

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Narcolepsie de type 1 et 2

Argumentaire

Septembre 2021

Centre de Référence des Narcolepsies et Hypersomnies Rares



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



Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur Syndrome de Kleine-Levin.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence (<https://cnrnh.emxicloud.fr/>) et sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM (<http://brain-team.fr/>).

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	6
Argumentaire.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	17
Annexe 2. Liste des participants.....	18
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Antidépresseurs Tricycliques
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
ECG	Electrocardiogramme
EMA	Agence Européenne des Médicaments
ESP	Endormissement en Sommeil Paradoxal (ou <i>SOREM = sleep onset REM period</i>)
ESS	Echelle de Somnolence d'Epworth
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FST	Formation Spécialisée Transversale
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leukocyte Antigen - Antigène des leucocytes humains
IAH	Index d'Apnée/Hypopnée
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders 3 rd edition – Classification internationale des troubles du sommeil 3 ^{ème} édition
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSNa	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCR	Liquide Céphalorachidien
LI	Libération Immédiate
LM	Libération Modifiée
LP	Libération Prolongée
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPJ	Mouvements Périodiques des Jambes
NT1	Narcolepsie de Type 1
NT2	Narcolepsie de Type 2
PAI	Projet d'Accueil Individualisé

PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPC	Pression Positive Continue
PSG	Polysomnographie
PUT	Programme d'Utilisation Temporaire
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RIA	Radio-Immuno-Assay
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAHOS	Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil
SAS	Syndrome d'Apnées du Sommeil
SDE	Somnolence Diurne Excessive
TCSP	Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité
TILE	Test Itératif de Latence d'Endormissement
TME	Test de Maintien d'Eveil

Préambule

Le PNDS sur la Narcolepsie de Type 1 (NT1) et la Narcolepsie de Type 2 (NT2) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Thème	Principales sources	Commentaires
1. Introduction		
	1- Bassetti CL, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy—clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. <i>Nat Rev Neurol</i> . 2019;15(9):519-39.	<i>1,2 : Articles de revues avec une description générale de la narcolepsie, de ses traitements, de sa physiopathologie, des modalités du diagnostic et de la prise en charge.</i>
	2- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. <i>Lancet Lond Engl</i> . 10 févr 2007;369(9560):499-511.	
	3- Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil, 3ème édition - Chapitre 12: Narcolepsies. Elsevier Masson. 2019.	<i>3 : Chapitre de livre en français, avec une description générale de la narcolepsie, de ses traitements, de sa physiopathologie, des critères diagnostiques.</i>
	4- Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. <i>J Sleep Res</i> . 25 juin 2021;e13387.	<i>4 : Article très récent, faisant consensus sur les guidelines européennes à suivre concernant la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et chez l'adulte.</i>
	5- Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. <i>Brain J Neurol</i> . Août 2013;136(Pt 8):2486-96.	<i>5 : Cette étude effectuée dans 14 centres du sommeil français montre une augmentation de l'incidence de la narcolepsie chez les enfants et les adultes après le vaccin contre la grippe H1N1 en France.</i>
	6- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders- third edition (ICSD-3). 2014;	<i>6 : 3^{ème} Classification internationale des troubles du sommeil, présentant notamment les symptômes de la narcolepsie chez les adultes et les enfants.</i>

