

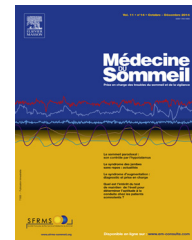


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

## Consensus. Narcolepsie de types 1 et 2. Quel bilan pour le diagnostic et le suivi ?<sup>☆</sup>



C. Monaca<sup>a,b</sup>, P. Franco<sup>c,d</sup>, P. Philip<sup>e,f</sup>,  
Y. Dauvilliers<sup>c,g,\*,h</sup>

<sup>a</sup> Unité des troubles du sommeil, neurophysiologie clinique, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

<sup>b</sup> Inserm U1171, Lille, France

<sup>c</sup> Centre de référence national narcolepsie et hypersomnie idiopathique, France

<sup>d</sup> Unités d'explorations fonctionnelles neurologiques, hôpital Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 69677 Bron, France

<sup>e</sup> Centre de référence, Hôtel-Dieu Paris, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>f</sup> USR SANPSY 3413 CNRS, université de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>g</sup> Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, service de neurologie, hôpital Gui-De-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>h</sup> Inserm U1061, UM1, 34295 Montpellier, France

Disponible sur Internet le 12 août 2017

### MOTS CLÉS

Narcolepsie ;  
Cataplexie ;  
Somnolence ;  
Diagnostic ;  
Biomarqueur ;  
Hypocrétine/orexine

**Résumé** Dans la nouvelle classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3), la narcolepsie est différenciée en deux entités nosologiques indépendantes : la narcolepsie de type 1 (NT1) et la narcolepsie de type 2 (NT2). La NT1 est caractérisée par des accès de sommeil irrésistibles, des cataplexies (pertes brutales du tonus musculaire déclenchées par les émotions) ainsi que d'autres symptômes inconstants comme les hallucinations hypnagogiques, les paralysies de sommeil et le mauvais sommeil de nuit. Sa physiopathologie repose sur la perte des neurones à hypocretine dans l'hypothalamus, vraisemblablement en lien avec un processus auto-immunitaire. Par définition, les cataplexies sont absentes et les taux d'hypocrétine dans le LCR sont normaux dans la NT2. Afin d'établir un diagnostic, un enregistrement polysomnographique associé à un test itératif de latence d'endormissement doit être réalisé. La nature du bilan paraclinique complémentaire sera fonction de la présence ou non des cataplexies ainsi que de leur caractère certain ou non. Ce bilan pourra comprendre un typage HLA, une ponction lombaire pour la mesure du taux d'hypocrétine, voire une imagerie cérébrale en cas de suspicion de narcolepsie secondaire à une pathologie sous-jacente. Nous proposons dans ce consensus des recommandations pour le bilan à réaliser lors du diagnostic et du suivi des patients souffrant de narcolepsie.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.09.016>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Revue Neurologique* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [ydauvilliers@yahoo.fr](mailto:ydauvilliers@yahoo.fr) (Y. Dauvilliers).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.msom.2017.07.003>

1769-4493/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

La narcolepsie avec cataplexie récemment appelée narcolepsie de type 1 est une maladie rare (20 à 30 cas pour 100 000 sujets) survenant souvent dans la seconde décennie caractérisée par des accès de sommeil irrésistibles, des cataplexies (pertes brutales du tonus musculaire à déclenchement émotionnel) ainsi que d'autres symptômes inconstant comme les hallucinations hypnagogiques, les paralysies du sommeil, un mauvais sommeil de nuit et une prise de poids [1]. Le diagnostic est clinique mais nécessite un enregistrement polysomnographique de nuit et de jour pour confirmer le diagnostic en objectivant une latence moyenne d'endormissement de moins de huit minutes avec au moins deux endormissements directs en sommeil paradoxal [2]. Une association avec le typage HLA DQB1\*06:02 est très fréquente (>92 %) mais peu spécifique car présent dans 20 % de la population générale [3]. La physiopathologie repose sur la perte des neurones à hypocrétine/orexine dans l'hypothalamus avec l'absence d'hypocrétine 1 dans le liquide céphalorachidien (taux d'hypocrétine 1 inférieur à 110 pg/mL) retrouvée chez presque la totalité des patients avec cataplexie typique survenant dans un contexte sporadique [4]. Ce dosage fait actuellement partie des nouveaux critères diagnostiques de la narcolepsie [2]. La narcolepsie de type 1 est une maladie rare, chronique et sévère. Elle est à ce jour une des affections du sommeil les plus étudiées sur le plan biologique avec l'implication du système hypocrétine communément admise au sein de différentes espèces animales. Un mécanisme auto-immunitaire est vraisemblablement impliqué chez l'homme dans cette mort des neurones à hypocrétine avec une forte prédisposition génétique et l'impact de facteurs environnementaux comme les infections à streptocoques et le vaccin H1N1 avec adjuvant ASO3 (Pandemrix®) [5].

