



**HAL**  
open science

# Étude de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal dans la narcolepsie de type I de l'enfant : relation avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques

Gaël Aragon

► **To cite this version:**

Gaël Aragon. Étude de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal dans la narcolepsie de type I de l'enfant : relation avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04806688

**HAL Id: dumas-04806688**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04806688v1>

Submitted on 27 Nov 2024

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ARAGON Gaël

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2024

**Étude de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal dans la Narcolepsie de type I de l'enfant : relation avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques**

Directeur de thèse : Madame FANTINI Maria Livia, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame FRANCO Patricia, Professeur, Université Claude Bernard, Lyon 1 et Madame SARRET Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ARAGON Gaël

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2024

**Étude de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal dans la Narcolepsie de type I de l'enfant : relation avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques**

Directeur de thèse : Madame FANTINI Maria Livia, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame FRANCO Patricia, Professeur, Université Claude Bernard, Lyon 1 et Madame SARRET Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
PREMIERE VICE-PRESIDENTE  
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION  
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PREVOT** Vanessa  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN-DIRECTEUR  
DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURSHONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHAMOUX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - GILAIN Laurent - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LAURICHESSE Henri - LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - LUSSON Jean-René - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - PHILIPPE Pierre - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VAGO Philippe - VIALLET Jean-François - VERRELLE Pierre - Mme VEYRE Annie

### **PROFESSEURSEMERITES :**

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - BIGNON Yves Jean - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - DURIF Franck - ESCHALIER Alain - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - POULY Jean-Luc - VORILHON Philippe

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale

M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie

### 1ère CLASSE

M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

### 2ème CLASSE

M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. CORNELIS François	Génétique

M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. BIAU Julian	Radiothérapie
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. ERIVAN Roger	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. MATHIEU Sylvain	Rhumatologie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

### 1ère CLASSE

Mme LAPORTE Catherine

Médecine Générale

### 2ème CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Médecine Générale

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### 1ère CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Physiologie



## **2ème CLASSE**

M. BIDET Yannick  
Mme GUILLET Christelle

Biologie Cellulaire  
Physiologie

## **PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. CAMBON Benoît  
M. BERNARD Pierre

Médecine Générale  
Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

## **HORS CLASSE**

Mme BOUTELOUP Corinne  
Mme FOGLI Anne  
Mme GOUAS Laetitia  
M. DELMAS Julien  
M. ROBIN Frédéric  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine

Nutrition  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire

## **1ère CLASSE**

M. MORVAN Daniel  
Mme GOUMY Carole  
Mme VERONESE Lauren  
Mme MIRAND Audrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
Pédiatrie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie - Mycologie  
Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

Mme COSTE Karen  
Mme AUMERAN Claire  
Mme NOURRISSON Céline  
Mme PONS Hanaë

M. COLL Guillaume  
M. GODET Thomas

Neurochirurgie  
Anesthésiologie-Réanimation et  
Médecine Péri-Opératoire

## **2ème CLASSE**

M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique
M. ANIORT Julien	Néphrologie
M. CLERFOND Guillaume	Cardiologie
Mme DUPUY Claire	Médecine Intensive – Réanimation
Mme JULIAN Valérie	Physiologie
M. LAHAY Clément	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
Mme ROLLAND-DEBORD Camille	Pneumologie
M. ROUANET Jacques	Dermato-Vénérologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Sciences du Médicament
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. PIZON Frank	Sciences de l'Education

### **CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Biologie Cellulaire
Mme AUBEL Corinne	Biologie Cellulaire
M. DALMASSO Guillaume	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. SOLER Cédric	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie Cellulaire
M. PINEL Alexandre	Physiologie
Mme MONIER Florie	Psychologie
Mme POLICARD Florence	Sciences Infirmières

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale
M. MENINI Thibault	Médecine Générale
Mme BŒUF-GIBOT Sylvaine	Médecine Générale
M. HIDALGO BACHS Louis	Médecine Générale

## **REMERCIEMENTS ET DÉDICACES**

**Au Président du jury, Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU,**

C'est un honneur de vous avoir comme président de mon jury de thèse, je vous en remercie. Votre expérience et vos connaissances sont de précieuses ressources, pour nous qui commençons à arpenter la voie de la Neurologie.