3. Diagnostic et évaluation initiale		
<p>Critères diagnostiques NT1 NT2</p> <p>Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel</p> <p>Evaluation clinique <i>Somnolence diurne excessive (SDE)</i> <i>Cataplexies</i> <i>Autres symptômes</i></p> <p>Investigations paracliniques</p> <p>Précisions sur le contexte clinique selon la présence ou non de cataplexies <i>Les cataplexies sont certaines</i> <i>Les cataplexies sont incertaines</i> <i>Les cataplexies sont absentes</i></p>	1-Dauvilliers Y, Lopez R, Lecendreux M. French consensus. Hypersomnolence: Evaluation and diagnosis. Rev Neurol (Paris). 1 janv 2017;173(1):19-24.	1 : <i>Consensus français de 2017 sur l'évaluation et le diagnostic des hypersomnolences d'origine centrale.</i>
	2-American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders- third edition (ICSD-3). 2014;	2 : <i>3^{ème} Classification internationale des troubles du sommeil, présentant les critères diagnostics de la narcolepsie chez les adultes et les enfants.</i>
	3- Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil, 3 ^{ème} édition - Chapitre 12: Narcolepsies. Elsevier Masson. 2019.	3 : <i>Chapitre de livre en français, avec une description des critères diagnostiques de la narcolepsie.</i>
	4-Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. Continuum (Minneapolis Minn). 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):989-1004.	4 : <i>Cet article porte sur la présentation clinique, la physiopathologie, le diagnostic, le diagnostic différentiel et la prise en charge de la narcolepsie de type 1 et de la narcolepsie de type 2, de l'hypersomnie idiopathique, du syndrome de Kleine-Levin et d'autres troubles centraux de l'hypersomnolence, tels que définis dans la Classification internationale des troubles du sommeil, troisième édition (ICSD-3).</i>
	5-Monaca C, Franco P, Philip P, Dauvilliers Y. French consensus. Type 1 and type 2 Narcolepsy: Investigations and follow-up. Rev Neurol (Paris). janv 2017;173(1-2):25-31.	5 : <i>Consensus français sur l'évaluation, le diagnostic et le suivi de la narcolepsie de type 1 et 2</i>
	6- Barateau L, Pizza F, Lopez R, Antelmi E, Plazzi G, Dauvilliers Y. Persistence of deep-tendon reflexes during partial cataplexy. Sleep Med. mai 2018;45:80-2.	6 : <i>Cette étude, effectuée en France et en Italie sur une série de cas, confirme l'absence de réflexes ostéo-tendineux au cours d'une cataplexie généralisée. En revanche, ils observent la persistance de ces réflexes au cours des cataplexies partielles.</i>
	7-Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, Sonka K, Vandi S, Cheung J, et al. The MSLT is Repeatable in Narcolepsy Type 1 But Not Narcolepsy Type 2:	7 : <i>Cette étude examine rétrospectivement la reproductibilité des TILE chez 60 NT1 et 54 NT2 diagnostiqués selon les critères de la classification</i>

<p><u>Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic</u></p> <p><i>Bilan pré-thérapeutique</i></p>	<p>A Retrospective Patient Study. J Clin Sleep Med. 2018 Jan 15;14(1):65–74.</p>	<p><i>internationale des troubles du sommeil, troisième édition (ICSD-3), et montre que le phénotype de NT2 n'est pas stable.</i></p>
	<p>9- Bassetti CL, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy—clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019;15(9):519-39</p>	<p><i>9 : Article de revue avec une description des symptômes de la narcolepsie</i></p>
	<p>10-Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. J Sleep Res. 25 juin 2021;e13387.</p>	<p><i>10 : Article très récent, faisant consensus sur les guidelines européennes à suivre concernant la prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et chez l'adulte.</i></p>
	<p>11-Pizza F, Barateau L, Jaussent I, Vandt S, Antelmi E, Mignot E, et al. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. Neurology. 10 sept 2019;93(11):e1034-44.</p>	<p><i>11 : Cette étude valide le TILE comme marqueur de la NT1 pédiatrique. Il précise qu'au moins 2 SOREM ou une latence d'endormissement moyenne de moins de 8.2 minutes aux TILE sont des marqueurs du diagnostic.</i></p>
	<p>12- Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Robert P, Jaussent I, et al. Temporal Changes in the Cerebrospinal Fluid Level of Hypocretin-1 and Histamine in Narcolepsy. Sleep. 1 janv 2017;40(1).</p>	<p><i>12 : Cette étude rapporte 4 cas de patients narcoleptiques sans déficience en hypocretine initialement ; qui ont eu une 2^{ème} ponction lombaire, qui a montré un effondrement du taux pour 3 d'entre eux. La cinétique de destruction des neurones à hypocretine est encore peu connue. Chez ces rares patients qui développent des cataplexies, les marqueurs dans le LCR devraient donc être surveillés dans le temps.</i></p>
	<p>13- Goldbart A, Peppard P, Finn L, Ruoff CM, Barnett J, Young T, et al. Narcolepsy and predictors of positive MSLTs in the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep. 1 juin 2014;37(6):1043-51.</p>	<p><i>13 : étude en population générale dans une cohorte américaine, qui a montré que la valeur diagnostique des TILE pour la NT2 (moins de 8 minutes en latence moyenne et plus de 2 SOREMP) était très altérée en cas de privation de sommeil, de travail posté et de prise de traitements. La prévalence de la NT2 est surestimée dans ce contexte.</i></p>