Dans la nouvelle classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3), la narcolepsie est différenciée en deux entités nosologiques indépendantes : la narcolepsie de type 1 et la narcolepsie de type 2 [2]. La narcolepsie de type 2 partage les mêmes symptômes cliniques que la narcolepsie de type 1 (hormis la présence de cataplexie), avec les mêmes critères objectifs neurophysiologiques [6]. Le sommeil de nuit est souvent moins fragmenté et la prise de poids moins fréquente. Il est indispensable de réaliser un enregistrement polysomnographique suivi le lendemain d'un test itératif de latence d'endormissement (TILE) pour retenir le diagnostic. Les taux d'hypocrétine 1 dans le LCR sont supérieurs à 110 pg/mL par définition, alors que 10–20 % des patients avec une narcolepsie sans cataplexie (ancienne nomenclature) avait des taux bas d'hypocrétine reclassifiés ainsi narcolepsie de type 1 par définition. La présence du HLA DQB1\*0602 est moins fréquemment retrouvée chez ces patients, dans 40 % des cas environ. La prévalence et la physiopathologie de cette affection restent mal connues et font l'objet de controverses [6]. Une des difficultés consiste à éliminer les facteurs confondants facilitant l'apparition d'une somnolence diurne excessive et la dysrégulation du sommeil paradoxal tels que la privation de sommeil, le travail posté, les troubles respiratoires du sommeil, la dépression ou le sevrage des antidépresseurs [7]. De plus, cette hypersomnolence est parfois transitoire et peut être à l'origine de variation phénotypique

significative. Certains patients initialement diagnostiqués narcolepsie sans cataplexie peuvent, plusieurs années après avoir les critères diagnostiques d'hypersomnie idiopathique, n'avoir plus aucun critère d'hypersomnie, voire développer des cataplexies [8,9].

## Diagnostic de narcolepsie de type 1 et de type 2

### Critères diagnostiques

La 3<sup>e</sup> édition de la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3) définit la narcolepsie de type 1 par la présence d'une somnolence évoluant depuis plus de 3 mois, associée à :

- soit la présence de cataplexies, d'une latence moyenne d'endormissement de moins de 8 minutes aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) et d'au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (aux TILE et/ou lors de la polysomnographie nocturne) ;
- soit un taux d'hypocrétine inférieur à 110 pg/mL dans le liquide céphalorachidien. Le diagnostic de narcolepsie de type 1 est un diagnostic positif de certitude [2].

La narcolepsie de type 2 se définit dans l'ICSD-3 par la présence d'une somnolence depuis plus de 3 mois, chez un patient ne présentant pas de cataplexie, ayant une latence moyenne d'endormissement aux TILE de moins de 8 minutes, ayant au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (aux TILE et/ou à la PSG nocturne), un taux d'hypocrétine > 110 pg/mL ou non mesuré dans le liquide céphalorachidien. Enfin, la plainte d'hypersomnolence ne peut être expliquée par une autre cause : la privation de sommeil, le syndrome d'apnées du sommeil, les troubles du rythme circadien, ou l'effet d'un médicament ou d'une substance [2]. Le diagnostic de narcolepsie de type 2 est donc un diagnostic d'élimination. Si, dans l'évolution, des cataplexies apparaissent, alors la maladie doit être reclassifiée en narcolepsie de type 1. De même, si au cours de l'évolution une mesure de l'hypocrétine est réalisée avec des taux < 110 pg/mL, alors la maladie devra aussi être reclassifiée en narcolepsie de type 1.

Afin d'établir un diagnostic, un enregistrement polysomnographique associé à un TILE doit être réalisé. Ce bilan, en fonction des données cliniques et paracliniques, devra éventuellement être renforcé par des examens complémentaires (typage HLA, ponction lombaire pour dosage de l'hypocrétine, IRM cérébrale...).

### Évaluation clinique

Le diagnostic est évoqué à l'issue d'un interrogatoire minutieux. Celui-ci doit caractériser la somnolence diurne, préciser le caractère typique ou non des cataplexies et rechercher des signes associés.

L'interrogatoire va permettre de rechercher la survenue de siestes et/ou d'accès irrésistibles de sommeil dans la journée, de façon répétée. Dans la narcolepsie, les accès de sommeil souvent de courtes durées sont considérés comme réparateurs par le patient, avec la survenue fréquente d'une activité onirique peu après l'endormissement. Le réveil le

matin n'est souvent pas perçu comme difficile, avec notamment l'absence d'inertie du réveil. L'hypersomnolence survient préférentiellement dans les situations monotones ou de relative inactivité.

