arterial pressure (mmHg)	25.5 ± 5 (18–35)	26.7 ± 4.3 (22–35)	26.7 ± 5.4 (21–35)	18.9

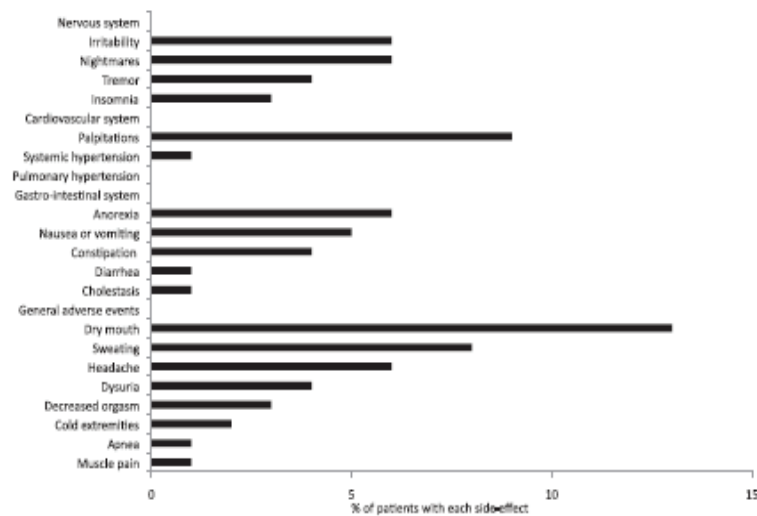


Fig. 2. Side-effects of mazindol by system spontaneously reported by the patients.

the point of causing cystitis in a man) and hypo-orgasmia were rarely reported, but were experienced by both genders. An unexpected cholestasis was noted in one child on the biological systematic screening

4. Discussion

In 139 patients with narcolepsy and hypersomnia refractory to available stimulants, 60% had a sufficient benefit/risk ratio to continue mazindol on a long-term basis. This result confirms in a large series the benefit of mazindol in narcolepsy previously observed in smaller series, extending it for the first time to idiopathic and symptomatic hypersomnia, as well as to 14 children. Side-effects were mostly those known with other stimulants, including sympathetic effects (dry mouth, palpitations, anorexia, nervousness, dysuria) and headache.

The benefit of mazindol on sleepiness was important, as the patients reported a mean -4.8 points change on ESS score. By comparison, the mean ESS change, measured exactly as here, was lower with modafinil in 104 patients with idiopathic hypersomnia (-2.6) when modafinil was the first stimulant trial, and -3 in 126 patients with narcolepsy/cataplexy [4]. This result is even more important if one considers that the sample here suffered a level of sleepiness previously refractory to modafinil, methylphenidate and sodium oxybate. The three previous series did not use ESS to evaluate the benefit of mazindol on sleepiness, because this scale did not exist. Rather, they measured the number of sleep episodes per day, and found a decrease from 7 to 4 naps per day with mazindol [10], including a reduction of sleep attacks (the most severe, unexpected sleep episodes occurring in active patients) from 4 to 2 per day [11] and an improvement of the visual analogic score of vigilance from 24 to 47/100 [11]. The benefit of mazindol on sleep attacks was also considered as good to excellent in 60% of the 10 Japanese patients [12], as well as in the 10 French patients [13]. When compared with amphetamines, a dosage of mazindol 4 mg/day was considered, in terms of effect on alertness, as equipotent or slightly superior to dexamphetamine 10 mg/day (whether bid or once a day with a prolonged release form) and fencamfamine 20 mg/day, when each drug was taken for 4 weeks by the same patients [11]. Taken altogether, these results suggest that mazindol has a major effect on sleepiness, possibly greater than that of

modafinil. A head-to-head, double-blind comparison should be performed to compare these drugs.

The benefit of mazindol on cataplexy was also important, as the frequency of cataplexy decreased by a mean -2.7 episodes per week, an effect that was further enhanced in the patients who were on combined therapy (who had a higher frequency of cataplexy before mazindol onset). Notably, cataplexy was totally eliminated in 14% of patients, improved in 27.5%, unchanged in 29%, and never worsened. We lacked any clear information in 29% of patients. This benefit had already been reported in the three previous series, as Parkes et al. reported a mean decrease from eight episodes of cataplexy per day to 2 per day in 47 patients [10], a benefit that was further improved to 1 cataplexy/day when combined with clomipramine 25–100 mg/day [17]. The rate of cataplexy attacks was reduced from 2.1 ± 0.6 (no treatment) to 1.2 ± 0.4 with mazindol, whereas it was unchanged with dextroamphetamine (normal and prolonged release forms), suggesting that mazindol has a stronger anticataplectic effect than that of amphetamines [11]. Cataplexies were controlled in 6/7 and 7/8 patients in the other series [12,13]. Additional benefit was noted on sleep paralysis and hypnagogic hallucinations in these series, but these symptoms were not systematically assessed in our sample. It was noted frequently, however, that the drugs improving cataplexy also improved these two symptoms [1]. This double benefit of mazindol on sleepiness and cataplexy makes it a major drug in narcolepsy with cataplexy, as it can be used as a monotherapy for narcolepsy with cataplexy (which was the case in 54% patients here). The benefit of mazindol on cataplexy (which is not found with modafinil and is minor with methylphenidate [1]) could be linked to its blocking effect on the norepinephrine reuptake.

The profile and percentage of side-effects observed in our sample parallel those reported in the previous narcolepsy series, as well as those reported in large samples of patients with obesity [8,9,18,19]. Anorexia, which constituted the main indication of mazindol in the 1970s in morbid obesity, was reported by only 6% of the patients, and led only two patients to interrupt the treatment. Nausea, which also decreases appetite, was a complaint of 4% of patients. Most side-effects observed here were sympathetic, including dry mouth, palpitations, nervousness, headache, constipation, sweating, cold extremities, and dysuria. Anorgasmia is a rare side-effect, mostly reported with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [20]. The most concerning side-effects

were cardiac-related in three patients, and probably related to the sympathetic effect of mazindol. They included effort tachycardia, ventricular excitability, and asymptomatic increase in QTc time (which exposes the patient to a risk of arrhythmia). By contrast, the systematic analysis of pulse rate, blood pressure, EKG and cardiac echography was normal in 98% of patients. One should keep in mind that only 32% of the sample exposed to mazindol had a cardiac echography. When it was used as an anorectic drug, mazindol was considered a reduced cardiovascular risk, especially in children, compared with noradrenergic anorectics and fenfluramines [9]. In patients with stable cardiac disease, mazindol treatment has been associated with untoward cardiac events (three episodes of atrial fibrillation and two of syncope in 15 patients receiving mazindol for 12 weeks) [21]. In our sample, there was no evidence of pulmonary hypertension, at least clinically in all, and with cardiac echography in 32%. A single case of delayed onset pulmonary hypertension has been reported in an obese woman treated during 10 weeks with mazindol 1.5 mg/day, who developed dyspnea 1 year after having stopped the drug and severely increased (72 mmHg) right ventricular pressure 3 years after [22]. The longest treatment in an obese patient was limited to 1 year [19]. By contrast, the beneficial mazindol use in narcoleptics has been reported for up to 5 years in a previous series [11], and can be extended now to up to 12 years (21 patients in our sample were treated with mazindol for 5–12 years) without any evidence of cardiac problems. The patients were selected at baseline to have a normal cardiac function. All in all, the observation of ventricular excitability in one child and of increased QTc time in an adult after mazindol treatment suggests that patients treated with mazindol should have a regular EKG test, and be informed of the risk of developing effort tachycardia and ventricular hyperexcitability, as well as when treated with methylphenidate [23].

Eventually, the benefit/risk ratio of mazindol found here was favorable in 60% of patients with severe central hypersomnias resistant to modafinil, methylphenidate and sodium oxybate. The benefit was also observed in children. The anticataplectic effect seems higher with mazindol than with dextroamphetamine. The absence of habituation to the drug as well as an absence of withdrawal syndrome suggests that the addiction potential of the drug is low, at least in the hypersomnia and narcolepsy populations. Perhaps it is the unique structure of mazindol, which resembles tricyclics and lacks the phenylethylamine structure of the amphetamines, making it more favorable in the long term than the classical amphetamines. The present study provides a sufficient size effect to calibrate double-blind controlled trials of mazindol in central hypersomnias. It also highlights the necessity of regularly checking EKG and cardiac echography in these patients.

Conflicts of interest

Eric Konofal together with Assistance Publique-Hôpitaux de Paris own the patent n° 12296900 of mazindol for use in children with attention deficit/hyperactivity syndrome and founded a start-up company (BLK Pharma) with the aim of developing mazindol and related compounds in ADHD. All authors declare that they have no link with the company Genopharm Ltd. having supplied the hospital pharmacies with the mazindol used in this study.

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: doi:10.1016/j.sleep.2012.07.008.

Acknowledgments

This is not an industry-sponsored study; it is part of a larger study financed by the PHRC AOM07-138 from the French Health Ministry. It is promoted by the public institution of Paris hospitals (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP). The authors thank Françoise Mancel from the French Drug Agency (AFSSAPS) for her help in collecting all mazindol prescriptions in France.

References

- [1] Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006;13:1035–48.
- [2] Morgenthaler T, Kapur V, Brown T, Swick T, Alessi C, Aurora R, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705–11.
- [3] Lin JS, Dauvilliers Y, Amulf I, Bastuji H, Anacleit C, Parmentier R, et al. 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.
- [4] Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:550–6.
- [5] Gogerty J, Trapold J. Chemistry and pharmacology of mazindol. *Triangle* 1976;15:25–36.
- [6] Defelice EA, Chaykin LB, Cohen A. Double-blind clinical evaluation of mazindol, dextroamphetamine, and placebo in treatment of exogenous obesity. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;15:358–66.
- [7] Aeberli P, Eden P, Gogerty JH, et al. 5-Aryl-2,3-dihydro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol-5-ols. A novel class of anorectic agents. *J Med Chem* 1975;18:177–82.
- [8] Shama R, Collipp P, Rezvani I, Strimas J, Maddajah V, Rezvani E. Clinical evaluation of the anorexic activity and safety of 42–548 in children. *Clin Pediatr* 1973;12:145–9.
- [9] Evans E, Wallace M. A multi-centre trial of mazindol ('Teronac') in general practice in Ireland. *Curr Med Res Opin* 1975;3:132–7.
- [10] Parkes JD, Schachter M. Mazindol in the treatment of narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 1979;60:250–4.
- [11] Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1167–70.
- [12] Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy. *Sleep* 1986;9:265–8.
- [13] Vespignani H, Weber M, Atlas P, Barroche G. Value of mazindol in Gelineau's disease. A propos of 10 cases. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1986;16:317–22.
- [14] Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J* 2009;33:684–8.
- [15] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010;5:e10128.
- [16] American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders – revised. In: Hauri P, editor. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- [17] Parkes D, Schachter M. Clomipramine and clonazepam in narcolepsy. *Lancet* 1979;2:1085–6.
- [18] Enzi G, Baritussio A, Marchiori E, Crepaldi G. Short-term and long-term clinical evaluation of a non-amphetamine anorectic (mazindol) in the treatment of obesity. *J Int Med Res* 1976;4:305–19.
- [19] Inoue S. Clinical studies with mazindol. *Obes Res* 1995;3(Suppl.):549S–52S.
- [20] Segraves RT. Antidepressant-induced orgasm disorder. *J Sex Marital Ther* 1995;21:192–201.
- [21] Bradley M, Blum N, Scheib R. Mazindol in obesity with known cardiac disease: a clinical evaluation. *J Int Med Res* 1974;2:347–9.
- [22] Hagiwara M, Tsuchida A, Hyakkoku M, Nishizato K, Asai T, Nozawa Y, et al. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol. *Jpn Circ J* 2000;64:218–21.
- [23] Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;117:2407–23.

Discussion

1. Hérité et environnement

Nous avons rapporté dans l'ensemble de ces travaux les caractéristiques cliniques, électrophysiologiques et biologiques d'une des plus larges cohortes d'enfants et d'adolescents narcoleptiques (n=117) au sein d'un pays (Narcobank). Vu notre recrutement pédiatrique, plus de 40% des enfants de notre cohorte ont développé la maladie avant l'âge de 10 ans. En effet, cette maladie débute dans l'enfance dans plus de 50% des cas (45). Comme chez les patients adultes (351), nous avons trouvé que les enfants narcoleptiques souffrent plus souvent de **maladies auto-immunes** (11% vs 0%) (diabète type1, psoriasis, maladie de Crohn, lupus, rétinite pigmentaire, arthrite rhumatoïde, HIV). Les enfants narcoleptiques avaient reçu plus souvent le **vaccin contre H1N1** que les témoins (32% vs 10%). Cette association a été rapportée largement, surtout dans les pays scandinaves qui ont bénéficié d'une couverture large contre cette infection (57, 352), mais aussi en France. En effet, nous avons participé à une étude qui a montré un risque accru respectivement de 6 fois pour l'enfant et de 4,5 fois pour l'adulte de développer une narcolepsie après vaccination contre H1N1, surtout si le vaccin contenait l'adjuvant ASO3 (353). Les enfants narcoleptiques de notre cohorte étaient dans 90% des cas DQB1 0602. Il y avait très peu de cas de **narcolepsie familiale** (6,8%), mais plus que rapportés dans la littérature. Dans l'étude de Mignot (354), 1 à 2% des parents au premier degré de patients narcoleptiques manifestent la narcolepsie, contre seulement 0,02 à 0,03% dans la population générale. Il est possible que nous ayons un biais de recrutement dans nos centres de références. Nos patients narcoleptiques sont tous somnolents, 80% d'entre eux ont développé des cataplexies (NC).