**À ma Directrice de thèse, Madame le Professeur Maria Livia FANTINI,**

Je ne saurais assez te remercier pour ton accompagnement et ta confiance sur ce travail de thèse. Si j'ai pu tout du long avancer sereinement, c'est grâce à tes conseils, ta patience et ton enthousiasme. Je te remercie de m'avoir transmis ton expérience et ta passion pour la recherche et les troubles du sommeil.

**Aux membres du jury,**

**À Madame le Professeur FRANCO Patricia,**

Je vous remercie pour votre intense collaboration à cette étude. Vous m'avez chaleureusement accueilli et aidé avec Aurore à Lyon et vos avis éclairés ont grandement participé à la réussite de ce travail.

**À Madame le Professeur SARRET Catherine,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. La neuropédiatrie est une magnifique spécialité, je suis ravi de pouvoir bénéficier de votre expérience lors de ma soutenance.

**À Monsieur Bruno Pereira,** biostatisticien, je te remercie pour ton savoir-faire, ton efficacité et tes explications, ce travail n'aurait pas vu le jour sans ta « magie ».

**À mes parents, mon frère, ma sœur, ma famille et mes amis,** qui m'ont toujours porté et supporté ; leur rire et leur amour sont le vent dans mes voiles.

## Table des matières

<b>1. Introduction</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Hypersomnies d'origine centrale</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Narcolepsie de type 1</b>	<b>12</b>
1.2.1 Épidémiologie de la Narcolepsie de type 1	12
1.2.2 Physiopathologie et Étiologie de la Narcolepsie de type 1	13
1.2.3 Aspects cliniques et critères diagnostiques de la Narcolepsie de type 1	14
<b>1.1. Spécificités de la Narcolepsie de type 1 chez l'enfant</b>	<b>16</b>
<b>1.2. Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal</b>	<b>17</b>
1.2.1 Sommeil Physiologique	17
1.2.2 Physiopathologie du Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal	18
1.2.3 Clinique et diagnostique du Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal	20
<b>1.3. Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal et Narcolepsie de type 1</b>	<b>21</b>
1.3.1 Chez l'adulte	21
1.3.2 Chez l'enfant	21
<b>1.4. Objectifs de l'étude</b>	<b>22</b>
<b>2. Article</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Abstract</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Introduction</b>	<b>25</b>
<b>2.3. Methods</b>	<b>27</b>
2.3.1 Patients	27
2.3.2 Diagnostic procedure	27
2.3.3 Criteria for Type 1 Narcolepsy	28
2.3.4 Anthropometric and biological examination	28
2.3.5 Questionnaires	29
2.3.6 Neuropsychological evaluation	29
2.3.7 Statistical analysis	29
<b>2.4. Results</b>	<b>30</b>
2.4.1 Comparison between NT1 children and controls	30
2.4.2 REM Sleep Atonia Index Determination	32
2.4.3 Comparison between NT1 children with or without RWA	33
<b>2.5. Discussion</b>	<b>41</b>
<b>2.6. Conclusion</b>	<b>43</b>
<b>3. Conclusion</b>	<b>44</b>
<b>4. Références bibliographiques</b>	<b>45</b>
<b>5. Annexes</b>	<b>54</b>
<b>6. Serment d'Hippocrate</b>	<b>60</b>

## Liste des tableaux et figures :

### Tableaux :

<b>Table I:</b> REM atonia index comparison between patients with NT1 and controls.....	32
<b>Table II:</b> Demographic characteristics in children with narcolepsy with or without RWA .....	33
<b>Table III:</b> Polysomnographic characteristics in children with narcolepsy with or without RWA .....	34
<b>Table IV:</b> Clinical and neuropsychological characteristics in children with narcolepsy with or without RWA.....	34
<b>Table V:</b> Biological characteristics in children with narcolepsy with or without RWA .....	39

### Figures :

<b>Figure 1:</b> Flowchart of RAI determination and comparison .....	31
<b>Figure 2:</b> RAI comparison between NT1 children and healthy controls .....	31
<b>Figure 3 :</b> ROC curve of RAI of NT1 children and controls .....	32
<b>Figure 4:</b> Effect size of Overall characteristics in children with NT1 with or without Atonia ..	40