Cas particulier de l'enfant : les siestes peuvent réapparaître alors qu'elles avaient été précédemment abandonnées. Elles ne sont qu'inconstamment ou transitoirement rafraîchissantes. Les enfants luttent parfois contre la somnolence et ne dorment pas. Ils présentent alors des troubles comportementaux à type d'hyperactivité pouvant faire évoquer un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) [10]. Lors des épisodes de somnolence, ils peuvent présenter des activités automatiques. L'hypersomnolence diurne peut volontiers être associée à un allongement du temps de sommeil de nuit.

La cataplexie est définie par une perte du tonus musculaire lors d'émotions, notamment positives comme le rire, la surprise... Cette perte de tonus peut être soit généralisée (le patient pouvant alors chuter), soit localisée (dérobement des membres inférieurs, chute de la tête, difficultés à parler...), définissant une cataplexie partielle [11]. Pour retenir le diagnostic de cataplexies typiques, celles-ci doivent soit être constatées par un médecin expert du sommeil à la consultation ou en hospitalisation, soit enregistrées en vidéo par l'entourage pour que le médecin puisse en définir le caractère typique ou atypique. Elles seront considérées comme atypiques si elles sont rares (< 1/an) ou sans récurrence malgré l'absence de traitement, de longue durée (> 2 minutes), avec altération de la conscience, de localisation unilatérale, ou si les facteurs déclenchants émotionnels ne sont pas retrouvés (hormis chez l'enfant). La disparition des réflexes ostéotendineux pendant les cataplexies et leur réapparition au décours aura une importante valeur prédictive [12].

Cas particulier de l'enfant : les cataplexies peuvent prendre un aspect différent de celles de l'adulte. Elles peuvent parfois survenir sans facteur déclenchant particulier. Elles peuvent également survenir en anticipation d'une émotion à venir, parfois même lors du mouvement. Les enfants souffrant de narcolepsie présentent souvent un faciès cataplectique notamment au début de leur maladie, caractérisé par une hypotonie généralisée de la face, associée parfois à des mouvements anormaux de type protrusion de langue [13].

Certains signes cliniques sont souvent associés à la narcolepsie, sans pour autant être spécifiques de cette affection. Ils ne constituent pas des critères nécessaires au diagnostic de narcolepsie de types 1 ou 2 :

- les paralysies du sommeil correspondent à une abolition transitoire du tonus musculaire durant de quelques secondes à quelques minutes lors de l'endormissement ou d'un réveil sans notion de facteurs déclenchant émotionnel associés. Elles ne sont pas spécifiques de la narcolepsie mais plus fréquentes et sévères chez ces patients ;
- les hallucinations hypnagogiques (survenant lors de l'endormissement) et hypnopompiques (survenant lors d'un réveil) ne sont également pas spécifiques de la narcolepsie. Elles sont néanmoins plus fréquentes et effrayantes chez les patients narcoleptiques que dans la population générale, et accompagnent volontiers des épisodes de paralysies de sommeil ;

- le sommeil de nuit est fréquemment altéré chez les patients narcoleptiques. Il s'agit d'une fragmentation du sommeil caractérisée par des réveils nocturnes multiples. On retrouve également une fréquence élevée du trouble du comportement en sommeil paradoxal, une parasomnie caractérisée par un comportement anormal en sommeil paradoxal avec la mise en acte des rêves parfois à l'origine d'une agitation motrice voire de blessures, et associée à une perte de l'atonie musculaire ;
- une prise de poids est fréquente au début de la maladie, notamment chez l'enfant [14].

Cas particulier de l'enfant : les performances scolaires peuvent s'infléchir du fait de l'hypovigilance. L'enfant peut présenter des troubles émotionnels, une prise de poids très brutale notamment en début de maladie, ainsi qu'une puberté précoce.

Dans les critères diagnostiques, un délai de 3 mois est recommandé entre l'apparition de la somnolence et le diagnostic. Cependant, ce délai de 3 mois n'apparaît pas nécessaire si les cataplexies sont typiques et objectivées par le clinicien ou si l'enfant présente un faciès cataplectique. Par contre, si les cataplexies sont incertaines ou absentes, alors la somnolence doit être présente depuis plus de 3 mois pour poser un diagnostic.

## Les investigations paracliniques

Chez l'adulte, tout comme chez l'enfant, il est recommandé au minimum la réalisation d'une polysomnographie et d'un TILE.

Chez l'adulte, lors de l'enregistrement polysomnographique, un endormissement en sommeil paradoxal (correspondant à du sommeil paradoxal dans les 15 minutes suivant l'endormissement) est retrouvé dans 40–50 % des cas. Chez les patients narcoleptiques de type 1, il est très spécifique (IC 95 % : [99,1–100]) mais peu sensible (IC 95 % : [46,3–54,9]) [15]. Cependant, des limites sont à prendre en compte pour cet endormissement en sommeil paradoxal de début de nuit : la prise ou le sevrage d'un anti-dépresseur, un endormissement du patient avant le début de l'enregistrement, un syndrome dépressif et la difficulté de l'analyse visuelle du sommeil paradoxal de début de nuit.