2. Les symptômes associés

2.1. Les cataplexies

Comparés aux patients NC, les patients **narcoleptiques sans cataplexies** (NSC) sont moins souvent de sexe masculin (32 vs 61%), ont moins de parasomnies (50 vs 80%), sont plus souvent DQB1 négatifs (76 vs 94%) et d'origine africaine (55 vs 26%), avec plus de narcolepsie familiale (18 vs 4%). Tous les enfants narcoleptiques SC de notre cohorte ont un taux hypocrépine inférieur à 110 pg/L sauf un patient NSC d'origine africaine. Si la narcolepsie avec cataplexie semble résulter d'une attaque auto-immune sur un terrain spécifique, la pathophysiologie de la narcolepsie sans cataplexie reste moins bien comprise

(présence potentielle de cataplexies à long terme chez les patients avec taux faible d'hypocrétine dans le LCR, déficit en hypocretine moins fréquente, souvent non liée au typage HLA DQB10602, origine non caucasienne...) (49, 85, 95, 236). Dans notre dernière étude regroupant 468 enfants narcoleptiques provenant de 3 pays différents (Chicago (US), Taipei (Taiwan), Lyon (France), les enfants NSC (n=193) étaient significativement plus âgés (15 vs 12 ans), moins obèses (38 vs 65%), avaient des latences d'endormissement plus longues et moins de ESP aux TILE que les enfants NC. Ces résultats vont dans le même sens que les données rapportées par Nevsimalova et al. (236), suggérant que ces enfants ont un tableau clinique moins sévère. L'origine de la maladie pourrait être différente mais d'autres mécanismes pourraient peut-être aussi intervenir. Nous avons rapporté que les enfants NSC étaient plus souvent allergiques (38 vs 6%) et pourraient peut-être bénéficier de mécanismes de protection diminuant la sévérité de la maladie (activation des lymphocytes Th2).

2.2. Les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques et les paralysies du sommeil

Les autres signes de la maladie sont présents chez ces enfants narcoleptiques. Quarante % ont des **hallucinations** hypnagogiques ou hypnopompiques, 30% ont des **paralysies du sommeil**. Les enfants contrôles n'ont pas de cataplexies et 3% d'entre eux rapportent des hallucinations ou des paralysies du sommeil. Les enfants narcoleptiques parlent souvent pendant leur sommeil (72% vs 45% dans la population contrôle). Cette somniloquie est plus fréquente que dans la population générale (30%) (355). Il est possible que cette somniloquie soit une manifestation de troubles du comportement du sommeil paradoxal très fréquents dans cette affection (266, 356). Toutefois, il est à noter la fréquence des parasomnies dans les antécédents familiaux de nos patients (30%) par rapport à la population d'enfants contrôles (14%). Nous retrouvons aussi une plus forte prévalence de la somniloquie chez les enfants narcoleptiques par rapport aux patients adultes (76% vs 28%), alors que les patients adultes ont plus fréquemment des paralysies du sommeil (53% vs 22%) et une tendance à plus d'hallucinations (66% vs 46%). Aran et al avait déjà rapporté moins de paralysie chez l'enfant bien que les causes ne soient pas déterminées (5). Il se peut que les enfants aient plus de difficultés à rapporter ces signes cliniques (279).

2.3. L'obésité

Nous avons montré une prévalence de plus de 50% d'**obésité** chez les enfants et les adolescents atteints de narcolepsie, en particulier, les plus jeunes. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui rapporte de 25 à 60% de cas obésité chez les enfants (3, 5, 6, 162). Nous n'avons que 1,9% d'obèses dans notre groupe témoin. Nos témoins pourraient être critiqués. Ils proviennent des familles et des amis des médecins et des soignants. Il n'en reste pas moins que cette prévalence de plus de 50% d'obésité chez les enfants narcoleptiques est très supérieure aux chiffres de 3-5% d'obésité en 2012 (357) ou de 9% d'obésité en 2014 (étude MGN 2014) rapportés dans la population pédiatrique générale en France. Lorsque nous avons évalué les caractéristiques cliniques en fonction de l'âge, la prévalence de l'obésité chez les patients narcoleptiques était de 58% chez l'enfant contre seulement 17% chez l'adulte, chiffre très proche de la population générale. En effet, l'enquête ObEpi de 2003 (*ObEpi 2003*) stipule que plus de 32,3% des adultes français sont en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{kg/m}^2$) et que 15% de ceux-ci présentent une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{kg/m}^2$), confirmée par l'étude récente MGN 2014. En Allemagne, 30% des adultes narcoleptiques sont obèses, proche des chiffres d'obésité nationale (168). Les enfants atteints de narcolepsie semblent plus vulnérables à l'obésité que les patients qui ont commencé leur maladie à l'âge adulte. C'est peut-être la raison pour laquelle les différentes études effectuées sur l'adulte n'ont pu démontrer un mécanisme étiologique à cette obésité.

Plusieurs hypothèses ont été formulées impliquant:

- L'activité physique

Ayant des périodes de sommeil diurne, les patients narcoleptiques pourraient avoir une activité physique réduite, et donc des dépenses énergétiques logiquement diminuées. En réalité, il se trouve que même si elle est fragmentée, l'activité physique totale est de même intensité que chez un sujet sain (167). De plus, on ne retrouve pas de tendance à l'obésité chez les patients souffrant d'hypersomnie idiopathique (168). Il y a donc, *a priori*, un lien particulier entre narcolepsie et obésité indépendant de l'hypersomnie et de l'inactivité qu'elle engendre.

- La leptine

Il a été découvert que les neurones à hypocrépine présentent des récepteurs à la leptine.

Celle-ci inhibe la sécrétion d'hypocrétine. La leptine a un rôle majeur sur la régulation de l'appétit et du métabolisme: elle inhibe la sécrétion de neuropeptide Y, ce qui induit une diminution de la consommation d'aliments, elle stimule la sécrétion de GLP-1, un puissant inhibiteur de la faim, et enfin elle augmente l'activité et la production de chaleur. D'où l'hypothèse d'une diminution de la liaison de la leptine dans l'hypothalamus chez les patients narcoleptiques déficients en hypocrétine, d'une désinhibition du neuropeptide Y et d'une stimulation de l'appétit (169).

Schuld a révélé sur une cohorte de 15 patients narcoleptiques avec cataplexie une diminution de 50% du taux de leptine plasmatique (51). Le taux de leptine dans le LCR n'était pas modifié. Nishino a confirmé l'absence de modification du taux de leptine cérébrospinale (31). Mais en 2006, l'étude d'Arnulf et al portant sur 259 sujets et 111 témoins n'a pas retrouvé de variation du taux de leptine, aussi bien dans le plasma que dans le LCR, ni de variation du rapport leptine cérébrospinale et leptine plasmatique qui aurait pu révéler un dysfonctionnement au niveau de la liaison de la leptine à son récepteur (63).

- L'alimentation

Le comportement alimentaire des patients narcoleptiques a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats sont discordants. Les premières études semblaient montrer une augmentation des apports alimentaires, en particulier en carbohydrates (188-190). Les études plus récentes révèlent au contraire que les cas typiques de narcolepsie avec cataplexie tendent à manger moins (191, 192). Il a été souvent décrit des troubles du comportement alimentaire atypiques (non « étiquetables » au contraire de la boulimie ou de l'anorexie), tel que les « binge eating » (161, 192, 193). Certains patients décrivent un comportement alimentaire particulier visant à induire une période de sommeil après alimentation, ou au contraire à faciliter l'éveil par l'ingestion d'un aliment. Nos enfants narcoleptiques obèses ont bien une alimentation nocturne plus fréquente que les enfants narcoleptiques non obèses (17% vs 6%) ou les enfants témoins (3%) ou encore les patients narcoleptiques adultes (6%).

- Le métabolisme et le système nerveux autonome

Les patients narcoleptiques mangeraient donc moins. Ceci va dans le sens des résultats des expérimentations chez l'animal, chez qui la suppression des neurones par techniques transgéniques aboutit à une diminution de l'alimentation (75). Mais malgré cette diminution

des apports, le BMI chez l'animal déficient en hypocréatine reste normal ou augmente ⁽⁶²⁾. D'où l'hypothèse d'une diminution du métabolisme de base (30) chez les patients narcoleptiques, au contraire des patients hypersomniaques idiopathiques. A l'inverse, l'administration cérébrale d'hypocréatine augmente la prise alimentaire et le métabolisme de façon dose-dépendante (65). Chez l'homme, la mise en évidence d'une éventuelle diminution du métabolisme n'est pas aisée:

- e) Chabas a comparé les dépenses énergétiques et le métabolisme au repos de 13 patients narcoleptiques (7 typiques avec cataplexie/6 atypiques; 6 de BMI normal/7 en surpoids) à celles de 9 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le BMI par calorimétrie indirecte (système Deltatrac Metabolic Monitor) et a étudié la production urinaire de nitrogène. Les mesures ont été réalisées au repos, en décubitus, le matin, pendant 30 minutes. Les patients étaient sevrés de leur traitement depuis au moins 2 mois. Chabas a ainsi mis en évidence une diminution de la dépense énergétique des sujets à BMI élevé, mais aucune différence entre sujets narcoleptiques et non narcoleptiques (192). On sait que la diminution des dépenses énergétiques de repos peut être une conséquence de l'excès de tissus adipeux, et non sa cause (197).
- f) L'étude de Fonczek, incluant 15 cas typiques avec cataplexie, sans traitement et 15 témoins appariés sur le sexe, l'âge et le BMI, et utilisant la calorimétrie indirecte (oxycon B) pendant 30 minutes au repos, en décubitus, le matin, n'a pas non plus mis en évidence de diminution du métabolisme de repos chez les sujets narcoleptiques. Il a, par contre, souligné une plus importante variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle évoquant une diminution du tonus sympathique, qui pourrait jouer un rôle dans l'obésité (198). En effet, une dominance du système nerveux parasympathique induit une augmentation de la lipogenèse (199, 200). Ces données sont concordantes avec l'expérimentation animale: l'injection cérébrale d'hypocréatine chez le rat induit une stimulation sympathique avec augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, de la consommation d'oxygène et du taux de catécholamines plasmatiques. Le tonus sympathique, étudiée par l'activité musculaire sympathique, le rythme cardiaque et la tension artérielle au repos est plus faible chez les patients NC. Il existe une relation entre le taux d'hypocréatine, la MSNA et le rythme cardiaque.
- g) Enfin en 2009, Dahmen et al ont étudié les dépenses énergétiques (par calorimétrie

indirecte avec Deltatrac Metabolic Monitor) de 30 patients narcoleptiques et de 30 témoins. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour l'ensemble des patients, mais l'analyse en sous-groupe a révélé une tendance à une diminution du métabolisme basal pour les sujets narcoleptiques non obèses en comparaison aux sujets appariés sur le BMI (4).

Par ailleurs, une modification de la régulation hormonale du métabolisme a régulièrement été recherchée. Ainsi l'étude de Chabas a révélé que le taux de prolactine plasmatique chez les sujets obèses narcoleptiques était deux fois plus élevé que chez les sujets obèses non narcoleptiques (192). Aucune variation significative des taux de thyroxine, TSH, LH, cortisol et glucose basal n'a par contre été révélée.

- **L'implication des systèmes à hypocréatine et à histamine**

En faveur d'une implication de l'hypocrétine, il n'existe aucune différence significative de l'IMC entre NSC adultes et contrôles (358). En pédiatrie, Nevsimalowa et al. 2011 avait rapporté que l'IMC était plus élevé chez les adolescents NC par rapport à ceux sans cataplexies (236). En revanche, comme Kotagal et al. (3), nous n'avons constaté aucune différence significative de l'IMC entre les patients NC et patients NSC dans notre première étude. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par un manque de puissance statistique dû au faible nombre de patients NSC (20%). En augmentant le nombre de patients NSC dans notre dernier travail, nous avons trouvé que les patients présentant une NC (habituellement déficients en hypocréatine) sont plus fréquemment obèses (39%) comparés au groupe NSC (13,8% d'obésité) et aux sujets contrôles (13% obésité). Bien que limité par un petit nombre d'échantillons de LCR, nous avons aussi retrouvé un taux d'hypocrétine-1 dans le LCR plus bas chez les enfants narcoleptiques obèses par rapport aux enfants narcoleptiques non obèses.