	14- Lopez R, Doukkali A, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Jaussent I, et al. Test-Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Central Disorders of Hypersomnolence. Sleep. 2017;40(12):zsx164.	<i>14 : Etude monocentrique chez 97 patients avec mesures répétées de la somnolence, démontrant que le TILE n'est pas stable, en particulier chez les NT2. Ces tests doivent être répétés à intervalles réguliers dans cette pathologie dont le phénotype est variable dans le temps.</i>
	15- 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. 15 juin 2003;26(4):455-8.	<i>15 : Cette étude a pour but de valider une échelle de mesure de la SDE adaptée aux enfants, la PDSS. La relation entre la somnolence diurne et les résultats scolaires a été étudiée chez 450 élèves qui ont participé via un auto questionnaire.</i>
	16- Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans CJ, Hwang S, Black J, et al. Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. Nat Sci Sleep. 2017;9:201-11.	<i>16 : Cette étude a pour but de valider une échelle de mesure de la somolence chez 29 enfants et adolescents NT1, en association avec un agenda quotidien pour la fréquence des cataplexies.</i>
	17- Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 23 août 2021;	<i>17 : Cet article très récent met à jour les protocoles de l'AASM pour la réalisation du TILE et du TME.</i>
	18- Dauvilliers Y, Beziat S, Pesenti C, Lopez R, Barateau L, Carlander B, et al. Measurement of narcolepsy symptoms: The Narcolepsy Severity Scale. Neurology. 4 avr 2017;88(14):1358-65.	<i>18 : Cette étude a pour but de valider l'Echelle de Severité de la Narcolpesie chez l'Adulte. Une cohorte de 175 patients NT1 évalués et suivis au Centre de Référence de Montpellier ont participé à cette étude.</i>
	19- Barateau L, Lecendreux M, Chenini S, Rassu AL, Lopez R, Pesenti C, et al. Measurement of Narcolepsy Symptoms in School-Aged Children and Adolescents: The	<i>19 : Cette étude a pour but de valider l'Echelle de Severité de la Narcolpesie chez l'Enfant. Une cohorte de 160 patients NT1 évalués et suivi aux Centres de Référence de Montpellier et de Paris ont participé à</i>