Le TILE doit systématiquement être réalisé après une nuit d'enregistrement en laboratoire de sommeil, dans les conditions recommandées et publiées. Classiquement, il objective une latence d'endormissement de moins de 8 minutes avec au moins deux endormissements en sommeil paradoxal (un seul est suffisant s'il existe un endormissement en sommeil paradoxal la nuit). La sensibilité et la spécificité de ce test sont très élevées (> 92 %). Toutefois, cette sensibilité varie considérablement avec l'âge : la latence moyenne aux TILE augmente avec l'âge alors que le nombre d'endormissement en sommeil paradoxal diminue [16]. Il faudra savoir répéter les TILE en cas de résultats atypiques et d'une forte suspicion clinique de narcolepsie.

Pour l'enfant, le même bilan est recommandé. Cependant, aucune norme n'est disponible pour l'enfant de moins de 6 ans. L'endormissement de début de nuit en sommeil paradoxal est tout comme chez l'adulte hautement

spécifique (97,3 %) mais peu sensible (54,8 %) chez les narcoleptiques de type 1 [17]. Les TILE ont une bonne validité chez l'enfant de plus de 8 ans [18]. Cependant, si l'enfant ne parvient pas à suivre les recommandations des TILE, ou si les TILE ne sont pas concluants alors que la suspicion clinique est très forte, il est alors recommandé de refaire les TILE [2]. Lorsque le TILE n'est pas réalisable, un enregistrement continu durant 24h peut permettre de visualiser des endormissements en sommeil paradoxal et ainsi de renforcer la suspicion clinique. Dans ce cas, le diagnostic de certitude sera obtenu après le dosage de l'hypocrétine 1 dans le LCR.

En fonction du contexte clinique, les autres examens à envisager sont les suivants : typage HLA, mesure de l'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien (LCR), voire une IRM cérébrale.

La présence de l'allèle HLA DQB1\*06:02 est retrouvée chez près de 97 % des sujets souffrant de NT1 mais aussi dans 25 % de la population générale. Ainsi, ce test n'a pas de réelle valeur diagnostique et ne fait pas partie des critères diagnostiques de la narcolepsie dans l'ICSD-3. En pratique clinique, l'absence de HLA DQB1\*06:02 en présence de cataplexies incertaines offre une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de NT1. Aussi, l'absence de l'association à HLA DQB1\*06:02 exige la présence de critères cliniques et paracliniques incontestables pour retenir le diagnostic de NT1.

Un déficit en hypocrétine dans le LCR (< 110 pg/mL) permet de poser le diagnostic de narcolepsie de type 1 avec certitude. Le dosage actuel validé d'hypocrétine 1 ne peut se faire que dans le liquide céphalorachidien par *radio-immuno-assay* (RIA) dans un laboratoire validé. Seul le centre de référence narcolepsie-hypersomnie de Montpellier a actuellement en France cette validation.

La réalisation d'une IRM cérébrale ne se fera qu'en cas de doute sur une narcolepsie secondaire à une pathologie cérébrale, en fonction du contexte clinique.

La nature du bilan paraclinique complémentaire sera fonction de la présence ou non des cataplexies ainsi que de leur caractère certain ou non.

## Contexte clinique particulier

### Les cataplexies sont certaines

Le bilan polysomnographique associé à la réalisation du TILE peut être complété par le dosage de l'hypocrétine 1 dans le LCR. La mise en évidence d'un déficit en hypocrétine permettra de poser définitivement le diagnostic de narcolepsie de type 1. Il permettra aussi de statuer sur la sévérité de l'atteinte hypocrétinergique avec des taux faibles ou effondrés (i.e. indosable avec les techniques actuelles en RIA) (Fig. 1).

L'objectivation de taux normaux d'hypocrétine 1, en présence d'une narcolepsie avec cataplexie typique, est une éventualité particulièrement rare. Cette situation doit faire reconsidérer le diagnostic de cataplexie, rechercher une forme familiale ou une pathologie neurologique sous-jacente avec la réalisation au minimum d'une IRM cérébrale. Des taux d'hypocrétine 1 normaux peuvent cependant être observés lorsque la ponction lombaire est réalisée dans les premières semaines suivant le début de la maladie

chez l'adulte ou chez l'enfant, le processus de dégénérescence des neurones hypocrétinergiques n'étant pas encore complet. La réalisation d'une seconde ponction lombaire à distance sera à considérer.