Toutefois, le poids corporel des souris Ox^{-/-} (sans orexine) ne diffère pas significativement de celui des souris WT (Wild Type, c'est-à-dire, sauvages) alors que les souris HDC^{-/-} (sans histidine décarboxylase) montrent une légère obésité (36). Comparées aux souris simple KO Ox^{-/-} ou HDC^{-/-}, les souris double KO sans HA et sans Ox développent un tableau plus sévère (fragmentation du sommeil accrue) et plus complet comprenant la cataplexie, l'hypersomnie et l'obésité, correspondant au syndrome décrit pour

la narcolepsie chez l'homme (359). En dehors de son action éveillante, l'histamine est un neurotransmetteur qui exprime un effet anorexigène sur la prise alimentaire via les récepteurs histaminiques H1 (360-364), la régulation de l'alimentation, des dépôts de graisse. Le système à histamine peut réguler la leptine, une hormone de satiété sécrétée par le tissu adipeux blanc (44-48), ainsi qu'atténuer et retarder la résistance à la leptine en cas d'obésité avec un régime alimentaire riche en graisse (362). En outre, l'histamine peut également accélérer la lipolyse (362). Les récepteurs H1 et H2 peuvent être responsables de la régulation du glucose, du métabolisme lipidique et du développement de stéatose hépatique non-alcoolique chez les souris KO H1 et H2 (365). Les modèles animaux H3R -/- sont obèses et ont une augmentation de la prise alimentaire et une diminution de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline (366). Ces souris ont également un déficit de l'éveil, une fragmentation du sommeil et une altération des ondes lentes de l'EEG au cours du sommeil profond (121). Certains auteurs ont montré une diminution de l'histamine dans le LCR des patients avec une hypersomnie centrale (115), surtout chez les patients NC déficients en hypocrétine (32) et chez des patients somnolents (EPWORTH > 10) (33). Mais une étude récente n'a pas trouvé de différence pour l'histamine et la télé-méthylhistamine, principal métabolite de l'histamine, chez les patients adultes souffrant d'hypersomnies centrales (134).

- **Obésité centrale d'origine hypothalamique**

Comme dans les obésités d'origine centrale, la plupart des enfants narcoleptiques de notre étude présentaient une prise de poids importante et rapide définie par un changement d'1 DS sur la courbe de poids. Dans un délai d'un an après les débuts des premiers symptômes, 53% des enfants ont une prise de poids rapide, 21% n'ont pas de prise de poids et 26,3% ont une prise de poids lente. D'une manière générale, les enfants ayant une prise de poids rapide étaient plus jeunes, plus somnolents, avaient plus souvent des cataplexies, un typage HLA DQB1*0602 positif. Tous les enfants ayant reçu le vaccin H1N1 appartenaient à ce groupe. En effet, différentes études ont signalé une prise de poids rapide au début de la maladie chez 63,4%, 61%, 35% et 55% des enfants narcoleptiques vaccinés contre le H1N1, respectivement, en Finlande, Suède, Norvège et en Angleterre (57, 367-369). La plupart des patients narcoleptiques post-vaccinaux H1N1 ont des cataplexies et une obésité (10, 370). Le tableau brutal avec présence d'une SDE sévère, de cataplexies et d'une prise de poids rapide pourrait être dû à un important processus auto-immun provoqué par le vaccin ou par ses adjuvants spécifiques menant à la destruction des neurones à hypocrétine chez des patients prédisposés

génétiqnement. Ce sont les souris transgéniques ataxine-2 (une ablation des neurones à hypocréatine par l'expression du gène de la maladie tronquée Machado-Joseph) qui ont le phénotype le plus similaire à la narcolepsie humaine, y compris dans les aspects comportementaux, l'endormissement en SP, les dyssomnies et l'obésité à début tardif avec un apport calorique moindre (191). D'autres facteurs, en dehors de l'hypocréatine, peuvent également intervenir dans les mécanismes de l'obésité chez l'enfant narcoleptique.

L'association entre la narcolepsie, l'obésité, l'hypothyroïdie centrale et la puberté précoce pourrait être expliquée par des anomalies hypothalamiques centrales (6, 162). Comme rapporté dans la littérature (5, 162), 25% des jeunes filles de notre étude ont manifesté une puberté avancée (menstruations avant l'âge de 10 ans), la plupart d'entre elles étaient obèses. Toutefois, en raison du manque d'informations sur le stade pubertaire de ces enfants au moment du diagnostic, notre étude a été limitée à l'âge des menstruations.

- Obésité chez les enfants les plus jeunes

Comme Poli et al. (162), nous avons constaté que ce sont les enfants les plus jeunes qui sont les plus à risque de développer une obésité. La raison de cette forte prévalence de l'obésité chez les jeunes enfants atteints de narcolepsie est inconnue. Par rapport à l'adulte, l'enfant a une durée de sommeil augmentée avec une plus grande quantité de sommeil lent profond. Or, l'enfant atteint de narcolepsie présente une mauvaise qualité du sommeil avec une dyssomnie importante. La réduction du sommeil ou sa fragmentation chez ces jeunes enfants auraient un impact délétère sur le métabolisme du glucose, sur la régulation de l'appétit et pourraient être associés à une augmentation du risque d'obésité (371). Chez l'enfant toutes les études concordent et montrent une relation significative entre diminution du temps de sommeil et obésité (372-376). Cette relation entre surpoids ou obésité et réduction du temps de sommeil est surtout présente chez l'enfant de moins de 10 ans (377). De même la fragmentation du sommeil pourrait contribuer au développement de la résistance à l'insuline et au diabète de type 2 soit directement par des effets délétères sur la régulation glucidique ou indirectement par une action sur les mécanismes de la régulation de l'appétit conduisant à une ingestion alimentaire augmentée et par conséquent à une prise de poids et à une obésité. La fragmentation du sommeil a été associée à une diminution des ondes delta du sommeil lent (378).

- Complications et répercussions de l'obésité

A. Le syndrome métabolique

- Dans la population générale, l'obésité constitue un des principaux facteurs de risque de comorbidité cardiovasculaire et métabolique telle que le diabète du type 2, l'insulino-résistance, la dyslipidémie, l'hypertension systémique et l'athérosclérose (379). Poli et al. 2009 en comparant 14 patients NC adultes avec 14 patients souffrant d'une hypersomnie idiopathique (HI), ont montré un syndrome métabolique dans 64% des patients NC. Même en tenant compte de l'obésité, les patients NC avaient une augmentation de la résistance à l'insuline, une dyslipidémie (HDL cholestérol bas) et un tour de taille élevé par rapport aux patients HI, suggérant un rôle direct de l'hypocrétine sur le métabolisme glucidique et lipidique (165). Comparant des enfants NSC à des enfants NC, Poli et al. 2013 (162) confirment que les enfants NC ont débuté leur maladie plus précocement (9,8 vs 12,5 ans), que leur délai diagnostique était plus court (1,8 vs 3,4 ans) et retrouvait un HDL cholestérol abaissé au niveau métabolique.

B. Le Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

L'obésité est un facteur de risque de développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil dans la population générale chez les adultes et les enfants (379). La prévalence chez l'adulte est de 2 à 4% dans la population générale et est 5 fois plus importante chez les sujets obèses (380). L'IMC augmente avec l'âge dans la population générale mais aussi chez les patients narcoleptiques comme rapporté précédemment dans l'étude de Nevsimalova et al. en 2009 portant sur 105 patients de 6 mois à 56 ans (45 ± 19 ans) (45). Nous avons aussi retrouvé cette corrélation positive entre l'âge et l'IMC, l'IMC et les IAHO dans notre population de patients narcoleptiques. Chez les enfants obèses, la prévalence du SAOS varie entre 5,7% à 59% en fonction de l'âge et de l'IMC (381). Dans notre étude, 13% des enfants narcoleptiques obèses (vs. 7% chez les non obèses, différence non significative) ont un index d'apnée-hypopnée obstructive supérieur à 5, ce qui suggère que l'obésité a un impact sur le SAOS dans cette population. Nous avons aussi retrouvé une corrélation entre l'IMC-score et l'index d'apnée-hypopnée et les index d'éveils respiratoires. Par contre, il n'y avait pas de corrélation entre l'IMC-score et la somnolence subjective (EPWORTH) ou objective (TLM).

C. La scolarité

L'absentéisme scolaire a été rapporté dans la littérature chez les enfants et les adolescents sévèrement obèses (382). Dans notre population, les patients narcoleptiques obèses avaient un risque important d'absentéisme. L'horloge circadienne ne semble pas être impliquée, les enfants narcoleptiques obèses étaient plus du type matinal que les enfants non-obèses. La présence de somnolence, de cataplexie, d'hyperactivité ou de sentiments dépressifs ne différenciaient pas les patients obèses des non-obèses. Par contre, la fragmentation du sommeil due aux troubles respiratoires nocturnes associés à l'obésité tels que le syndrome d'haute résistance des voies aériennes supérieures pourrait augmenter la fatigue et une diminution de l'intérêt pour les activités quotidiennes. Les troubles du sommeil liés à SAOS ont été largement associés avec des problèmes scolaires (383). Ainsi, les jours scolaires manqués ont été souvent signalés chez les enfants et les adolescents obèses par rapport aux autres élèves (383). En clinique, l'obésité peut générer un mal être, des sentiments de honte suite aux moqueries des autres élèves ou à une mauvaise image de soi. Nous avons constaté que le retard de diagnostic est préjudiciable sur les performances scolaires et la réussite scolaire (redoublement), soulignant la nécessité d'un diagnostic précoce de la maladie (384).

- **Obésité et traitements**

Comme rapporté précédemment par Kotagal et. Al. (3), l'obésité était aussi fréquente chez les patients traités par psychostimulants ou antidépresseurs pour les cataplexies que chez les patients non-traités.

3. Outils d'évaluation subjective et objective de la somnolence

Les enfants narcoleptiques ont des scores plus élevés aux **échelles de somnolence**, de fatigue, de dépression, d'insomnie et d'hyperactivité que les enfants témoins de notre étude. Mais 14% des enfants témoins ont des scores pathologiques aux échelles de somnolence d'EPWORTH adaptées (EASS) et au PDSS, respectivement contre 94,5% et 52,7% chez les patients narcoleptiques. Les patients narcoleptiques traités n'avaient pas de changement significatif de leur score de somnolence PDSS. Les enfants ont aussi des difficultés à faire la distinction entre fatigue et somnolence. De même, aux tests objectifs de la somnolence comme les Tests de latences Multiples (TILE), Aran et al. avaient déjà rapportés que 15% de

sa population pédiatrique ne remplissaient pas les critères électrophysiologiques de la narcolepsie (5). Nous avons constaté que lorsque l'on fait 4 au lieu de 5 tests aux TILE, les latences moyennes sont plus courtes. Il en ressort l'importance de valider des outils fiables aussi bien subjectifs qu'objectifs pour évaluer la somnolence dans cette période de la vie.

4. Les sentiments dépressifs

Vingt-cinq % des enfants et adolescents narcoleptiques se plaignent de **sentiments dépressifs**, surtout les filles pendant l'adolescence. Il n'y a pas de différence significative avec la population contrôle (16%) ou avec la population narcoleptique adulte (25%) (233). Ces sentiments dépressifs ont été associés à la fatigue, l'hyperactivité, l'insomnie et la somnolence. Or, dans le modèle multivarié, il reste essentiellement la fatigue en lien avec les sentiments dépressifs. Les patients avec un CDI ≥ 16 ont des signes cliniques plus marqués aux questionnaires subjectifs (plus de somnolence, plus de fatigue, plus d'insomnie, plus de TDHA) mais pas de différences objectives de la somnolence aux Tests de Latences Multiples. Il est aussi retrouvé des délais diagnostics plus longs chez ces patients. Il est important de rechercher ces symptômes dépressifs puisqu'ils peuvent majorer les échelles de somnolence. Fait intéressant, aucun des autres facteurs (obésité, présence de cataplexie) ou les traitements psychostimulants ou des cataplexies (antidépresseurs à faible dose) n'influence ces symptômes dépressifs suggérant une origine endogène à ces troubles de l'humeur (233).

5. Les symptômes du trouble déficit attention et hyperactivité (TDAH)

Pour lutter contre la somnolence, les enfants peuvent manifester des **symptômes du TDAH**. **Ceux-ci ont** été retrouvés dans 35% des enfants atteints de narcolepsie sans cataplexie, dans 19% des patients avec cataplexie et 4% des sujets témoins. Le score total de TDAH était significativement plus élevé chez les enfants narcoleptiques avec et sans cataplexie que chez les témoins, notamment les sous-scores d'impulsivité et d'inattention. La sévérité de ces symptômes a été corrélée avec la somnolence, la fatigue et l'insomnie. Les patients traités n'avaient pas une amélioration des symptômes du TDAH par rapport aux patients non-traités. Il y avait même une aggravation des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité avec les traitements psychostimulants habituels tels que Modafinil à haute dose (> 5,6 mg/kg/j) ou méthylphénidate à toutes doses. Bien que les symptômes de TDAH soient retrouvés moins fréquemment chez les patients narcoleptiques adultes, chez l'enfant

narcoleptique, l'absence de diminution des symptômes avec l'âge, le manque d'efficacité des traitements habituels font penser à un mécanisme pathophysiologique différent du TDAH dans cette population. Il est toutefois important de faire le diagnostic et de les prendre en charge au vu de leur impact sur l'humeur et la qualité de vie.