	Pediatric Narcolepsy Severity Scale. Neurology. 3 août 2021;97(5):e476-88.	cette étude.
4. Prise en charge thérapeutique		
<u>Prise en charge de la somnolence diurne excessive chez l'adulte</u>	1 -Lopez R, Arnulf I, Drouot X, Lecendreau M, Dauvilliers Y. Consensus. Prise en charge thérapeutique des patients hypersomniaques : quelle stratégie? Médecine Sommeil. sept 2017;14(3):138-50.	1 : Consensus français sur la stratégie de prise en charge thérapeutique des patients hypersomniaques.
Mesures non médicamenteuses		
Traitement médicamenteux		
<i>Modafinil</i>	2- Damkier P, Broe A. First-trimester pregnancy exposure to modafinil and risk of congenital malformations. JAMA. 2020;323:374-376.	2 : Cette publication récente a soulevé des doutes sur l'innocuité précédemment supposée du modafinil, signalant une prévalence plus élevée qu'attendue de malformations congénitales.
<i>Pitolisant</i>		
<i>Solriamfetol</i>		
<i>Méthylphénidate, Oxybate de sodium, Dextroamphétamine</i>		
<u>Prise en charge de la cataplexie chez l'adulte</u>	4- Barateau L, Dauvilliers Y. Hypersomnias of Central Origin. Treatment. In: Sleep Medicine Textbook, European Sleep Research Society. 2nd Edition. 2021.	4 : Chapitre de livre de la Société Savante Européenne de Médecine et Recherche du sommeil (ESRS), sur les traitements des hypersomnolence d'origine centrale.
Mesures non médicamenteuses		
Traitement médicamenteux		
<i>Oxybate de sodium, Pitolisant, Antidépresseurs</i>	5- Antelmi E, Filardi M, Pizza F, Vandi S, Moresco M, Franceschini C, et al. REM Sleep Behavior Disorder in Children With Type 1 Narcolepsy Treated With Sodium Oxybate. Neurology. 12 janv 2021;96(2):e250-4.	5 : Étude de l'effet du sodium oxybate sur le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) chez des enfants atteints de NT1. Cette étude montre une amélioration du TCSP sous oxybate de sodium, supposant un rôle de la molécule sur le contrôle moteur au cours du sommeil paradoxal.
<u>Prise en charge des autres symptômes chez l'adulte</u>		
<u>Prise en charge des comorbidités chez l'adulte</u>	6- Barateau L, Chenini S, Evangelista E, Jaussent I, Lopez R, Dauvilliers Y. Clinical autonomic dysfunction in narcolepsy type 1. Sleep. 24 déc 2019;42(12):zsz187.	6 : Cette étude évalue les symptômes dysautonomiques en utilisant le questionnaire SCOPA-AUT chez des patients NT1 non traités, comparés à des contrôles sains, puis l'effet du traitement. Elle montre une fréquence importante de ces symptômes, stables sous traitement.
	7- Dauvilliers Y, Jaussent I, Krams B, Scholz S, Lado S, Levy P, et al. Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy.	7 : Etude qui a mesuré la PA ambulatoire nocturne et diurne et le rapport PA nocturne/PA diurne et les dysfonctionnement endothéliaux chez 50 patients NT1

<p>Synthèse des recommandations chez l'adulte</p> <p>Prise en charge de la narcolepsie chez l'enfant et</p>	<p>PloS One. 2012;7(6):e38977.</p>	<p><i>non traités et 42 témoins sains. Les auteurs ont montré que 30% des NT1 sont « non-dippers », c'est-à-dire ne diminuent leur PA nocturne par rapport aux sujets sains. Ceci est un marqueur de risque cardio-vasculaire.</i></p>
	<p>8- Bosco A, Lopez R, Barateau L, Chenini S, Pesenti C, Pépin J-L, et al. Effect of psychostimulants on blood pressure profile and endothelial function in narcolepsy. Neurology. 2018;90(6):e479-91.</p>	<p><i>8 : Cette étude a évalué l'effet des traitements psychostimulants sur le profil de PA sur 24 heures des patients NT1 traités et non traités. Elle a montré une augmentation de la PA diastolique sous traitement.</i></p>
	<p>9- Barateau L, Jaussent I, Lopez R, Boutrel B, Leu-Semenescu S, Arnulf I, et al. Smoking, Alcohol, Drug Use, Abuse and Dependence in Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia: A Case-Control Study. Sleep. 1 mars 2016;39(3):573-80.</p>	<p><i>9 : Cette étude multicentrique dans les centres de Référence évalue la fréquence du tabagisme, de la consommation d'alcool et de drogue, de l'abus et de la dépendance chez 243 NT1, 116 NT2, 91 HI et 710 contrôles adultes. Elle a montré une faible fréquence, comparable aux contrôles.</i></p>
	<p>10- Barateau L, Lopez R, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P, Drouot X, et al. Comorbidity between central disorders of hypersomnolence and immune-based disorders. Neurology. 2017 Jan 3;88(1):93–100.</p>	<p><i>10 : Cette étude évalue et compare la fréquence des antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes, des troubles anti-inflammatoires et d'allergies chez 206 NT1, 106 NT2 et 138 HI adultes ainsi que chez 95 enfants. Elle a montré une faible fréquence, comparable aux contrôles.</i></p>
	<p>11- Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419875622.</p>	<p><i>11 : Cette revue de la littérature résume les mécanismes d'action et les effets des traitements récemment approuvés et des traitements émergents pour la narcolepsie.</i></p>
	<p>12- Barateau L, Lopez R, Chenini S, Pesenti C, Rattu AL, Jaussent I, et al. Depression and suicidal thoughts in untreated and treated narcolepsy: Systematic analysis. Neurology. 17 nov 2020;95(20):e2755-68.</p>	<p><i>12 : Etude observant une fréquence importante de symptômes dépressifs et de risque suicidaire chez les patients NT1 comparés à des contrôles ; mais une certaine réversibilité après prise en charge.</i></p>
	<p>13- Barateau L, Liblau R, Peyron C, Dauvilliers Y. Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune</p>	<p><i>13 : Revue de la littérature discutant des arguments scientifiques pour un processus auto-immun à l'origine</i></p>