De rares pathologies sont parfois associées à une narcolepsie avec cataplexies : certaines maladies paranéoplasiques (avec anticorps anti-Ma2 ou antiaquaporin4), rarement des maladies auto-immunes (sclérose en plaque...), une tumeur cérébrale ou autre lésion de l'hypothalamus ou en condition post-traumatisme crânien. Des taux bas d'hypocrétine 1 permettront de retenir le diagnostic de narcolepsie de type 1 secondaire à une pathologie sous-jacente.

### Les cataplexies sont incertaines

Lorsque les cataplexies sont incertaines ou atypiques, le diagnostic de certitude sera apporté par un dosage de l'hypocrétine 1 dans le LCR (Fig. 1).

Les indications du dosage de l'hypocrétine 1 dans le liquide céphalorachidien dans la narcolepsie sont les suivantes :

- cataplexies incertaines ;
- latence aux TILE > 8 minutes, ou un seul voire l'absence d'endormissement en sommeil paradoxal ;
- psychotropes influençant le sommeil nocturne et diurne ne pouvant être sevrés pour la réalisation des tests ;
- comorbidité psychiatrique, neurologique rendant difficile l'interprétation du TILE ;
- enfant de moins de 6 ans ne respectant pas les conditions de passation du TILE.

### Les cataplexies sont absentes

Avant d'envisager le diagnostic de narcolepsie en l'absence de cataplexie, il est impératif d'éliminer toutes les autres causes d'hypersomnolence : privation chronique de sommeil, troubles du rythme circadien (travail posté notamment), syndrome d'apnées du sommeil ou une cause iatrogène. En population générale aux États-Unis, 4 % des hommes et 2 % des femmes semble avoir un profil narcolepsie de type 2. Il s'agit cependant de sujets en surpoids (ou obèse) ayant un travail posté et/ou prenant des psychotropes. Le suivi à 4 ans de cette population de sujets avec un profil de narcolepsie de type 2 révèle que le phénotype narcoleptique n'était plus présent pour deux tiers d'entre eux dans le suivi. À l'inverse, certains sujets indemnes lors de l'évaluation initiale avaient un profil de narcolepsie de type 2 lors du suivi. Les facteurs impliqués dans cette variation étaient également le travail posté, la durée de sommeil de nuit et le syndrome d'apnées du sommeil. Une étude récente en population clinique a confirmé ces données en répétant la réalisation de TILE chez des patients souffrant d'hypersomnie. Il s'avère que dans cette population un changement de catégorie diagnostique était observé dans plus de la moitié des cas, en moyenne 4,2 ans après le premier TILE. En particulier, parmi les 15 patients ayant un diagnostic de narcolepsie sans cataplexie lors du test initial, seulement un patient sur trois conservait ce diagnostic lors du suivi [8].

Le diagnostic de narcolepsie de type 2 est donc un diagnostic d'élimination basé sur une latence moyenne au