6. Les difficultés scolaires

Les données de la littérature sont en accord avec nos résultats. Les troubles des comportements, de l'humeur ou les difficultés sociales ont été rapportés dans 33%, 44% et 66% des enfants narcoleptiques (5, 6, 234, 236). Comparés aux enfants contrôles, les enfants narcoleptiques ont plus de **difficultés scolaires** (41% vs 7,5%), 29% répètent plus souvent une année scolaire (29% vs 7,6%) et ont plus d'absentéisme (30% vs 9%). Les enfants qui ont un délai diagnostique plus long répètent plus fréquemment une année scolaire. Les difficultés scolaires ont un impact sur la qualité de vie de ces enfants.

7. La qualité de vie

En effet, les enfants narcoleptiques ont une moins bonne **qualité de vie** que les enfants témoins. Dans le modèle multivarié ajusté pour l'âge et le sexe, aucun des facteurs suivant n'influence statistiquement la qualité de vie (présence d'une obésité, de cataplexie, de traitement, le délai diagnostique, la durée de la maladie, l'index d'apnée hypopnée). Ce sont les sentiments dépressifs qui ont l'impact majeur sur la qualité de vie aussi bien chez les enfants témoins que chez les enfants et adultes narcoleptiques. Les patients adultes ont une moindre qualité de vie que les enfants narcoleptiques. Ceci peut être attribué au fait que dans la population adulte, les activités professionnelles et la vie de couple et familiale jouent un rôle important. Si dans les études plus anciennes (385, 386), 59% des adultes sont sans emploi et 56% rapportent des difficultés dans leurs relations privées, 13 % décrivent qu'ils n'ont pas réussi leur cursus scolaire à cause de leur maladie. L'accumulation des différents symptômes cause un sentiment de fatigue, de manque d'énergie qui peut réduire l'activité sociale ou professionnelle et avoir un impact sur la vie familiale (232, 385-388). Dans une étude plus récente (389), les adultes qui ont été diagnostiqués avant l'âge de 30 ans ont une insertion professionnelle adéquate mais restent célibataires. En effet, dans notre étude, les enfants et adolescents narcoleptiques privilégient les activités scolaires aux loisirs.

8. Les traitements

Chez les enfants narcoleptiques obèses et non-obèses, le traitement le plus utilisé à long terme était le modafinil (83%) ensuite le méthylphénidate IR (22,6%), suivi par la venlafaxine (15,1%). Le modafinil a été bien toléré avec de légers effets indésirables. Cependant, les traitements combinés (24,5%) étaient fréquents chez nos patients et dans d'autres séries (5). En France, tous les traitements disponibles pour la SDE sont livrés « off-label » dans la population pédiatrique, sauf le méthylphénidate lors de l'échec du modafinil. Des médicaments tels que le mazindol, l'adrafinitil, la D-amphétamine, l'oxybate de sodium et le Pitolisant (un agoniste inverse du H3 de l'histamine récepteur) ont été rarement utilisés chez nos patients pédiatriques. Ces thérapies ont fait preuve d'une efficacité clinique chez les patients atteints de somnolence sévère et donnent peu d'effets secondaires (127, 305, 390, 391)

9. Limitations du travail

Bien que nous ayons une des plus grande série d'enfants et d'adolescents narcoleptiques, les résultats de notre travail proviennent d'une base de données (Narcobank) recouvrant les données rétrospectives de cinq Centres Nationaux de Références en Narcolepsie et Hypersomnie (Paris, Lyon, Montpellier et Créteil). Ces centres n'ont pas toujours les mêmes procédures cliniques et diagnostiques, pour l'usage des questionnaires (EPWORTH, PDSS), le nombre de TLM (de 4 à 5 tests selon le centre de référence). Des données n'étaient pas accessibles comme le développement pubertaire (TANNER) au moment du diagnostic pour évaluer le risque de puberté précoce. Notre population témoin était plus âgée et provenait de proches et de soignants et médecins des centres d'investigations. Nous n'avons pu recueillir les courbes de croissance staturo-pondérale, les renseignements au niveau du niveau socio-économique et des conditions de vie familiale qu'au centre de référence de Lyon. Peu d'enfants ont eu un dosage d'hypocrétine dans le LCR. Certains articles sont soumis ou en écriture.

Conclusion

En conclusion, cette étude nous a permis de caractériser la maladie chez l'enfant tout en la comparant avec la population adulte, aussi bien que de montrer la complexité des phénotypes de la maladie (obésité, prise de poids, TDAH, dépression, allergies et autres) et de ses traitements. Le fait le plus marquant est la prévalence de l'obésité qui affecte environ 60% des enfants narcoleptiques, surtout les plus jeunes. Nous ne comprenons pas la raison pour laquelle ce phénotype est plus fréquemment retrouvé chez les plus jeunes enfants. En effet, plus de 50% des enfants présentent une prise de poids rapide en début de maladie. Ce tableau serait en faveur d'un mécanisme aigu et sévère de type inflammatoire ou/et auto-immun au niveau de l'hypothalamus chez des patients particulièrement vulnérables à cet âge de la vie, en pleine croissance, ayant encore besoin d'une grande quantité de sommeil réparateur. Les systèmes d'éveil à hypocrétine mais aussi ceux à histamine pourraient être impliqués dans ce dysfonctionnement métabolique. L'obésité a un impact néfaste sur la qualité du sommeil ainsi que sur la fréquentation scolaire. Les patients pédiatriques ont deux fois plus de risque de présenter des symptômes du TDAH que la population générale pédiatrique ou encore les patients adultes. Ces symptômes ne sont pas encore bien compris, ne semblent pas décroître en fréquence pendant l'enfance ou répondre aux traitements habituels. Comme chez les patients adultes, les symptômes dépressifs sont présents chez 25% des enfants narcoleptiques qu'ils soient traités ou non, des mécanismes endogènes ne sont pas exclus. Ce sont les sentiments dépressifs qui influencent le plus la qualité de vie dans toutes les périodes de la vie. 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. L'éducation familiale, les siestes préventives, l'aide psychologique et académique et une prise en charge multidisciplinaire font partie intégrante de la prise en charge de ces enfants et visent à assurer à l'enfant narcoleptique une qualité de vie optimale, une prévention à des conséquences psychologiques et un meilleur avenir à l'âge adulte. En effet, ces enfants requièrent une prise en charge multidisciplinaire incluant les spécialistes du métabolisme pour les complications de l'obésité (diabète type 2, dyslipidémie), les nutritionnistes, les endocrinologues (risque de puberté précoce, hypothyroïdie centrale), les psychologues et pédopsychiatres (dépression, TDAH), les neuropsychologues (troubles attentionnels et d'apprentissages) ainsi que les cardiologues (pour les effets secondaires des psychostimulants). Les nouveaux traitements comme le Pitolisant présente un ratio favorable sur les bénéfices/risques dans des cas de patients narcoleptiques avec somnolence réfractaires à d'autres traitements, y compris sur le traitement de la cataplexie.

L'ensemble de ces travaux nous a permis de mieux caractériser cette maladie à l'âge pédiatrique, de la différencier de la forme adulte et de montrer l'intérêt d'étudier cette maladie dans cette tranche d'âge où certaines manifestations plus marquées, comme la prise de poids rapide et l'obésité, peuvent apporter un éclairage pertinent sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie.

Références

Bibliographiques

1. Research NCoSD. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, D.C. ; 1993.
2. Schuld A, Blum WF, Uhr M, Haack M, Kraus T, Holsboer F, Pollmacher T. Reduced leptin levels in human narcolepsy. *Neuroendocrinology* 2000; 72: 195-198.
3. Kotagal S, Krahn L, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep medicine* 2004; 5: 147-150.
4. Dahmen N, Tonn P, Messroghli L, Ghezel-Ahmadi D, Engel A. Basal metabolic rate in narcoleptic patients. *Sleep* 2009; 32: 962-964.
5. Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep* 2010; 33: 1457-1464.
6. Peraita-Adrados R, Garcia-Penas J, Ruiz-Falco L, Gutierrez-Solana L, Lopez-Esteban P, vicario JL, Miano S, Aparicio-Meix M, Martinez-Sopena MJ. Clinical, polysomnographic and laboratory characteristics of narcolepsy-cataplexy in a sample of children and adolescents. *Sleep medicine* 2011; 12: 24-27.
7. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Reimao R, Gustin MP, Castets S, Spiegel K, Lin JS, Arnulf I, Franco P. Impact of obesity in children with narcolepsy. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 521-528.
8. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoli M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S, Mignot E. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature medicine* 2000; 6: 991-997.
9. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-474.
10. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Donjacour CE, Du Pasquier RA, Pfister C, Petit B, Hor H, Muhlethaler M, Tafti M. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120: 713-719.
11. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annual review of neuroscience* 2002; 25: 283-313.
12. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nature reviews Neuroscience* 2002; 3: 339-349.
13. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2005; 25: 6716-6720.
14. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006; 441: 589-594.
15. Zamarian L, Hogl B, Delazer M, Hingerl K, Gabelia D, Mitterling T, Brandauer E, Frauscher B. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep medicine* 2015; 16: 45-51.
16. Chen Q, de Lecea L, Hu Z, Gao D. The hypocretin/orexin system: an increasingly important role in neuropsychiatry. *Medicinal research reviews* 2015; 35: 152-197.
17. Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM, Nishino S, Mignot E. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biological psychiatry* 2003; 54: 96-104.

18. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005; 437: 556-559.
19. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain research Brain research reviews* 2003; 41: 88-123.
20. Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, Martin-Fardon R, Markou A, Koob GF, de Lecea L. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102: 19168-19173.
21. Bayard S, Dauvilliers YA. Reward-based behaviors and emotional processing in human with narcolepsy-cataplexy. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2013; 7: 50.
22. Zhao Y. AC, Perier M., Buda C., Franco P., Lin J.S. L'éveil lié à l'attirance sexuelle, rôle de l'histamine et des orexines. *Le Congrès du Sommeil SFRMS* 2012.
23. Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 673-682.
24. Grimaldi D, Agati P, Pierangeli G, Franceschini C, Guaraldi P, Barletta G, Vandi S, Cevoli S, Plazzi G, Montagna P, Cortelli P. Hypocretin deficiency in narcolepsy with cataplexy is associated with a normal body core temperature modulation. *Chronobiology international* 2010; 27: 1596-1608.
25. Samson WK, Taylor MM, Ferguson AV. Non-sleep effects of hypocretin/orexin. *Sleep medicine reviews* 2005; 9: 243-252.
26. Li J, Hu Z, de Lecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *British journal of pharmacology* 2014; 171: 332-350.
27. van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1998; 18: 7962-7971.
28. Rolls A, Schaich Borg J, de Lecea L. Sleep and metabolism: role of hypothalamic neuronal circuitry. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2010; 24: 817-828.
29. Sakurai T, Mieda M. Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. *Trends in pharmacological sciences* 2011; 32: 451-462.
30. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annual review of neuroscience* 2001; 24: 429-458.
31. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, Okun M, Rogers W, Brooks S, Mignot E. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of neurology* 2001; 50: 381-388.
32. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K, Mignot E. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 2009; 32: 175-180.
33. Bassetti CL, Baumann CR, Dauvilliers Y, Croyal M, Robert P, Schwartz JC. Cerebrospinal fluid histamine levels are decreased in patients with narcolepsy and excessive daytime sleepiness of other origin. *Journal of sleep research* 2010; 19: 620-623.
34. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiological reviews* 1991; 71: 1-51.

35. Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep medicine reviews* 2000; 4: 471-503.
36. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2002; 22: 7695-7711.
37. Sakai K MM, Lin JS, Zhang JG, Vanni-Mercier G. The posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. In: Mancina M MG, editor. *The Diencephalon and Sleep*, New York ed: Raven Press; 1990. p. 171–198.
38. Vanni-Mercier G, Gigout S, Debilly G, Lin JS. Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their response to histamine H3-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats. *Behavioural brain research* 2003; 144: 227-241.
39. Takahashi K, Lin JS, Sakai K. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2006; 26: 10292-10298.
40. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature reviews Neuroscience* 2003; 4: 121-130.
41. Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre JP, Akaoka H, Sergeeva OA, Yanagisawa M, Ohtsu H, Franco P, Haas HL, Lin JS. Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2009; 29: 14423-14438.
42. Okun ML, Lin L, Pelin Z, Hong S, Mignot E. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002; 25: 27-35.
43. Leschziner G. Narcolepsy: a clinical review. *Practical neurology* 2014; 14: 323-331.
44. 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: 2029-2033.
45. Nevsimalova S, Buskova J, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep medicine* 2009; 10: 967-972.
46. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994; 17: S17-20.
47. Medicine AAoS. *The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual.*: Westchester, Illinois: ; 2005.
48. Dauvilliers Y, Carlander B, Molinari N, Desautels A, Okun M, Tafti M, Montplaisir J, Mignot E, Billiard M. Month of birth as a risk factor for narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 663-665.
49. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369: 499-511.
50. Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, Montplaisir J, Paul J, Swick T, Zee P. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013; 9: 955-965.
51. Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 1274-1275.