## Liste des abréviations :

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AHI: Apnea-Hypopnea Index

AESS: Adapted Epworth Sleepiness Scale

CDI: Child Depression Inventory

ICSD : International Classification of Sleep Disorders

EEG : Électro-encéphalogramme

EMG : Électro-myogramme

MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire

SLL 1 : Sommeil Lent Léger 1 (N1 : Non REM stage 1)

SLL 2 : Sommeil Lent Léger 2 (N2 : Non REM stage 2)

SLP : Sommeil Lent Profond (N3 : Non REM stage 3)

SP : Sommeil Paradoxal (REM Sleep: Rapid Eye Movement sleep)

NT1: Narcolepsy type 1

NT2 : Narcolepsy type 2

PLMS: Periodic Limb Movement during Sleep

PSG: Polysomnography

RAI : REM atonia index

RWA: REM without atonia

STAI State-Trait Anxiety Inventory

SOREM : Sleep-Onset REM periods

TCSP : Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal (RBD : REM-sleep Behaviour Disorder)

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

TILE : Tests Itératifs de Latence d'Endormissement (MSLT : Multiple Sleep Latency Test)

TST: Total Sleep Time

WASO: Wakefulness After Sleep Onset

WISC IV IQT: Wechsler Intelligence Scale for Children, 4e édition, Intellectual Quotient Total

## 1. Introduction

### 1.1. Hypersomnies d'origine centrale

La narcolepsie est une pathologie du sommeil rare appartenant aux hypersomnies d'origine centrale (1). Ces troubles du sommeil sont caractérisés par une somnolence diurne n'étant pas la conséquence d'une perturbation du sommeil nocturne (comme une insomnie) ou de la rythmicité circadienne (2). Cette somnolence peut être objectivée par la réalisation de Tests Itératifs de Latence d'Endormissement (TILE ou MSLT). Les principales hypersomnies d'origine centrale sont la Narcolepsie de type 1 (NT1), la Narcolepsie de type 2 (NT2), l'hypersomnie idiopathique, le syndrome de Kleine-Levin et les hypersomnies secondaires (à une autre pathologie médicale ou psychiatrique et/ou à l'usage de neuroleptiques ou psychotropes)(2).

On distingue donc 2 types de Narcolepsies : la Narcolepsie de type 1 (NT1) se caractérisant par un déficit en hypocrégine (ou orexine) et/ou la présence pathognomonique de cataplexies (1) et la Narcolepsie de type 2 (NT2) similaire sur le plan clinique à la NT1 en dehors de l'absence de cataplexies et d'un dosage d'hypocrégine normal (2).

### 1.2. Narcolepsie de type 1

#### 1.2.1 Épidémiologie de la Narcolepsie de type 1

La Narcolepsie de type 1 ou maladie de Gélineau connaît une prévalence mondiale d'environ 26 pour 100 000 (3) avec la plus haute prévalence au Japon (160 pour 100 000) (4)

et la plus basse en Arabie Saoudite (4 pour 100 000) (5). On estime que les hommes et les femmes sont touchés de la même manière.

Chez l'enfant, la prévalence de la narcolepsie dans le monde est estimée à 30 pour 100 000 et son incidence en Europe de 2000 à 2010, à 0,93 pour 100 000 personnes (6).

Il existe deux pics d'incidence de la maladie à 15 et 35 ans, avec un âge de début typique à 15 ans, toutefois l'âge de début est variable, pouvant survenir dès la petite enfance.

### 1.2.2 Physiopathologie et Étiologie de la Narcolepsie de type 1

L'hypocrétine (ou orexine) est un neuropeptide et neurotransmetteur exprimé par les neurones localisés dans l'hypothalamus latéral, permettant le maintien de l'éveil ainsi que la stimulation de l'appétit. Un déficit en hypocrétine entraîne donc une transmission perturbée de ce neurotransmetteur, expliquant le modèle pathologique de la Narcolepsie de type 1 qui repose sur une dysrégulation des transitions entre les différents états de vigilance (veille, sommeil lent et sommeil paradoxal) (7–9), expliquant les différents symptômes de cette pathologie détaillés dans la partie suivante.

La cause de la Narcolepsie de type 1 semble être auto-immune (6,10,11), même si la mise en évidence d'un anticorps spécifique ciblant les neurones à hypocrétine n'a jamais été réalisée. Des séries d'autopsies ont montré la perte d'environ 90% des neurones à Hypocrétine dans l'hypothalamus latéral (12).