<p><u>l'adolescent</u></p> <p><u>Perspectives thérapeutiques</u></p>	<p>Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. CNS Drugs. oct 2017;31(10):821-34.</p>	<p><i>de la destruction des neurones à orexine dans la narcolepsie, et de ses implications dans les futurs traitements de la pathologie. Sont recensés tous les cases report et séries de cas avec utilisation de traitements immuno-modulateurs. A l'heure actuelle il n'y a pas assez d'arguments pour recommander de tels traitements.</i></p>
	<p>14- Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. J Sleep Res. 25 juin 2021;e13387.</p>	<p><i>13 : Article très récent, présentant les recommandations Européennes concernant la narcolepsie chez l'enfant et chez l'adulte.</i></p>
	<p>15- Robert P, Schwartz JC. Hormonal contraceptive and pitolisant CYP3A4 induction [abstract]. Neurology. 2019;92(15 suppl):P3.6-035.</p>	<p><i>14 : Evaluation de l'interaction entre la contraception hormonale et le pitolisant.</i></p>
	<p>16- Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1 nov 1991;14(6):540-5.</p>	<p><i>15 : Article validant l'Echelle d'Epworth dans l'évaluation subjective de la SDE chez l'adulte.</i></p>
<p><u>5. Etudes randomisées et études à long terme</u></p>		
<p><u>MODAFINIL</u></p>	<p>1 :Broughton RJ, Fleming JA, George CF, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. <i>Neurology</i>.</p>	<p><i>1-Essai randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo sur 75 patients narcoleptiques pendant une période de 6 semaines sur 3 périodes pour tester efficacité du modafinil (400 ou 600mg). La somnolence a été mesurée objectivement par le TME et subjectivement par un agenda du sommeil et l'ESS.</i></p>
	<p>2 : Moldofsky H, Broughton RJ, Hill JD. A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. <i>Sleep Med</i>. 2000;1:109-116.</p>	<p><i>2 : 69 patients narcoleptiques ont continué de prendre du modafinil (après la fin d'un premier essai) pendant 16 semaine (période de traitement ouvert : 300+/-100mg). Cette période a été suivie de 2 semaines avec répartition aléatoire en aveugle entre modafinil ou placebo. La somnolence a été mesurée objectivement par le TME et subjectivement par un agenda du sommeil</i></p>

		et l'ESS.
	3 : US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. <i>Ann Neurol.</i> 1998;43:88-97.	3 : Etude randomisée contrôlée contre placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi pour le traitement de la somnolence par le modafinil dans 18 centres ; 283 patients adultes narcoleptiques ont été randomisés pour recevoir 200 ou 400mg de modafinil ou un placebo pendant 9 semaines. La somnolence subjective a été évaluée par l'ESS et la somnolence objective par le TME.
	4 : US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. <i>Neurology.</i> 2000;54:1166-1175.	4 : Etude randomisée contrôlée contre placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi pour le traitement de la somnolence diurne excessive par le modafinil dans 21 centres. 271 patients narcoleptiques ont été randomisés pour 200 ou 400mg de modafinil ou un placebo pendant 9 semaines. La somnolence subjective a été évaluée par l'ESS et la somnolence objective par le TME.
<u>OXYBATE DE SODIUM</u>	5 : The U.S. Xyrem Multicenter Study Group. 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. <i>Sleep.</i> 2002;25:42-49.	5 : Etude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. 136 NT1 adultes ont été randomisés pour recevoir 3, 6 ou 9g de Sodium Oxybate pendant 4 semaines. La mesure primaire de l'efficacité était le changement par rapport à la baseline des cataplexies hebdomadaires. Les mesures secondaires comprenaient la somnolence diurne selon ESS, les siestes diurnes et les réveils nocturnes.
	6 : Mayer G, Plazzi G, Iranzo A, et al. Long-term compliance, safety, and tolerability of sodium oxybate treatment in patients with narcolepsy type 1: a post-authorization, non-interventional surveillance study. <i>Sleep.</i> 2018;41(9):zsy128.	6 : Cette étude est une étude de long terme visant à évaluer la compliance, la sécurité et la tolérance du sodium oxybate chez les patients NT1. 670 patients NT1 adultes et 60 patients avec d'autres pathologies ont été inclus pour cette surveillance non interventionnelle post AMM entre mai 2006 et septembre 2016. La tolérance et la sécurité ont été évaluées grâce à la PA, rythme cardiaque, le BMI et le report des événements indésirables.
	7 : Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M,	7 : Etude multicentrique randomisée, en double aveugle,

	Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. <i>Lancet Child Adolesc Health</i> . 2018;2(7):483–94	<i>contrôlée contre placebo menée en population pédiatrique (NT1 de 7 à 16 ans) dans 30 centres, qui a montré l'efficacité et la sécurité du Sodium Oxybate dans cette population. Le critère principal était le nombre de cataplexies par semaines, et les critères secondaires : CGI pour les cataplexies et changement de l'ESS-CHAD (échelle de somnolence pédiatrique)</i>
<u>SOLRIAMFETOL</u>	8 : Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. <i>Ann Neurol</i> . 2019;85:359-370.	<i>8 : Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. 239 patients adultes narcoleptiques ont été randomisés pour recevoir 75, 150 ou 300mg de Solriamfétole ou un placebo pendant 12 semaines. Les critères d'évaluations principaux étaient objectifs avec le TME et subjectifs avec l'ESS. Le critère de jugement secondaire est l'amélioration des patients avec la PGI-C.</i>
	9 : Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. <i>Sleep</i> . 2020;43(2):zsz220.	<i>9 : Cette étude évalue la sécurité d'emploi à long terme ainsi que le maintien de l'efficacité du traitement par Solriamfétole pour la somnolence diurne excessive dans la NT1 et le SAS. L'efficacité du traitement a été évaluée par l'ESS et l'impression globale du patient et de la clinique (PGI-C et CGI-C). 643 patients ont été suivis pour une durée de 40 ou de 52 semaines.</i>
<u>PITOLISANT</u>	10 : Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2013 Nov;12(11):1068–75.	<i>10 : Etude multicentrique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèle, menée dans 32 centres. 95 NT1 adultes ont été randomisés dans les bras placebo (30), modafinil (33), ou pitolisant (32). La mesure primaire de l'efficacité était le changement par rapport à la baseline du score d'Epworth. Les critères secondaires étaient la survenue d'événements indésirables. Le pitolisant est efficace par rapport au placebo, non inférieur au modafinil, et bien toléré</i>
	11 : Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverenova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The</i>	<i>11 : Etude multicentrique randomisée, en double aveugle, portant sur 106 patients adultes atteints de NT1. Cette étude met en évidence l'efficacité du pitolisant pour le traitement des cataplexies dans la NT1</i>

	Lancet Neurology. 2017;16(3):200–7.	
	12 : Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. <i>Sleep</i> . 2019;42(11):zsz174.	12 : Cette étude évalue la sécurité et l'efficacité à long-terme du pitolisant dans le traitement de la narcolepsie. 102 patients adultes narcoleptiques ont été inclus pour cette étude de 12 mois. Le critère de jugement principal est la sécurité d'emploi avec l'incidence des événements indésirables, les critères secondaires sont entre autres l'ESS et les cataplexies.
<u>METHYLPHENIDATE</u>	13. Mitler, M. M., Shafor, R., Hajdukovich, R., Timms, R. M., & Browman, C. P. (1986). Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. <i>Sleep</i> , 9(1), 260-264.	13 : Seule étude avec faible niveau de preuve démontrant l'efficacité du méthylphénidate pour le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie.
<u>AMPHETAMINES</u>	14. Mitler, M. M., Hajdukovic, R., & Erman, M. K. (1993). Treatment of narcolepsy with methamphetamine. <i>Sleep</i> , 16(4), 306-317.	14 : Une des 3 études avec faible niveau de preuve démontrant l'efficacité de la métamphétamine pour le traitement de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	Non limitée dans le temps
Langues retenues	Anglais et français
Mots clés utilisés	Narcolepsy, cataplexy, sleepiness, excessive daytime sleepiness, orexin/hypocretin, narcolepsy type 1, narcolepsy type 2
Nombre d'études recensées	> 300
Nombre d'études retenues	42