52. Kotagal S. Narcolepsy in children. *Seminars in pediatric neurology* 1996; 3: 36-43.
53. Diagnostic Classification Steering Committee TM, chairman. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual.: Rochester, MN; 1990.
54. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkila K, Koskimies S, Guilleminault C. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Annals of neurology* 1994; 35: 709-716.
55. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58: 1826-1833.
56. Nishino S, Okuro M, Kotorii N, Anegawa E, Ishimaru Y, Matsumura M, Kanbayashi T. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2010; 198: 209-222.
57. Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, Hublin C, Linna M, Olsen P, Nokelainen P, Alen R, Wallden T, Espo M, Rusanen H, Olme J, Satila H, Arikka H, Kaipainen P, Julkunen I, Kirjavainen T. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS one* 2012; 7: e33723.
58. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep medicine* 2004; 5: 37-41.
59. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res* 2005; 59: 399-405.
60. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997; 20: 1012-1020.
61. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1998; 18: 9996-10015.
62. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 2001; 30: 345-354.
63. 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: 1017-1024.
64. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95: 322-327.
65. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
66. Dugovic C, Shelton JE, Yun S, Bonaventure P, Shireman BT, Lovenberg TW. Orexin-1 receptor blockade dysregulates REM sleep in the presence of orexin-2 receptor antagonism. *Frontiers in neuroscience* 2014; 8: 28.

67. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, Elmquist JK. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *The Journal of comparative neurology* 2001; 435: 6-25.
68. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Tokita S, Williams SC, Kisanuki YY, Marcus JN, Lee C, Elmquist JK, Kohlmeier KA, Leonard CS, Richardson JA, Hammer RE, Yanagisawa M. Distinct narcolepsy syndromes in Orexin receptor-2 and Orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* 2003; 38: 715-730.
69. Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, Sakurai T. Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011; 31: 6518-6526.
70. Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN, Clark EL, Yamamoto M, Honer M, Borroni E, Lowell BB, Elmquist JK, Scammell TE. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: 4471-4476.
71. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences* 2001; 24: 726-731.
72. Mignot E, Renaud A, Nishino S, Arrigoni J, Guilleminault C, Dement WC. Canine cataplexy is preferentially controlled by adrenergic mechanisms: evidence using monoamine selective uptake inhibitors and release enhancers. *Psychopharmacology* 1993; 113: 76-82.
73. Burdakov D, Jensen LT, Alexopoulos H, Williams RH, Fearon IM, O'Kelly I, Gerasimenko O, Fugger L, Verkhatsky A. Tandem-pore K⁺ channels mediate inhibition of orexin neurons by glucose. *Neuron* 2006; 50: 711-722.
74. Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, Plazzi G, Mignot E. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep* 2010; 33: 869-874.
75. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451.
76. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
77. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of neurology* 2002; 59: 1553-1562.
78. Tsukamoto H, Ishikawa T, Fujii Y, Fukumizu M, Sugai K, Kanbayashi T. Undetectable levels of CSF hypocretin-1 (orexin-A) in two prepubertal boys with narcolepsy. *Neuropediatrics* 2002; 33: 51-52.
79. Medicine AAoS. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) 2014.
80. Scammell TE. The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Annals of neurology* 2003; 53: 154-166.

81. Blouin AM, Thannickal TC, Worley PF, Baraban JM, Reti IM, Siegel JM. Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons: loss in narcolepsy. *Neurology* 2005; 65: 1189-1192.
82. Crocker A, Espana RA, Papadopoulou M, Saper CB, Faraco J, Sakurai T, Honda M, Mignot E, Scammell TE. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology* 2005; 65: 1184-1188.
83. Honda M, Eriksson KS, Zhang S, Tanaka S, Lin L, Salehi A, Hesla PE, Maehlen J, Gaus SE, Yanagisawa M, Sakurai T, Taheri S, Tsuchiya K, Honda Y, Mignot E. IGFBP3 colocalizes with and regulates hypocretin (orexin). *PLoS one* 2009; 4: e4254.
84. Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep medicine* 2007; 8: 373-399.
85. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, Leffell M, Grumet F, Fernandez-Vina M, Honda M, Risch N. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 686-699.
86. van den Pol AN. Narcolepsy: a neurodegenerative disease of the hypocretin system? *Neuron* 2000; 27: 415-418.
87. Charron DJ, Hermans P, Lotteau V, Merlu B, Amesland F, Turmel P, Tevton L. Interisotypic alpha- and beta-chain assembly as a source of HLA class-II diversity. *Immunologic research* 1990; 9: 234-243.
88. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue antigens* 1984; 24: 316-319.
89. Matsuki K, Maeda H, Juji T, Inoko H, Ando A, Tsuji K, Honda Y. Taq I-generated HLA-DQ alpha polymorphism in Japanese patients with narcolepsy. *Immunogenetics* 1988; 27: 87-90.
90. Langdon N, Welsh KI, van Dam M, Vaughan RW, Parkes D. Genetic markers in narcolepsy. *Lancet* 1984; 2: 1178-1180.
91. Billard C, Ferbus D, Kolb JP, Rosa F, Perrot JY, Merlin G, Janiaud P, Raynaud N, Thang MN, Fellous M, et al. Qualitative differences in effects of recombinant alpha-, beta- and gamma-interferons on human peripheral blood leukocytes in vitro. *Annales de l'Institut Pasteur Immunologie* 1986; 137c: 259-272.
92. Rogers AE, Meehan J, Guilleminault C, Grumet FC, Mignot E. HLA DR15 (DR2) and DQB1*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology* 1997; 48: 1550-1556.
93. Neely S, Rosenberg R, Spire JP, Antel J, Arnason BG. HLA antigens in narcolepsy. *Neurology* 1987; 37: 1858-1860.
94. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Gelb M, Guilleminault C, Dement WC, Mignot E. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet* 1992; 339: 1052.
95. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, Underhill P, Guilleminault C, Dement WC, Grumet FC. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 1994; 17: S60-67.
96. Lin L, Jin L, Kimura A, Carrington M, Mignot E. DQ microsatellite association studies in three ethnic groups. *Tissue antigens* 1997; 50: 507-520.
97. Kadotani H, Faraco J, Mignot E. Genetic studies in the sleep disorder narcolepsy. *Genome research* 1998; 8: 427-434.
98. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep medicine reviews* 2009; 13: 169-180.

99. Klein G, Burghaus L, Diederich N. [Pathogenesis of narcolepsy: from HLA association to hypocretin deficiency]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2012; 80: 627-634.
100. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Hogl B, Longstreth WT, Jr., Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolna M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nature genetics* 2009; 41: 708-711.
101. Singh AK, Mahlios J, Mignot E. Genetic association, seasonal infections and autoimmune basis of narcolepsy. *Journal of autoimmunity* 2013; 43: 26-31.
102. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitzer J, Mignot E. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009; 32: 979-983.
103. Montplaisir J PG, Lapierre O, Montplaisir S. Streptococcal antibodies in Narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Sleep Res* 1989; 18: 271.
104. Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Current opinion in neurobiology* 2011; 21: 897-903.
105. Reiter J, Rosen D. The diagnosis and management of common sleep disorders in adolescents. *Current opinion in pediatrics* 2014; 26: 407-412.
106. Persson I, Granath F, Askling J, Ludvigsson JF, Olsson T, Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *Journal of internal medicine* 2014; 275: 172-190.
107. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariente A. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136: 2486-2496.
108. Melen K, Partinen M, Tynell J, Sillanpaa M, Himanen SL, Saarenpaa-Heikkila O, Hublin C, Olsen P, Ilonen J, Nohynek H, Syrjanen R, Kilpi T, Vuorela A, Kirjavainen T, Vaarala O, Julkunen I. No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after Pandemrix vaccination campaign in Finland. *PLoS one* 2013; 8: e68402.
109. Black JL, 3rd, Krahn LE, Pankratz VS, Silber M. Search for neuron-specific and nonneuron-specific antibodies in narcoleptic patients with and without HLA DQB1*0602. *Sleep* 2002; 25: 719-723.
110. Black JL, 3rd, Avula RK, Walker DL, Silber MH, Krahn LE, Pankratz VS, Fredrickson PA, Slocumb NL. HLA DQB1*0602 positive narcoleptic subjects with cataplexy have CSF IgG reactive to rat hypothalamic protein extract. *Sleep* 2005; 28: 1191-1192.
111. Mignot E, Lin X, Kalil J, George C, Singh S, Billiard M, Montplaisir J, Arrigoni J, Guilleminault C, Dement WC, et al. DQB1-0602 (DQw1) is not present in most nonDR2 Caucasian narcoleptics. *Sleep* 1992; 15: 415-422.
112. Fredrikson S, Carlander B, Billiard M, Link H. CSF immune variables in patients with narcolepsy. *Acta neurologica Scandinavica* 1990; 81: 253-254.

113. Nishino S, Fujiki N, Ripley B, Sakurai E, Kato M, Watanabe T, Mignot E, Yanai K. Decreased brain histamine content in hypocretin/orexin receptor-2 mutated narcoleptic dogs. *Neuroscience letters* 2001; 313: 125-128.
114. Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anacleto C, Parmentier R, Kocher L, Yanagisawa M, Leher P, Ligneau X, Perrin D, Robert P, Roux M, Lecomte JM, Schwartz JC. An inverse agonist of the histamine H₃ receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin^{-/-} mice and patients. *Neurobiol Dis* 2008; 30: 74-83.
115. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S, Shimizu T, Nishino S. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009; 32: 181-187.
116. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2001; 21: 9273-9279.
117. Vanni-Mercier G, Sakai K, Jouvet M. [Specific neurons for wakefulness in the posterior hypothalamus in the cat]. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie* 1984; 298: 195-200.
118. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Progress in neurobiology* 2001; 63: 637-672.
119. Yamanaka A, Tsujino N, Funahashi H, Honda K, Guan JL, Wang QP, Tominaga M, Goto K, Shioda S, Sakurai T. Orexins activate histaminergic neurons via the orexin 2 receptor. *Biochemical and biophysical research communications* 2002; 290: 1237-1245.
120. Lin JS, Sergeeva OA, Haas HL. Histamine H₃ receptors and sleep-wake regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2011; 336: 17-23.
121. Gondard E, Anacleto C, Akaoka H, Guo RX, Zhang M, Buda C, Franco P, Kotani H, Lin JS. Enhanced histaminergic neurotransmission and sleep-wake alterations, a study in histamine H₃-receptor knock-out mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1015-1031.
122. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacological reviews* 1997; 49: 253-278.
123. Bonaventure P, Letavic M, Dugovic C, Wilson S, Aluisio L, Pudiak C, Lord B, Mazur C, Kamme F, Nishino S, Carruthers N, Lovenberg T. Histamine H₃ receptor antagonists: from target identification to drug leads. *Biochemical pharmacology* 2007; 73: 1084-1096.
124. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiological reviews* 2008; 88: 1183-1241.
125. Fuhrman C, Fleury B, Nguyen XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep medicine* 2012; 13: 852-858.
126. Soya A, Song YH, Kodama T, Honda Y, Fujiki N, Nishino S. CSF histamine levels in rats reflect the central histamine neurotransmission. *Neuroscience letters* 2008; 430: 224-229.
127. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, Thibault-Stoll A, Raoux A, Reimao R, Lin JS, Franco P. Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H₃ receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 55-60.

128. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Lehert P, Ding CL, Lecomte JM, Schwartz JC. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2013; 12: 1068-1075.
129. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, Kawanishi K, Chiba S, Aizawa R, Sawaishi Y, Hirota K, Nishino S, Shimizu T. Hypocretin-1 (orexin-A) levels in human lumbar CSF in different age groups: infants to elderly persons. *Sleep* 2002; 25: 337-339.
130. Oka Y, Inoue Y, Kanbayashi T, Kuroda K, Miyamoto M, Miyamoto T, Ikeda A, Shimizu T, Hishikawa Y, Shibasaki H. Narcolepsy without cataplexy: 2 subtypes based on CSF hypocretin-1/orexin-A findings. *Sleep* 2006; 29: 1439-1443.
131. Hong SC, Lin L, Jeong JH, Shin YK, Han JH, Lee JH, Lee SP, Zhang J, Einen M, Mignot E. A study of the diagnostic utility of HLA typing, CSF hypocretin-1 measurements, and MSLT testing for the diagnosis of narcolepsy in 163 Korean patients with unexplained excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2006; 29: 1429-1438.
132. Horner WE, Johnson DE, Schmidt AW, Rollema H. Methylphenidate and atomoxetine increase histamine release in rat prefrontal cortex. *European journal of pharmacology* 2007; 558: 96-97.
133. Croyal M, Dauvilliers Y, Labeeuw O, Capet M, Schwartz JC, Robert P. Histamine and tele-methylhistamine quantification in cerebrospinal fluid from narcoleptic subjects by liquid chromatography tandem mass spectrometry with precolumn derivatization. *Analytical biochemistry* 2011; 409: 28-36.
134. Dauvilliers Y, Delalée N, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Croyal M, Schwartz JC, Robert P. Normal cerebrospinal fluid histamine and tele-methylhistamine levels in hypersomnia conditions. *Sleep* 2012; 35: 1359-1366.
135. Kotagal S. Treatment of dyssomnias and parasomnias in childhood. *Current treatment options in neurology* 2012; 14: 630-649.
136. Wise MS. Childhood narcolepsy. *Neurology* 1998; 50: S37-42.
137. Lecendreux M, Dauvilliers Y, Arnulf I, Franco P. [Narcolepsy with cataplexy in the child: clinical evaluation and therapeutical management]. *Revue neurologique* 2008; 164: 646-657.
138. Kotagal S, Hartse KM, Walsh JK. Characteristics of narcolepsy in preteenaged children. *Pediatrics* 1990; 85: 205-209.
139. Dauvilliers Y, Rompre S, Gagnon JF, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2007; 30: 844-849.
140. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy. *The Medical clinics of North America* 1960; 44: 953-968.
141. Young D, Zorick F, Wittig R, Roehrs T, Roth T. Narcolepsy in a pediatric population. *Am J Dis Child* 1988; 142: 210-213.
142. Dahl RE, Holttum J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 834-841.
143. Nevsimalova S. The diagnosis and treatment of pediatric narcolepsy. *Current neurology and neuroscience reports* 2014; 14: 469.
144. Plazzi G, Pizza F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam K, Cortelii P, Nobili L, Bruni O, Dauvilliers Y, Lin L, Edwards M, Mignot E, Bhatia K. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain : a journal of neurology* 2011; Sept 19.
145. Passouant P, Billiard M. [Narcolepsy]. *La Revue du praticien* 1976; 26: 1917-1923.

146. Rye DB, Dihenia B, Weissman JD, Epstein CM, Bliwise DL. Presentation of narcolepsy after 40. *Neurology* 1998; 50: 459-465.
147. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. Frequency of narcolepsy symptoms and other sleep disorders in narcoleptic patients and their first-degree relatives. *Journal of sleep research* 2005; 14: 437-445.
148. Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23: 858-865.
149. Plazzi G, Parmeggiani A, Mignot E, Lin L, Scano M, Posar A, Bernardi F, Lodi R, Tonon C, Barbiroli B, Montagna P, Cicognani A. Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology* 2006; 66.
150. Dhondt K, Verhelst H, Pevernagie D, Slap F, Van Coster R. Childhood narcolepsy with partial facial cataplexy: a diagnostic dilemma. *Sleep medicine* 2009; 10: 797-798.
151. Merino-Andreu M, Martinez-Bermejo A. [Narcolepsy with and without cataplexy: an uncommon disabling and unrecognized disease]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)* 2009; 71: 524-534.
152. Hecht M, Lin L, Kushida CA, Umetsu DT, Taheri S, Einen M, Mignot E. Report of a case of immunosuppression with prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 809-810.
153. Schreyer S, Buttner-Ennever JA, Tang X, Mustari MJ, Horn AK. Orexin-A inputs onto visuomotor cell groups in the monkey brainstem. *Neuroscience* 2009; 164: 629-640.
154. Mascaro MB, Prosdocimi FC, Bittencourt JC, Elias CF. Forebrain projections to brainstem nuclei involved in the control of mandibular movements in rats. *European journal of oral sciences* 2009; 117: 676-684.
155. Yamuy J, Fung SJ, Xi M, Chase MH. Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2004; 24: 5336-5345.
156. Pizza F, Franceschini C, Peltola H, Vandi S, Finotti E, Ingravallo F, Nobili L, Bruni O, Lin L, Edwards MJ, Partinen M, Dauvilliers Y, Mignot E, Bhatia KP, Plazzi G. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136: 3787-3795.
157. Ohayon MM. Prevalence of hallucinations and their pathological associations in the general population. *Psychiatry research* 2000; 97: 153-164.
158. Ferguson AV, Samson WK. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic function. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 141-150.
159. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *Journal of neuroendocrinology* 2000; 12: 1174-1178.
160. Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2001; 251: 85-89.
161. Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med* 2004; 5: 147-150.
162. Poli F, Pizza F, Mignot E, Ferri R, Pagotto U, Taheri S, Finotti E, Bernardi F, Pirazzoli P, Cicognani A, Balsamo A, Nobili L, Bruni O, Plazzi G. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2013; 36: 175-181.
163. Kok SW, Meinders AE, Overeem S, Lammers GJ, Roelfsema F, Frolich M, Pijl H. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin

- (orexin)-deficient narcoleptic humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87: 805-809.
164. 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: 1267-1273.
165. Poli F, Plazzi G, Di Dalmazi G, Ribichini D, Vicennati V, Pizza F, Mignot E, Montagna P, Pasquali R, Pagotto U. Body mass index-independent metabolic alterations in narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2009; 32: 1491-1497.
166. Donjacour CE, Pardi D, Aziz NA, Frolich M, Roelfsema F, Overeem S, Pijl H, Lammers GJ. Plasma total ghrelin and leptin levels in human narcolepsy and matched healthy controls: basal concentrations and response to sodium oxybate. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013; 9: 797-803.
167. Middelkoop HA, Lammers GJ, Van Hilten BJ, Ruwhof C, Pijl H, Kamphuisen HA. Circadian distribution of motor activity and immobility in narcolepsy: assessment with continuous motor activity monitoring. *Psychophysiology* 1995; 32: 286-291.
168. Kok SW, Overeem S, Visscher TL, Lammers GJ, Seidell JC, Pijl H, Meinders AE. Hypocretin deficiency in narcoleptic humans is associated with abdominal obesity. *Obesity research* 2003; 11: 1147-1154.
169. Beck B, Richey S. Hypothalamic hypocretin/orexin and neuropeptide Y: divergent interaction with energy depletion and leptin. *Biochemical and biophysical research communications* 1999; 258: 119-122.
170. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
171. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
172. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of internal medicine* 2004; 141: 846-850.
173. Yin XF, Li Y, Zhang WZ. [The regulation of ghrelin gene expression and secretion]. *Sheng li ke xue jin zhan [Progress in physiology]* 2009; 40: 241-244.
174. Hosoda H, Kangawa K. The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regulatory peptides* 2008; 146: 12-18.
175. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature medicine* 1997; 3: 575-579.
176. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochemical and biophysical research communications* 2001; 281: 1220-1225.
177. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2004; 286: E963-967.
178. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50: 2298-2304.
179. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003; 38: 701-713.

180. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003; 144: 1506-1512.
181. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, Chuang JC, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Woloszyn J, Yanagisawa M, Lutter M, Zigman JM. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biological psychiatry* 2010; 67: 880-886.
182. Hakansson M, de Lecea L, Sutcliffe JG, Yanagisawa M, Meister B. Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. *Journal of neuroendocrinology* 1999; 11: 653-663.
183. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-440.
184. Burdakov D, Gonzalez JA. Physiological functions of glucose-inhibited neurones. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2009; 195: 71-78.
185. Donadio V, Liguori R, Vandi S, Pizza F, Dauvilliers Y, Leta V, Giannoccaro MP, Baruzzi A, Plazzi G. Lower wake resting sympathetic and cardiovascular activities in narcolepsy with cataplexy. *Neurology* 2014; 83: 1080-1086.
186. Zhang W, Sakurai T, Fukuda Y, Kuwaki T. Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2006; 290: R1654-1663.
187. Huda MS, Mani H, Durham BH, Dovey TM, Halford JC, Aditya BS, Pinkney JH, Wilding JP, Hart IK. Plasma obestatin and autonomic function are altered in orexin-deficient narcolepsy, but ghrelin is unchanged. *Endocrine* 2013; 43: 696-704.
188. Bell IR GC, Dement WC, Passouant P, edc. ∴. Diet histories in narcolepsy. 1976: 221-228.
189. Bruck D AS, Coleman G. Dietary factors in narcolepsy. Abstract 9th European Congress in Sleep Research 1988 (Abstract).
190. D B. Food Consumption Patterns in Narcolepsy. *Sleep* 2003; 26(Suppl): A272-273.
191. Hara J, Yanagisawa M, Sakurai T. Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions. *Neuroscience letters* 2005; 380: 239-242.
192. Chabas D FC, Gonzalez J et al. Eating disorders and metabolism in narcoleptic patients. *Sleep* 2007; 30: 1267-1273.
193. Daniels ST KP, Morrison JA . Utility of Different Measures of Body Fat Distribution in Children and Adolescents. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152 1179-1184.
194. Sellayah D, Sikder D. Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. *Endocrinology* 2013; 154: 3990-3999.
195. Sellayah D, Sikder D. Feeding the heat on brown fat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013; 1302: 11-23.
196. Fujiki N, Yoshida Y, Zhang S, Sakurai T, Yanagisawa M, Nishino S. Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models. *Peptides* 2006; 27: 2326-2331.
197. Bjorntorp P. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum Reprod* 1997; 12 Suppl 1: 21-25.

198. Fronczek R, Overeem S, Reijntjes R, Lammers GJ, van Dijk JG, Pijl H. Increased heart rate variability but normal resting metabolic rate in hypocretin/orexin-deficient human narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008; 4: 248-254.
199. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A, Van Heijningen CL, Sluiter AA, Mettenleiter TC, Romijn JA, Sauerwein HP, Buijs RM. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-1250.
200. Eikelis N, Esler M. The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol* 2005; 90: 673-682.
201. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S7-12.
202. Ferini-Strambi L, Spera A, Oldani A, Zucconi M, Bianchi A, Cerutti S, Smirne S. Autonomic function in narcolepsy: power spectrum analysis of heart rate variability. *Journal of neurology* 1997; 244: 252-255.
203. Honda Y, Doi Y, Ninomiya R, Ninomiya C. Increased frequency of non-insulin-dependent diabetes mellitus among narcoleptic patients. *Sleep* 1986; 9: 254-259.
204. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis. *Adipocyte* 2012; 1: 116-120.
205. Bronsky J, Nedvidkova J, Zamrazilova H, Pechova M, Chada M, Kotaska K, Nevoral J, Prusa R. Dynamic changes of orexin A and leptin in obese children during body weight reduction. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2007; 56: 89-96.
206. Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function. *Cell Metab*; 14: 478-490.
207. Tupone D, Madden CJ, Cano G, Morrison SF. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011; 31: 15944-15955.
208. Fronczek R, Overeem S, Lammers GJ, van Dijk JG, Van Someren EJ. Altered skin-temperature regulation in narcolepsy relates to sleep propensity. *Sleep* 2006; 29: 1444-1449.
209. Krauchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature* 1999; 401: 36-37.
210. Mosko SS, Holowach JB, Sassin JF. The 24-hour rhythm of core temperature in narcolepsy. *Sleep* 1983; 6: 137-146.
211. Fronczek R, Raymann RJ, Romeijn N, Overeem S, Fischer M, van Dijk JG, Lammers GJ, Van Someren EJ. Manipulation of core body and skin temperature improves vigilance and maintenance of wakefulness in narcolepsy. *Sleep* 2008; 31: 233-240.
212. Fronczek R, Raymann RJ, Overeem S, Romeijn N, van Dijk JG, Lammers GJ, Van Someren EJ. Manipulation of skin temperature improves nocturnal sleep in narcolepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79: 1354-1357.
213. Peyron C, Sapin E, Leger L, Luppi PH, Fort P. Role of the melanin-concentrating hormone neuropeptide in sleep regulation. *Peptides* 2009; 30: 2052-2059.
214. Khatami R, Birkmann S, Bassetti CL. Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *Journal of sleep research* 2007; 16: 226-229.

215. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep medicine reviews* 2005; 9: 231-241.
216. Poryazova R, Schnepf B, Werth E, Khatami R, Dydak U, Meier D, Boesiger P, Bassetti CL. Evidence for metabolic hypothalamo-amygdala dysfunction in narcolepsy. *Sleep* 2009; 32: 607-613.
217. Tucci V, Stegagno L, Vandi S, Ferrillo F, Palomba D, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Montagna P, Plazzi G. Emotional information processing in patients with narcolepsy: a psychophysiologic investigation. *Sleep* 2003; 26: 558-564.
218. Reiss AL, Hoelt F, Tenforde AS, Chen W, Mobbs D, Mignot EJ. Anomalous hypothalamic responses to humor in cataplexy. *PloS one* 2008; 3: e2225.
219. Schwartz S, Ponz A, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Khatami R, Bassetti CL. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain : a journal of neurology* 2008; 131: 514-522.
220. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Schwartz S, Bassetti CL. Reduced amygdala activity during aversive conditioning in human narcolepsy. *Annals of neurology* 2010; 67: 394-398.
221. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Bassetti CL, Schwartz S. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Annals of neurology* 2010; 67: 190-200.
222. Tucci V, Plazzi G. Cataplexy: an affair of pleasure or an unpleasant affair? *Neuroscience letters* 2009; 450: 90-91.
223. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Caldwell A, Cadieux RJ, Verrechio JM, Kales JD. Narcolepsy-cataplexy. II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Archives of neurology* 1982; 39: 169-171.
224. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S45-49.
225. de Zambotti M, Pizza F, Covassin N, Vandi S, Cellini N, Stegagno L, Plazzi G. Facing emotions in narcolepsy with cataplexy: haemodynamic and behavioural responses during emotional stimulation. *Journal of sleep research* 2014; 23: 432-440.
226. DE W. The relationship of mental illness to homicide. *American Journal of Forensic Psychiatry* 1985; 5: 3-15.
227. Huang YS, Guilleminault C, Chen CH, Lai PC, Hwang FM. Narcolepsy-cataplexy and schizophrenia in adolescents. *Sleep medicine* 2014; 15: 15-22.
228. Vourdas A, Shneerson JM, Gregory CA, Smith IE, King MA, Morrish E, McKenna PJ. Narcolepsy and psychopathology: is there an association? *Sleep medicine* 2002; 3: 353-360.
229. Sarkanen T, Niemela V, Landtblom AM, Partinen M. Psychosis in patients with narcolepsy as an adverse effect of sodium oxybate. *Frontiers in neurology* 2014; 5: 136.
230. Carrot B, Lecendreux M. [Evaluation of excessive daytime sleepiness in child and adolescent psychopathology]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2011; 18: 891-901.
231. Roth B, Nevsimalova S. [Narcolepsy, hypersomnia and depression]. *Cesk Neurol Neurochir* 1975; 38: 307-313.
232. Mosko S, Zetin M, Glen S, Garber D, DeAntonio M, Sassin J, McAnich J, Warren S. Self-reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorders patients. *J Clin Psychol* 1989; 45: 51-60.

233. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V. Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009; 80: 636-641.
234. 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: e1116-1123.
235. Nevsimalova S, Sonka K, Spackova N, Pretl M, Hofmannova R. [Excessive daytime somnolence and its psychosocial sequelae]. *Sbornik lekarsky* 2002; 103: 51-57.
236. Nevsimalova S, Jara C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, Skibova J. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2011; 15: 320-325.
237. Broughton R, Ghanem Q, Hishikawa Y, Sugita Y, Nevsimalova S, Roth B. Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared to matched controls. *Can J Neurol Sci* 1981; 8: 299-304.
238. Ingravallo F, Gnucchi V, Pizza F, Vignatelli L, Govi A, Dormi A, Pelotti S, Cicognani A, Dauvilliers Y, Plazzi G. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep medicine* 2012; 13: 1293-1300.
239. Hayes D, Jr. Narcolepsy with cataplexy in early childhood. *Clinical pediatrics* 2006; 45: 361-363.
240. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M. Alertness and feeding behaviors in ADHD: does the hypocretin/orexin system play a role? *Medical hypotheses* 2008; 71: 770-775.
241. Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni MC. Sleep and alertness in children with ADHD. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2000; 41: 803-812.
242. Oosterloo M, Lammers GJ, Overeem S, de Noord I, Kooij JJ. Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry research* 2006; 143: 293-297.
243. Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008; 4: 591-600.
244. Modestino EJ, Winchester J. A retrospective survey of childhood ADHD symptomatology among adult narcoleptics. *Journal of attention disorders* 2013; 17: 574-582.
245. Dorris L, Zuberi SM, Scott N, Moffat C, McArthur I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Developmental neurorehabilitation* 2008; 11: 187-194.
246. Valley V, Broughton R. Daytime performance deficits and physiological vigilance in untreated patients with narcolepsy-cataplexy compared to controls. *Revue d'electroencephalographie et de neurophysiologie clinique* 1981; 11: 133-139.
247. Henry GK, Satz P, Heilbronner RL. Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep* 1993; 16: 123-127.
248. Rogers AE, Rosenberg RS. Tests of memory in narcoleptics. *Sleep* 1990; 13: 42-52.

249. Schneider C, Fulda S, Schulz H. Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *Journal of sleep research* 2004; 13: 373-383.
250. Schulz H, Wilde-Frenz J. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: The disturbance of cognitive processes in narcolepsy. *Journal of sleep research* 1995; 4: 10-14.
251. Thomas RJ. Fatigue in the executive cortical network demonstrated in narcoleptics using functional magnetic resonance imaging--a preliminary study. *Sleep medicine* 2005; 6: 399-406.
252. Naumann A, Bierbrauer J, Przuntek H, Daum I. Attentive and preattentive processing in narcolepsy as revealed by event-related potentials (ERPs). *Neuroreport* 2001; 12: 2807-2811.
253. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Mandl M, Zeitlhofer J, Saletu B. Event-related-potential low-resolution brain electromagnetic tomography (ERP-LORETA) suggests decreased energetic resources for cognitive processing in narcolepsy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 1782-1794.
254. Lefèvre BH BFM, Reimão R. Narcolepsy: neuropsychological evaluation. *Neurobiologia* 1990; 53: 25-32.
255. Naumann A, Bellebaum C, Daum I. Cognitive deficits in narcolepsy. *Journal of sleep research* 2006; 15: 329-338.
256. Aguirre M, Broughton R, Stuss D. Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy? *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1985; 7: 14-24.
257. Rieger M, Mayer G, Gauggel S. Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep* 2003; 26: 36-43.
258. Ha KS, Yoo HK, Lyoo IK, Jeong DU. Computerized assessment of cognitive impairment in narcoleptic patients. *Acta neurologica Scandinavica* 2007; 116: 312-316.
259. Delazer M, Hogl B, Zamarian L, Wenter J, Gschliesser V, Ehrmann L, Brandauer E, Cevikkol Z, Frauscher B. Executive functions, information sampling, and decision making in narcolepsy with cataplexy. *Neuropsychology* 2011; 25: 477-487.
260. Smit AS, Droogleever Fortuyn HA, Eling PA, Coenen AM. Diurnal spectral EEG fluctuations in narcoleptic patients during rest and reaction time tasks. *Journal of sleep research* 2005; 14: 455-461.
261. Moraes M, Rossini S, Reimao R. Executive attention and working memory in narcoleptic outpatients. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; 70: 335-340.
262. Szakacs A, Hallbook T, Tideman P, Darin N, Wentz E. Psychiatric Comorbidity and Cognitive Profile in Children With Narcolepsy With or Without Association to the H1N1 Influenza Vaccination. *Sleep* 2014.
263. Hood B, Bruck D. Metamemory in narcolepsy. *Journal of sleep research* 1997; 6: 205-210.
264. M. MM. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2000.
265. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep medicine* 2005; 6: 253-258.
266. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Lin L, Mignot E. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep medicine* 2007; 8: 784-786.

267. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89: 5762-5771.
268. Wittig R, Zorick F, Piccione P, Sicklesteel J, Roth T. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clinical EEG (electroencephalography)* 1983; 14: 130-134.
269. Dauvilliers Y, Pennestri MH, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *Journal of sleep research* 2007; 16: 333-339.
270. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, Montagna P, Mignot E, Plazzi G. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep* 2006; 29: 1587-1594.
271. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep* 2006; 29: 759-769.
272. Plazzi G, Ferri R, Franceschini C, Vandi S, Detto S, Pizza F, Poli F, De Cock VC, Bayard S, Dauvilliers Y. Periodic leg movements during sleep in narcoleptic patients with or without restless legs syndrome. *Journal of sleep research* 2012; 21: 155-162.
273. Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, Bayard S, Franceschini C, Cosentino FI, Abril B, Spruyt K, Provini F, Montagna P, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients. *Sleep* 2010; 33: 689-694.
274. Dodet P, Chavez M, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Arnulf I. Lucid dreaming in narcolepsy. *Sleep* 2015; 38: 487-497.
275. Inocente CO, Paiva, T. 109 A CONTENT ANALYSIS OF NARCOLEPTIC DREAMS: PRELIMINARY RESULTS. *Sleep medicine* 2009; 10: S30.
276. Fosse R. REM mentation in narcoleptics and normals: an empirical test of two neurocognitive theories. *Consciousness and cognition* 2000; 9: 488-509.
277. Cipolli C, Bellucci C, Mattarozzi K, Mazzetti M, Tuozi G, Plazzi G. Story-like organization of REM-dreams in patients with narcolepsy-cataplexy. *Brain research bulletin* 2008; 77: 206-213.
278. Mazzetti M, Bellucci C, Mattarozzi K, Plazzi G, Tuozi G, Cipolli C. REM-dreams recall in patients with narcolepsy-cataplexy. *Brain research bulletin* 2010; 81: 133-140.
279. Pisko J, Pastorek L, Buskova J, Sonka K, Nevsimalova S. Nightmares in narcolepsy: underinvestigated symptom? *Sleep medicine* 2014; 15: 967-972.
280. M. S. Dream Content in Patients with Narcolepsy: Preliminary Findings. *Dreaming* 1998; 8: 103-107.
281. Nielsen T. Dream mentation production and narcolepsy: a critique. *Consciousness and cognition* 2000; 9: 510-513.
282. Bourguignon A. Narcolepsy and psychoanalysis. In: Spectrum, editor. *Narcolepsy*, New York ed; 1976. p. 257-261.
283. Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Archives of general psychiatry* 1960; 3: 421-428.
284. Vogel GW. Mentation reported from naps of narcoleptics. *Adv Sleep Res* 1976; 3: 161-168.
285. Krishnan RR, Volow MR, Cavenar JO, Jr., Miller PP. Dreams of flying in narcoleptic patients. *Psychosomatics* 1984; 25: 423-425.

286. Schredl M. Dream content in patients with narcolepsy: Preliminary findings. *Dreaming* 1998; 8: 103-107.
287. Rak M, Beitinger P, Steiger A, Schredl M, Dresler M. Increased Lucid Dreaming Frequency in Narcolepsy. *Sleep* 2014.
288. Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, Dauvilliers Y, Honda M, Owens JA, Plazzi G, Scammell TE. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014; 37: 1035-1042.
289. Snow A, Gozal E, Malhotra A, Tiosano D, Perlman R, Vega C, Shahar E, Gozal D, Hochberg Z, Pillar G. Severe hypersomnolence after pituitary/hypothalamic surgery in adolescents: clinical characteristics and potential mechanisms. *Pediatrics* 2002; 110: e74.
290. 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: 455-458.
291. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003; 111: 302-307.
292. Leger DB, F; Richard, JB; Godeau, E. Total Sleep Time Severely Drops during Adolescence. *PloS one* 2012; 7: e45204.
293. DelRosso LM, Chesson AL, Jr., Hoque R. Characterization of REM sleep without atonia in patients with narcolepsy and idiopathic hypersomnia using AASM scoring manual criteria. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013; 9: 675-680.
294. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012; 27: 677-689.
295. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep medicine* 2003; 4: 579-582.
296. Lecendreux M. Pharmacological management of narcolepsy and cataplexy in pediatric patients. *Paediatric drugs* 2014; 16: 363-372.
297. Lecendreux M, Bruni O, Franco P, Gringras P, Konofal E, Nevsimalova S, Paiva T, Partinen M, Peeters E, Peraita-Adrados R, Plazzi G, Poli F. Clinical experience suggests that modafinil is an effective and safe treatment for paediatric narcolepsy. *Journal of sleep research* 2012; 21: 481-483.
298. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, Franco P, Arnulf I. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep medicine* 2011; 12: 550-556.
299. Agency EM. Questions and answers on the review of medicines containing modafinil - Indications restricted following review procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended, . 2010.
300. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476-495.
301. Bogan RK, Roth T, Schwartz J, Miloslavsky M. Time to Response with Sodium Oxybate for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) and Cataplexy in Patients

- with Narcolepsy. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2015.
302. Pardi D, Black J. gamma-Hydroxybutyrate/sodium oxybate: neurobiology, and impact on sleep and wakefulness. *CNS drugs* 2006; 20: 993-1018.
 303. Husain AM, Ristanovic RK, Bogan RK. Weight loss in narcolepsy patients treated with sodium oxybate. *Sleep medicine* 2009; 10: 661-663.
 304. Van Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *The Journal of clinical investigation* 1997; 100: 745-753.
 305. Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, Benazzouz F, Donjacour CE, Franceschini C, Finotti E, Pizza F, Bruni O, Plazzi G. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep* 2012; 35: 709-711.
 306. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, Sonka K. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2006; 13: 1035-1048.
 307. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL, Jr., Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30: 1705-1711.
 308. Gogerty JH, Trafold JH. Chemistry and pharmacology of mazindol. *Triangle; the Sandoz journal of medical science* 1976; 15: 25-36.
 309. Defelice EA, Chaykin LB, Cohen A. Double-blind clinical evaluation of mazindol, dextroamphetamine, and placebo in treatment of exogenous obesity. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 1973; 15: 358-366.
 310. Aeberli P, Eden P, Gogerty JH, Houlihan WJ, Penberthy C. 5-aryl-2,3-dihydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ols. A novel class of anorectic agents. *Journal of medicinal chemistry* 1975; 18: 177-182.
 311. Sharma RK, Collipp PJ, Rezvani I, Strimas J, Maddaiah VT, Rezvani E. Clinical evaluation of the anorexic activity and safety of 42-548 in children. Report of a clinical trial. *Clinical pediatrics* 1973; 12: 145-149.
 312. Evans ER, Wallace MG. A multi-centre trial of mazindol ('Teronac') in general practice in Ireland. *Current medical research and opinion* 1975; 3: 132-137.
 313. Parkes JD, Schachter M. Mazindol in the treatment of narcolepsy. *Acta neurologica Scandinavica* 1979; 60: 250-254.
 314. Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *British medical journal (Clinical research ed)* 1985; 290: 1167-1170.
 315. Vespignani H, Weber M, Atlas P, Barroche G. [Value of mazindol in Gelineau's disease. Apropos of 10 cases]. *Revue d'electroencephalographie et de neurophysiologie clinique* 1986; 16: 317-322.
 316. Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *The European respiratory journal* 2009; 33: 684-688.
 317. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS one* 2010; 5: e10128.

318. Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep* 2006; 29: 1025-1029.
319. 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: 350-351.
320. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British journal of pharmacology* 2011; 163: 713-721.
321. 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. *Journal of sleep research* 2003; 12: 347-348.
322. Dauvilliers Y. Follow-up of four narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Annals of neurology* 2006; 60: 153.
323. Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep medicine* 2007; 8: 427-440.
324. De la Herran-Arita AK, Garcia-Garcia F. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. *Drugs* 2013; 73: 1771-1781.
325. Gras D. Santé et qualité de vie des frères et soeurs d'enfants atteints de maladies chroniques. Nantes: Nantes; 2009. p. 127.
326. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-524.
327. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, Kuwahara H, Kousaka M, Kobayashi T, Tsuji Y, Terashima M, Fukuda K, Fukuda N. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2001; 55: 305-310.
328. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of sleep research* 2000; 9: 5-11.
329. Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1982; 53: 658-661.
330. Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, Belisle C, Erman MK, Hayduk R, Hosn R, O'Malley EB, Sangal JM, Schutte SL, Youakim JM. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1997; 103: 554-562.
331. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
332. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep medicine* 2001; 2: 297-307.
333. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-153.
334. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 995-998.
335. van Beek Y, Hessen DJ, Hutteman R, Verhulp EE, van Leuven M. Age and gender differences in depression across adolescence: real or 'bias'? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2012.

336. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978; 6: 221-236.
337. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *International journal of methods in psychiatric research* 2005; 14: 186-201.
338. DuPaul GJ, Ervin RA, Hook CL, McGoey KE. Peer tutoring for children with attention deficit hyperactivity disorder: effects on classroom behavior and academic performance. *Journal of applied behavior analysis* 1998; 31: 579-592.
339. Simeoni MC, Auquier P, Antoniotti S, Sapin C, San Marco JL. Validation of a French health-related quality of life instrument for adolescents: the VSP-A. *Qual Life Res* 2000; 9: 393-403.
340. Sapin C, Simeoni MC, El Khammar M, Antoniotti S, Auquier P. Reliability and validity of the VSP-A, a health-related quality of life instrument for ill and healthy adolescents. *J Adolesc Health* 2005; 36: 327-336.
341. Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011; 6: 325-331.
342. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
343. Rolland JC. [Obesity in adolescence. A childhood story...]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2004; 11: 623-624.
344. Malecka-Tendera E, Klimek K, Matusik P, Olszanecka-Glinianowicz M, Lehingue Y. Obesity and overweight prevalence in Polish 7- to 9-year-old children. *Obesity research* 2005; 13: 964-968.
345. Santé HAd. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent – Actualisation des recommandations 2003 2011.
346. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999; 104: 936-941.
347. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssiere C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *BMC Public Health* 2010; 10: 175.
348. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssiere C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. [Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study]. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38: 385-387.
349. Tanner JM. Puberty. In: Press A, editor. *Advances in reproductive physiology*, New York ed; 1967.
350. Iber CC, A; Quan, S; for the American Academy of Sleep Medicine. . The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. . 1st ed. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
351. Martinez-Orozco FJ, Vicario JL, Villalibre-Valderrey I, De Andres C, Fernandez-Arquero M, Peraita-Adrados R. Narcolepsy with cataplexy and comorbid immunopathological diseases. *Journal of sleep research* 2014; 23: 414-419.
352. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsen P, Saarenpaa-Heikkila O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1

- vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PloS one* 2012; 7: e33536.
353. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, Nogues B, Rey M, Bayard S, Scholz S, Lavault S, Tubert-Bitter P, Saussier C, Pariente A, Narcoflu VFsg. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136: 2486-2496.
 354. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50: S16-22.
 355. Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics* 2000; 106: 67-74.
 356. Nevsimalova S, Pisko J, Buskova J, Kemlink D, Prihodova I, Sonka K, Skibova J. Narcolepsy: clinical differences and association with other sleep disorders in different age groups. *Journal of neurology* 2012.
 357. Padilla N, Biason ML, Ledesert B. [Prevalence and risk factors of overweight among 5- to 11-year-old schoolchildren in Narbonne, France]. *Sante publique* 2012; 24: 317-328.
 358. Sonka K, Kemlink D, Buskova J, Pretl M, Srutkova Z, Maurovich Horvat E, Vodicka P, Polakova V, Nevsimalova S. Obesity accompanies narcolepsy with cataplexy but not narcolepsy without cataplexy. *Neuro endocrinology letters* 2010; 31: 631-634.
 359. Anaclet C, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre J, Ohtsu H, Yanagisawas M, Franco P, Lin J. Complementary and synergistic control of wakefulness by histamine and orexins, demonstrated using a double knockout mouse model. *Sleep* 2010; 33: A47.
 360. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Watanabe T, Yamatodani A. Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiology & behavior* 1999; 67: 679-683.
 361. Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T, Sakata T. Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 2001; 50: 385-391.
 362. Jorgensen EA, Knigge U, Warberg J, Kjaer A. Histamine and the regulation of body weight. *Neuroendocrinology* 2007; 86: 210-214.
 363. Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine regulates body weight through the modulation of diurnal feeding rhythm. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2008; 24: 827-831.
 364. Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. *Vitamins and hormones* 2012; 89: 259-278.
 365. Wang KY, Tanimoto A, Yamada S, Guo X, Ding Y, Watanabe T, Watanabe T, Kohno K, Hirano K, Tsukada H, Sasaguri Y. Histamine regulation in glucose and lipid metabolism via histamine receptors: model for nonalcoholic steatohepatitis in mice. *The American journal of pathology* 2010; 177: 713-723.
 366. Takahashi K, Suwa H, Ishikawa T, Kotani H. Targeted disruption of H3 receptors results in changes in brain histamine tone leading to an obese phenotype. *The Journal of clinical investigation* 2002; 110: 1791-1799.
 367. Szakacs A, Darin N, Hallbook T. Increased childhood incidence of narcolepsy in western Sweden after H1N1 influenza vaccination. *Neurology* 2013; 80: 1315-1321.
 368. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Storsaeter J. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep medicine* 2013; 14: 867-871.

369. Winstone AM, Stellitano L, Verity C, Andrews N, Miller E, Stowe J, Shneerson J. Clinical features of narcolepsy in children vaccinated with AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine in England. *Developmental medicine and child neurology* 2014; 56: 1117-1123.
370. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautais A, Einen M, Lin L, Kawashima M, Bayard S, Monaca C, Tiberge M, Filiipini D, Tripathy A, Nguyen B, Kotagal S, Mignot E. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2010; 33: 1428-1430.
371. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-1439.
372. von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B. Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep--a cross-sectional study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 710-716.
373. Sekine M, Yamagami T, Handa K, Saito T, Nanri S, Kawaminami K, Tokui N, Yoshida K, Kagamimori S. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev* 2002; 28: 163-170.
374. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Bmj* 2005; 330: 1357.
375. Chaput JP, Brunet M, Tremblay A. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the 'Quebec en Forme' Project. *International journal of obesity* 2006; 30: 1080-1085.
376. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gunderson EP, Gillman MW. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2008; 162: 305-311.
377. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 265-274.
378. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 253-261.
379. Daniels SR. Obesity, vascular changes, and elevated blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 2651-2652.
380. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
381. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527-1532.
382. Kohler MJ, Thormaehlen S, Kennedy JD, Pamula Y, van den Heuvel CJ, Lushington K, Martin AJ. Differences in the association between obesity and obstructive sleep apnea among children and adolescents. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2009; 5: 506-511.
383. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *Jama* 2003; 289: 1813-1819.
384. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102: 616-620.
385. Vignatelli L, D'Alessandro R, Mosconi P, Ferini-Strambi L, Guidolin L, De Vincentiis A, Plazzi G. Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep medicine* 2004; 5: 467-475.

386. Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep medicine* 2011; 12: 19-23.
387. Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, Walbert T, Kesper K, Becker HF, Mayer G. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep medicine* 2007; 8: 733-741.
388. Jennum P, Ibsen R, Petersen ER, Knudsen S, Kjellberg J. Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep medicine* 2012; 13: 1086-1093.
389. Ingravallo F, Vignatelli L, Brini M, Brugaletta C, Franceschini C, Lugaresi F, Manca MC, Garbarino S, Montagna P, Cicognani A, Plazzi G. Medico-legal assessment of disability in narcolepsy: an interobserver reliability study. *Journal of sleep research* 2008; 17: 111-119.
390. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cock VC, Inocente CO, Bayard S, Scholtz S, Lecendreux M, Arnulf I. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: A long-term chart review. *Sleep medicine* 2012.
391. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Lehert P, Ding CL, Lecomte JM, Schwartz JC, group HIs. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2013; 12: 1068-1075.

RESUME

La narcolepsie, une maladie neurologique rare débute dans 50% des cas avant l'âge adulte, est caractérisée par la somnolence diurne excessive, cataplexie, la paralysie du sommeil et les hallucinations hypnagogiques. Ces manifestations affectent les aspects psychologiques, sociaux et scolaires des enfants. Sa physiopathologie est décrite par la perte de neurones à hypocretine dans l'hypothalamus postérieur, probablement dû d'une attaque auto-immune, ainsi que par les systèmes à histamine. Au contraire de la narcolepsie adulte, les études pédiatriques ne sont pas nombreuses et peuvent être la lumière pour la compréhension de sa pathogenèse et de son évolution. L'objectif principal de la thèse est de caractériser la maladie et sa prise en charge dans population pédiatrique. Nous avons utilisé des bases de données clinique, anthropométriques, électrophysiologiques et pharmacologiques des enfants, adolescents et adultes narcoleptiques suivis dans les cinq Centres de Référence Nationale de Narcolepsie et d'Hypersomnie. Nous avons montré que la narcolepsie chez l'enfant peuvent avoir différents phénotypes, tels de la prise de poids rapide, de l'obésité, du TDAH, de la dépression, des allergies et autres, ainsi que les caractéristiques de la narcolepsie plus sévères que la population adulte, principalement l'obésité et le TDAH. Nous décrivons nos expériences du traitement et par le Pitolisant dans la narcolepsie. En conclusion, il existe un aspect distinctif de la narcolepsie adulte et pédiatrique (obésité et symptômes du TDAH plus sévères). L'obésité affecte environ 60% des enfants narcoleptiques, la plupart chez les jeunes au début de la maladie, et a un impact néfaste sur la qualité du sommeil et l'absentéisme scolaires. Le Pitolisant ont été efficace pour traiter la somnolence avec des améliorations sur la cataplexie, et bien que ont présenté un bon rapport risques/bénéfices.

TITLE

Narcolepsy in children: Clinical characteristic and therapeutic approaches

ABSTRACT

Narcolepsy is a rare neurological disease and it starts, in 50% of cases, before adulthood. It is characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, sleep paralysis and hypnologic hallucinations, events that affect the psychological, social and school children. This pathophysiology is described by the loss of neurons in the posterior hypothalamus hypocretin, probably due to an autoimmune attack, and by histamine systems. Instead of narcolepsy adult, pediatric studies aren't numerous and can be a light to the understanding of this pathogenesis and her evolution. The main objective of the thesis is to characterize the disease and her treatment in pediatric population. This research used clinical databases, anthropometric, electrophysiological and pharmacological in children's, adolescents and adults, with narcolepsy followed within five Centers National Reference Narcolepsy and hypersomnia. The results have shown that narcolepsy in children may have different phenotypes (rapid weight gain, obesity, ADHD, depression, allergies and others) and It can be most severe than adult population, principality obesity and ADHD. The thesis describes our experience of treatment and the utilization of pitolisant in narcolepsy (effective for treating sleepiness with improvements on cataplexy, has been presented a good risk/benefit ratio). In conclusion, there is a distinctive aspect of adult and pediatric narcolepsy (obesity and symptoms of more severe ADHD, in the way that obesity affects about 60% of narcoleptic children, most youth early in the disease, and has a negative impact on sleep quality and school absenteeism.

DISCIPLINE

Neurosciences

Mots-clés : Narcolepsie, enfant, obésité, dépression, qualité de vie, Pitolisant.

Key words: Narcolepsy, children, obesity, depression, quality of life, Pitolisant.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

CRNL, INSERM-U1028, CNRS 5292, Equipe Physiologie intégrée du système d'éveil, Faculté de Médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, 8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08 – France.