Il existe également une association avec l'HLA-DQB1\*0602 (13), présent chez 86 à 98% des patients NT1 contre 5 à 38% ans la population générale (12). Il existe peu de cas familiaux : le risque qu'un apparenté au premier degré développe la maladie est d'environ 1% à 2% (2).



Des facteurs environnementaux ont également été décrit, favorisant l'apparition de la maladie, comme l'exposition à certaines infections ou vaccinations, notamment la grippe H1N1 et son vaccin (6,10,11,13).

### 1.2.3 Aspects cliniques et critères diagnostiques de la Narcolepsie de type 1

La Narcolepsie de type 1 est caractérisée par une tétrade clinique composée d'une somnolence diurne excessive, des hallucinations au réveil et/ou à l'endormissement, des cataplexies (perte du tonus musculaire brutale le plus souvent déclenchée par une émotion) et les paralysies du sommeil (14). On retrouve également d'autres perturbations du sommeil paradoxal comme des cauchemars, des rêves marqués ou des troubles du comportement en sommeil paradoxal. La tétrade complète est présente chez seulement un tiers des patients (15). Ces différents symptômes résultent effectivement d'états mixtes entre la veille et le sommeil notamment paradoxal: les hallucinations hypnagogiques résultent de l'intrusion de la composante onirique du sommeil paradoxal dans la veille, la cataplexie de l'intrusion de l'atonie du sommeil paradoxal dans la veille, ou a contrario la paralysie du sommeil avec l'intrusion d'un état de veille en sommeil paradoxal et le TCSP où la disparition de l'atonie en sommeil paradoxal résulte de l'intrusion d'une composante de la veille en sommeil paradoxal (9).

D'autres symptômes moins fréquents sont également rencontrés : une dysautonomie, une prise de poids rapide au diagnostic pouvant s'associer de fait à une obésité, voire même des troubles cognitifs (surtout des troubles mnésiques) et des troubles déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), ces deux derniers symptômes étant plus une comorbidité en lien avec la somnolence (2,16).

Il existe un délai moyen diagnostique assez long (3,2 ans en moyenne entre les premiers symptômes et la première consultation médicale et 8,9 ans en moyenne pour le diagnostic) (17) du fait de la pauvre spécificité de certains symptômes ou encore de la difficulté pour les patients et les professionnels de santé à les identifier.

L'interrogatoire, les questionnaires (comme l'échelle de sévérité de la somnolence d'Epworth) et l'examen clinique permettent d'objectiver la somnolence et les cataplexies. Les examens complémentaires suivants sont réalisés lors d'une courte hospitalisation : la polysomnographie nocturne, suivie du test itératif de latence d'endormissement (TILE) au nombre de 4 ou 5, répartis au cours de la journée le lendemain, au cours desquelles, on cherche à objectiver un endormissement rapide ou en sommeil paradoxal. Comme le détaille les critères diagnostiques ci-dessous, la ponction lombaire n'est pas obligatoire mais est très souvent réalisée, permettant de confirmer ou de renforcer le diagnostic. Un typage HLA peut également être réalisé afin de rechercher l'HLA-DQB1\*0602 ou encore une IRM cérébrale afin d'écartier une étiologie secondaire.

Les critères diagnostiques (les critères A et B doivent être remplis) selon l'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD3)* (2) sont les suivants :

A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil depuis au moins 3 mois.

B. La présence de l'un des éléments suivants ou des deux :

1. Une cataplexie associée et une latence moyenne d'endormissement  $\leq 8$  minutes et au moins deux endormissements en sommeil paradoxal sur un TILE réalisé selon la technique standardisée. Un endormissement en sommeil paradoxal (dans les 15 minutes suivant

l'endormissement) au cours de la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des endormissements en sommeil paradoxal au TILE.

2. Un taux d'hypocrétine-1 dans le liquide céphalo-rachidien  $\leq 110\text{pg/ml}$  ou  $<1/3$  des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé, par immunoréactivité.

Ces critères ont donc été utilisés pour notre étude. Néanmoins, ils ont été discrètement modifiés en 2023 avec la publication de l'ICD3-TR : l'enregistrement d'un endormissement en sommeil paradoxal lors de la PSG précédant les TILE pouvant à lui seul remplacer les deux endormissements en sommeil paradoxal aux TILE.