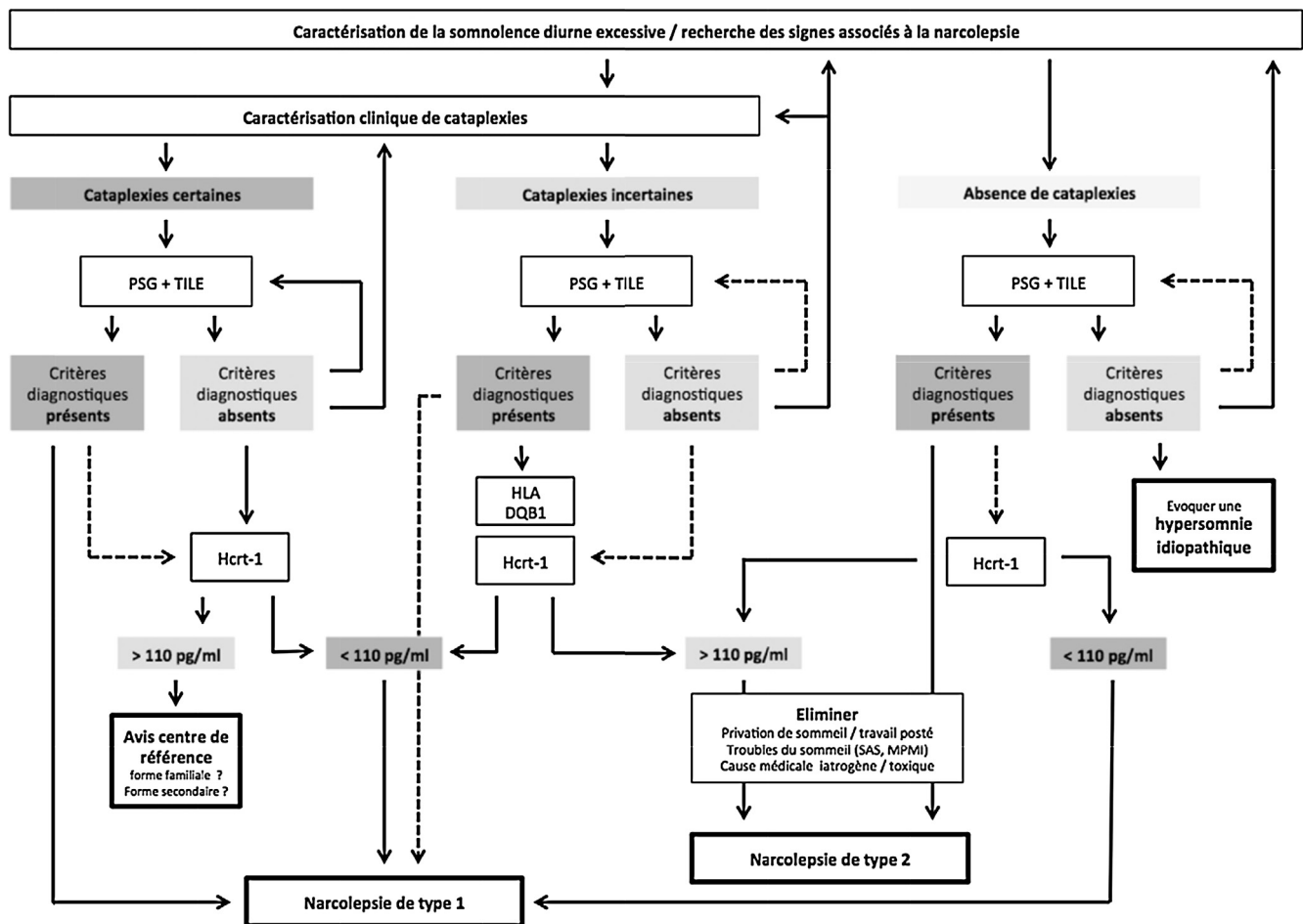


Figure 1. Arbre décisionnel pour le diagnostic de la narcolepsie de type 1 et de type 2.

TILE  $\leq 8$  min avec au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal sur la polysomnographie et le TILE. Il n'existe aucun biomarqueur spécifique de la narcolepsie de type 2. Il faut donc penser à refaire les TILE après sevrage des psychotropes chez les patients avec une narcolepsie de type 2 afin d'être certain du caractère chronique de cette affection.

Dans ce contexte, il peut être utile de réaliser un dosage de l'hypocrétine, notamment chez les patients ayant un typage HLA DQB1\*06:02 positif. Si le taux d'hypocrétine 1 est diminué, cela permet de poser un diagnostic définitif et de donner un pronostic au patient quant à la pérennité de la pathologie et du risque de survenue d'éventuelles cataplexies (Fig. 1). Le diagnostic devra alors être requalifié narcolepsie de type 1. Les patients souffrant de narcolepsie sans cataplexies qui ont des taux d'hypocrétine inférieur à 110 pg/mL vont dans la moitié des cas voir apparaître des cataplexies, ce risque n'étant que de 2 % en cas de taux d'hypocrétine normale [9].

Certaines pathologies sont parfois associées à une narcolepsie sans cataplexie : tumeur ou maladie inflammatoire infiltrant l'hypothalamus, sclérose en plaque, dystrophie myotonique de Steinert, Syndrome de Willi-Prader, une maladie paranéoplasique, une maladie neurodégénérative voire un traumatisme crânien. La coïncidence temporelle entre la narcolepsie et la pathologie sous-jacente, l'absence

de cataplexie ou des taux normaux d'hypocrétine 1 permettront le diagnostic de narcolepsie de type 2 due à une pathologie sous-jacente.

### Bilan pré-thérapeutique

Lorsque le diagnostic de NT1 ou NT2 est retenu, une prise en charge pharmacologique est le plus souvent proposée. Aussi, le bilan initial doit être complété afin de s'assurer de l'option thérapeutique offrant le meilleur rapport bénéfice-risque pour le patient.

Le bilan diagnostique initial doit permettre d'évaluer la sévérité de chaque symptôme de la narcolepsie et son retentissement, en fonction du mode de vie du patient et de ses obligations professionnelles. Ce bilan doit être élargi à la recherche de comorbidités cardiovasculaires, métaboliques, endocriniennes et neuropsychiatriques ainsi que d'autres troubles du sommeil associés. La présence de certaines comorbidités va influencer le praticien vers un choix thérapeutique approprié. La polysomnographie réalisée dans le cadre de la démarche diagnostique permet également de rechercher d'autres troubles du sommeil fréquemment retrouvés chez les patients souffrant de NT1 comme les mouvements périodiques du sommeil, le trouble du comportement en sommeil paradoxal, des parasomnies du sommeil

lent profond ainsi qu'un syndrome d'apnées du sommeil notamment en cas d'obésité associée [19–21]. La présence de ces troubles du sommeil n'excluant pas le diagnostic de narcolepsie de type 1. La mesure de la pression artérielle (voire d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur les 24 heures si besoin) et la réalisation d'un électrocardiogramme sont nécessaires avant la mise en route d'un traitement stimulant de la veille.