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Yves Dauvilliers et le Dr Lucie Barateau, Centre de Référence des Narcolepsies et Hypersomnies rares (Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, CHRU Gui de Chauiac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

P^r Yves DAUVILLIERS, neurologue, Montpellier

D^r Lucie BARATEAU, neurologue, Montpellier

D^r Régis LOPEZ, psychiatre, Montpellier

Mme Cloé DHALLUIN, Attachée de Recherche clinique, Montpellier

Mme Marie-Lou ROLLIN, Attachée de Recherche clinique, Montpellier

Groupe de travail multidisciplinaire de relecture

P^r Isabelle ARNULF, neurologue, Paris

D^r Michel LECENDREUX, psychiatre-pédopsychiatre, Paris

P^r Patricia FRANCO, pédiatre, Lyon

P^r Damien LEGER, neurologue, Paris

Pr Pierre PHILIP, psychiatre, Bordeaux

D^r Rachel DEBS, neurologue, Toulouse

D^r Bruno PERROUTY, neurologue, Carpentras

D^r Marion CHOLLEY-ROULLEAU, médecin généraliste, Nantes

Mme Caroline GAURIAU, Ingénieur de recherche hospitalier, Paris

Mme Manon BRIGANDET, Présidente de l'association des patients ANC, France

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du Centre de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares (<https://cnrnh.emxicloud.fr/>) et sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Nombreux échanges emails

Références bibliographiques

1. Bassetti CL, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy—clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):519-39.
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet Lond Engl*. 10 févr 2007;369(9560):499-511.
3. Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil, 3ème édition - Chapitre 12 : Narcolepsies. Elsevier Masson. 2019.
4. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res*. 25 juin 2021;e13387.
5. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain J Neurol*. août 2013;136(Pt 8):2486-96.
6. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders- third edition (ICSD-3). 2014;
7. Dauvilliers Y, Lopez R, Lecendreux M. French consensus. Hypersomnolence: Evaluation and diagnosis. *Rev Neurol (Paris)*. 1 janv 2017;173(1):19-24.
9. Monaca C, Franco P, Philip P, Dauvilliers Y. French consensus. Type 1 and type 2 Narcolepsy: Investigations and follow-up. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2017;173(1-2):25-31.
10. Barateau L, Pizza F, Lopez R, Antelmi E, Plazzi G, Dauvilliers Y. Persistence of deep-tendon reflexes during partial cataplexy. *Sleep Med*. mai 2018;45:80-2.
11. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. Continuum (Minneapolis Minn). 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):989–1004.
12. Pizza F, Barateau L, Jaussent I, Vandt S, Antelmi E, Mignot E, et al. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology*. 10 sept 2019;93(11):e1034-44.
13. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Robert P, Jaussent I, et al. Temporal Changes in the Cerebrospinal Fluid Level of Hypocretin-1 and Histamine in Narcolepsy. *Sleep*. 1 janv 2017;40(1).
14. Goldbart A, Peppard P, Finn L, Ruoff CM, Barnett J, Young T, et al. Narcolepsy and predictors of positive MSLTs in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 1 juin 2014;37(6):1043-51.
15. Lopez R, Doukkali A, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Jaussent I, et al. Test–Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Central Disorders of Hypersomnolence. *Sleep*. 2017;40(12):zsx164.
16. Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, Sonka K, Vandt S, Cheung J, et al. The MSLT is Repeatable in Narcolepsy Type 1 But Not Narcolepsy Type 2: A Retrospective Patient Study. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jan 15;14(1):65–74.
17. Trotti LM. Twice is nice? Test-retest reliability of the Multiple Sleep Latency Test in the central disorders of hypersomnolence. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 17 déc 2020;16(S1):17-8.
18. 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*. 15 juin 2003;26(4):455-8.
19. Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans CJ, Hwang S, Black J, et al. Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:201-11.
20. Lopez R, Arnulf I, Drouot X, Lecendreux M, Dauvilliers Y. Consensus. Prise en charge thérapeutique des patients hypersomniaques : quelle stratégie ? *Médecine Sommeil*. sept 2017;14(3):138-50.