### 1.1. Spécificités de la Narcolepsie de type 1 chez l'enfant

Chez l'enfant, certaines spécificités peuvent être observées, telles que des changements comportementaux (18) avec un comportement paradoxalement hyperactif, des troubles neuropsychiatriques (14,18–20), pouvant conduire à des erreurs diagnostiques (schizophrénie, dépression) ou des atteintes endocrinologiques (21–25), comme une puberté précoce ou une prise de poids rapide au début de la maladie pouvant conduire à une obésité. La somnolence peut être plus difficile à identifier, se manifestant parfois par des nuits particulièrement longues ou la reprise de siestes (2).

Concernant la cataplexie, elle est décrite comme plus sévère, subcontinue, sans accès typique comparable aux adultes, avec parfois une hypotonie de la face pouvant être associée à une protrusion de la langue (faciès cataplectique) (14). La présence de dystonies associées est également décrite (14).

Une étude récente a également montré que les patients avec un déficit en hypocretine étaient mieux reconnus en utilisant une latence moyenne de sommeil au TILE  $\leq 8,2$  minutes au lieu de 8 minutes (26).

## 1.2. Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal

### 1.2.1. Sommeil Physiologique

Comme décrit précédemment, il existe 3 grands états de vigilance, pouvant être identifiés cliniquement ou à l'aide de la polysomnographie : la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. En polysomnographie, on enregistre en veille une activité d'électroencéphalographie (EEG) composée de rythmes rapides alpha (8-12 Hz) ou beta (12-40 Hz), il existe des mouvements oculaires et le tonus musculaire est élevé à l'enregistrement électromyographique (EMG) (27). Le sommeil, organisé en phases cycliques (durant en moyenne 60 minutes chez l'enfant et 90 minutes chez l'adulte) est donc composé du sommeil lent (75 à 80% du temps de sommeil) et de sommeil paradoxal (20 à 25%), qui prédomine en deuxième partie de nuit (1). Le sommeil lent est quant à lui divisé en 3 stades : sommeil lent léger 1 et 2 (SLL 1 et 2) et sommeil lent profond (SLP). Les stades de sommeil lent possèdent chacun leurs caractéristiques propres (pointes vertex en SLL 1, fuseaux et complexes K en SLL 2) avec notamment une fréquence EEG devenant de plus en plus lente parallèlement à l'avancé des stades. A noter qu'en anglais, ces stades sont nommés N1, N2 et N3 (N pour NREM qui signifie *Non Rapid Eye Movements sleep*) en opposition au sommeil paradoxal (REM pour *Rapid Eye Movements sleep*), caractérisé par la présence de mouvements oculaires rapides et dont l'autre principale caractéristique est l'absence de tonus musculaire ou atonie.

Cette dernière représente probablement un mécanisme de protection. En effet le sommeil paradoxal correspond à la phase du sommeil où nous rêvons, les muscles sont donc normalement inactifs pendant cette phase pour nous empêcher d'effectuer le contenu de nos rêves.

### 1.2.2. Physiopathologie du Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal

La physiopathologie des TCSP est complexe et pas encore totalement comprise, impliquant un probable dysfonctionnement des circuits neuronaux du tronc cérébral impliqués dans le contrôle de la motricité en sommeil paradoxal (29). Les structures impliquées sont : la jonction mésopontine ventrale, le noyau pédonculopontin, le noyau tegmental latéro-dorsal, le locus coeruleus (LC) et l'aire péri-LC  $\alpha$ , ainsi que les noyaux magnocellulaires, gigantocellulaires et paramédians dans la moelle (28).

Le mécanisme de génération de l'atonie en sommeil paradoxal a été écrit par *Luppi et al.* chez le rat: les neurones glutamatergiques REM localisés dans le noyau sub-latéral dorsal (équivalent de l'aire péri-LC  $\alpha$  du chat) envoient des projections excitatrices aux pré-motoneurones GABA/glycinergiques REM localisés dans la formation réticulaire médullaire ventrale, à savoir les noyaux gigantocellulaires (correspondant au noyau réticulaire magnocellulaire du chat) et le noyau du Raphe Magnus. Ces structures hyperpolarisent ensuite les motoneurones spinaux par des projections inhibitrices directes (29). Un modèle animal de TCSP a d'ailleurs été décrit à partir de rats knock-out pour les récepteurs GABA et la glycine (30).