Pour l'enfant, il peut être utile de réaliser un bilan métabolique, un bilan endocrinien (en cas de doute sur une puberté précoce) ainsi qu'un bilan neuropsychologique.

La procédure d'annonce du diagnostic aux patients doit être soignée, particulièrement dans le cadre de la NT1 dont l'évolution chronique est certaine. Elle doit comprendre :

- une éducation thérapeutique du patient concernant sa maladie, son pronostic, sa prise en charge, ainsi que des explications sur les connaissances actuelles sur la maladie ;
- la proposition d'un soutien psychologique si besoin ;
- l'information de la nécessité de l'évaluation régulière de l'efficacité et la tolérance de la prise en charge thérapeutique ;
- une information concernant les risques de somnolence lors de la conduite automobile en faisant référence à l'arrêté ministériel du 18 décembre 2015. Ainsi, il est recommandé aux patients de ne pas conduire durant la période du bilan diagnostique, de l'instauration et de l'adaptation du traitement ;
- dans le cadre en particulier d'un diagnostic de narcolepsie de type 2, une information doit être donnée sur la nécessité d'une réévaluation de la maladie après quelques années d'évolution ;
- la remise de la carte Patient Narcolepsie avec la synthèse écrite sur la maladie et de la plaquette d'information des centres de référence et de compétence narcolepsie hypersomnies ;
- la proposition de se rapprocher de l'Association de patients (ANC).

## Bilan de suivi

Une consultation de suivi du rapport bénéfice–tolérance de la prise en charge est recommandée tous les 6 mois avec un spécialiste du sommeil ou un neurologue. Une consultation annuelle de suivi dans un centre de référence ou de compétence maladies rares est très fortement recommandée.

Les éléments suivants doivent être appréciés à chacune des visites :

- vérifier la bonne acceptation de la maladie ;
- vérifier l'efficacité des thérapeutiques proposées en s'appuyant sur un entretien clinique détaillé sur la fréquence et la sévérité des symptômes ainsi que des outils psychométriques validés ;
- le handicap résiduel lié à la pathologie doit être systématiquement évalué ;
- vérifier la bonne tolérance globale et spécifiquement cardiovasculaire du traitement selon les recommandations établies pour chaque traitement pharmacologique.

Le bilan de suivi sera complété en fonction de l'apparition éventuelle de comorbidités, dépistées par

l'examen clinique. On pourra envisager la réalisation d'une polysomnographie en cas de suspicion de syndrome d'apnées du sommeil consécutive à une prise de poids non contrôlée. Un bilan neuropsychologique, une consultation psychiatrique pourra être demandée en cas de troubles anxieux, de l'humeur ou une plainte cognitive marquée.

Concernant la conduite automobile, il est recommandé aux patients de ne pas conduire durant la période d'adaptation du traitement. Le risque au volant est évalué par l'interrogatoire (somnolence impérieuse au volant, franchissement de lignes inappropriées dues à la somnolence lors de la conduite, survenue d'accidents) et par les TME. Ces tests sont à proposer dans les mois suivant la stabilisation du traitement afin d'évaluer la somnolence sous traitement éveillant selon l'arrêté ministériel du 18 décembre 2015. Ces tests doivent être réalisés dans un centre de référence ou de compétence narcolepsie-hypersomnie. Une latence de moins de 19 min aux TME signifie un risque accidentel significatif. Pour que le risque soit minime, la latence à chaque test doit être supérieure à 33 minutes (idéalement pas d'endormissements) et non associée à des épisodes de somnolence pouvant entraîner des franchissements inappropriés de ligne. Cette évaluation est nécessaire du fait du risque accidentologique qui diminue sous traitement optimisé [22]. La surveillance clinique par le centre de référence ou de compétence et le renouvellement du permis doit se faire tous les ans par un médecin agréé du permis de conduire. De surcroît, les TME seront à réitérer régulièrement (en pratique tous les 5 ans) chez les non-professionnels ou plus tôt si le traitement éveillant est modifié. Chez les professionnels de la route, les tests doivent être renouvelés dans la mesure du possible tous les ans comme le stipule le décret d'aptitude à la conduite. Les patients présentent les résultats du TME au médecin agréé qui renouvelle la validité du permis de conduire.