21. Damkier P, Broe A. First-Trimester Pregnancy Exposure to Modafinil and Risk of Congenital Malformations. *JAMA*. 28 janv 2020;323(4):374-6.
17. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep*. 2019;42(11):zsz174.
23. Zomorodi K, Chen D, Lee L, Lasseter K, Marbury T. Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Solriamfetol in Participants With Normal or Impaired Renal Function and With End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. août 2019;59(8):1120-9.
24. Thorpy MJ. Recently Approved and Upcoming Treatments for Narcolepsy. *CNS Drugs*. janv 2020;34(1):9-27.
25. Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health*. juill 2018;2(7):483-94.
26. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverenova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. mars 2017;16(3):200-7.
27. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. nov 2013;12(11):1068-75.
28. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, Leu-Semenescu S, Lecomte I, Scart-Gres C, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep*. 21 oct 2019;42(11):zsz174.
20. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419875622.
30. Barateau L, Chenini S, Evangelista E, Jaussent I, Lopez R, Dauvilliers Y. Clinical autonomic dysfunction in narcolepsy type 1. *Sleep*. 24 déc 2019;42(12):zsz187.
31. Dauvilliers Y, Jaussent I, Krams B, Scholz S, Lado S, Levy P, et al. Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy. *PloS One*. 2012;7(6):e38977.
32. Bosco A, Lopez R, Barateau L, Chenini S, Pesenti C, Pépin J-L, et al. Effect of psychostimulants on blood pressure profile and endothelial function in narcolepsy. *Neurology*. 2018;90(6):e479-91.
33. Barateau L, Lopez R, Chenini S, Pesenti C, Rassin AL, Jaussent I, et al. Depression and suicidal thoughts in untreated and treated narcolepsy: Systematic analysis. *Neurology*. 17 nov 2020;95(20):e2755-68.
34. Barateau L, Jaussent I, Lopez R, Boutrel B, Leu-Semenescu S, Arnulf I, et al. Smoking, Alcohol, Drug Use, Abuse and Dependence in Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia: A Case-Control Study. *Sleep*. 1 mars 2016;39(3):573-80.
35. Barateau L, Lopez R, Arnulf I, Lecendreux M, Franco P, Drouot X, et al. Comorbidity between central disorders of hypersomnolence and immune-based disorders. *Neurology*. 2017 Jan 3;88(1):93-100.
36. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1 nov 1991;14(6):540-5.
37. Robert P, Schwartz JC. Hormonal contraceptive and pitolisant CYP3A4 induction [abstract]. *Neurology*. 2019;92(15 suppl):P3.6-035.
38. Barateau L, Liblau R, Peyron C, Dauvilliers Y. Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. oct 2017;31(10):821-34.
39. Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 23 août 2021;

23. Barateau L, Dauvilliers Y. Hypersomnias of Central Origin. Treatment. In: Sleep Medicine Textbook, European Sleep Research Society. 2nd Edition. 2021.

41. Dauvilliers Y, Beziat S, Pesenti C, Lopez R, Barateau L, Carlander B, et al. Measurement of narcolepsy symptoms: The

Narcolepsy Severity Scale. *Neurology*. 4 avr 2017;88(14):1358-65.

42. Barateau L, Lecendreux M, Chenini S, Rattu AL, Lopez R, Pesenti C, et al. Measurement of Narcolepsy Symptoms in School-Aged Children and Adolescents: The Pediatric Narcolepsy Severity Scale. *Neurology*. 3 août 2021;97(5):e476-88.