La consultation de suivi est l'occasion de discuter les aspects socioprofessionnels du handicap liés à la maladie et de mettre en place les aménagements adéquats (affection longue durée, reconnaissance du handicap).

Pour les enfants, il est souvent nécessaire de proposer de mettre en place les aménagements scolaires adéquats (information de la médecine scolaire et du corps enseignant, demande d'obtention tiers temps supplémentaire, établir un plan d'aide individualisé pour la mise en place de siestes programmées, la délivrance éventuelle du traitement sur le temps scolaire).

Dans le cadre du suivi des patients souffrant de narcolepsie de type 2, il est recommandé de refaire un nouveau bilan exhaustif après sevrage du traitement stimulant dans les 5 ans suivant le diagnostic initial afin de confirmer le caractère chronique du diagnostic posé.

## Conclusion

La narcolepsie de type 1 est une maladie neurologique chronique invalidante, rare mais insuffisamment diagnostiquée avec un délai au diagnostic encore excessif. Il faudra s'assurer dans la narcolepsie de type 1 de la réalité des cataplexies et de leur caractère typique, soit en les visualisant sur une vidéo faite en ambulatoire, soit en les déclenchant si possible à la consultation ou en hospitalisation. La

réalisation d'un typage HLA DQB1\*06:02 est surtout utile quand il est négatif en cas de cataplexies atypiques. La ponction lombaire n'est pas un examen invasif. Il est important de réaliser un dosage d'hypocrétine via une ponction lombaire chez les patients ayant des cataplexies atypiques ou pour lesquels les TLE ne sont pas concluants ou interprétables pour confirmer le diagnostic de narcolepsie. À l'inverse, la narcolepsie de type 2 est un diagnostic d'élimination. Dans le cadre de la narcolepsie de type 2, la réévaluation du diagnostic est à prévoir dans les cinq ans après le diagnostic initial pour s'assurer de la chronicité de la maladie. Un suivi dans un centre de référence est nécessaire à visée épidémiologique (registre), clinique pour homogénéiser et optimiser la prise en charge et enfin à visée de recherche afin d'améliorer les connaissances dans cette maladie.

## Déclaration de liens d'intérêts

Christelle Charley Monaca : activité d'expertise et/ou conférence donnée pour UCB Pharma, Philips, Resmed, Orkyn.

Patricia Franco : activité d'expertise et/ou conférence donnée pour UCB Pharma.

Pierre Philip : activité d'expertise et de conférence pour UCB, INSPIRE, VITALAIRE.

Yves Dauvilliers : activité d'expertise et conférence donnée pour UCB Pharma, JAZZ, Bioprojet, Flamel, NLS-pharma et Theranexus.

## Références

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499–511.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. ICSD-3 Illinois: Darien; 2014.
- [3] Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1\* 0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 1997;20:1012–20.
- [4] Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay 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] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Charley CM, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain* 2013;136:2486–96.
- [6] Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, Overeem S, Arnulf I, Rye D, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37:1035–42.
- [7] Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 2006;129:1609–23.
- [8] Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med* 2013;9:789–95.
- [9] Andlauer O, Hyatt Moore IV, Hong S-C, Dauvilliers Y, Kanbayashi T, Nishino S, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2012;35:1247–55.
- [10] Lecendreux M, Lavault S, Lopez R, Inocente CO, Konofal E, Cortese S, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms in pediatric narcolepsy: a cross-sectional study. *Sleep* 2015;38:1285–95.
- [11] Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy – clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* 2014;10:386–95.
- [12] Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011;12:12–8.
- [13] Plazzi G, Pizza F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghaddam KK, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2011;134:3480–92.
- [14] Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med* 2004;5:147–50.
- [15] Andlauer O, Moore H, Jouhier L, Drake C, Peppard PE, Han F, et al. Nocturnal rapid eye movement sleep latency for identifying patients with narcolepsy/hypocretin deficiency. *JAMA Neurol* 2013;70:891–902.
- [16] Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, Touchon J, Billiard M, Montplaisir J. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy–cataplexy. *Neurology* 2004;62:46–50.
- [17] Reiter J, Katz E, Scammell TE, Maski K. Usefulness of a nocturnal SOREMP for diagnosing narcolepsy with cataplexy in a pediatric population. *Sleep* 2014;38:859–65.
- [18] Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep* 2012;35:1467–73.
- [19] Dauvilliers Y, Pennestri M-H, Petit D, Dang-Vu TT, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res* 2007;16:333–9.
- [20] Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Med* 2013;14:775–81.
- [21] Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, et al. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2013;9:955–65.
- [22] Pizza F, Jaussent I, Lopez R, et al. Car crashes and central disorders of hypersomnolence: a French study. *PLoS One* 2015;10:e0129386.