Chez les patients atteints de TCSP, on suppose donc que soit les neurones glutamatergiques du péri-LC  $\alpha$ , soit les neurones glycinergiques ou GABAergiques des noyaux gigantocellulaires

dégénèrent, supprimant ainsi l'inhibition des motoneurones spinaux et empêchant l'induction de l'atonie musculaire (28), comme le montre la figure suivante décrite par *Dauvilliers et al.*

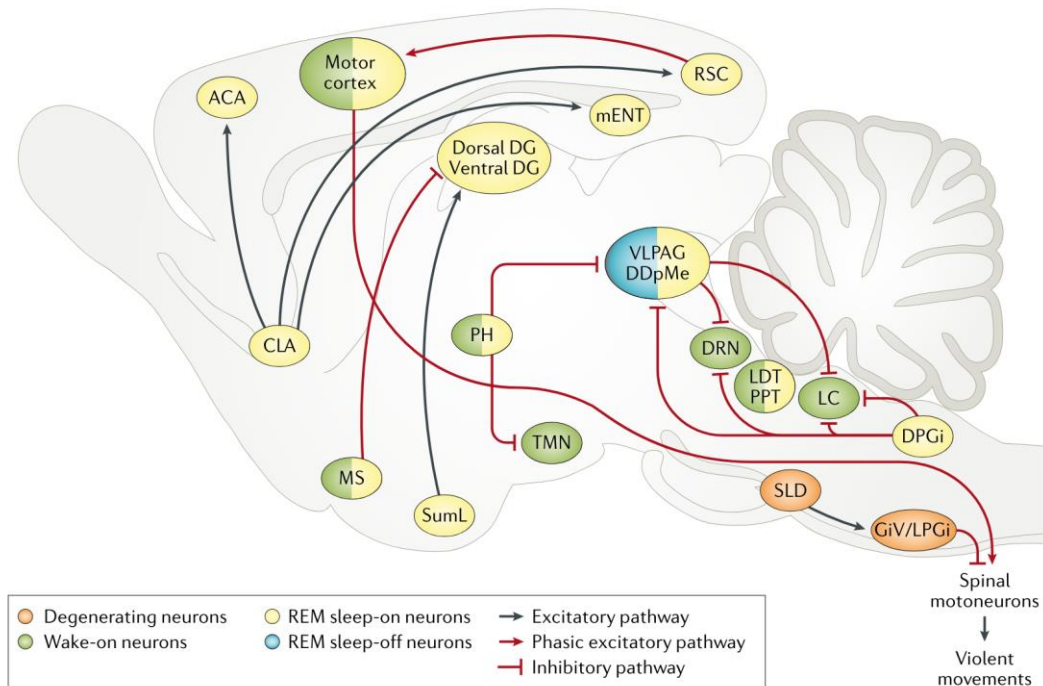


Fig. 2 | **Neuronal network generating REM sleep and inducing REM sleep without atonia and RBD.** In rats and mice, rapid eye movement (REM) sleep is induced by the activation of REM-on  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)ergic neurons located in the posterior lateral hypothalamus (PH), the dorsal paragigantocellular reticular nucleus (DPGi) and the ventrolateral periaqueductal grey (VLPAG) and the dorsal deep mesencephalic nuclei (DDpMe). These neurons inactivate REM-off GABAergic neurons in the VLPAG and the monoaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus (TMN), locus coeruleus (LC) and the dorsal raphe nucleus (DRN). In addition, neurons of the VLPAG and the dorsal deep mesencephalic nuclei (DDpMe) project to the sublateralodorsal tegmental nucleus (SLD, not shown); in healthy individuals, the disinhibited descending SLD REM-on neurons induce muscle atonia via their excitatory projections to glycinergic premotor neurons in the ventral alpha, raphe magnus (RMg) and lateral gigantocellular reticular nuclei (ventral gigantocellular (GiV), alpha gigantocellular (GiA) and lateral paragigantocellular (LPGi) reticular nuclei). The cortical activation during REM sleep is restricted to a few limbic structures, including the retrosplenial cortex (RSC), medial entorhinal cortex (mENT) and anterior cingulate cortex (ACA) and the dentate gyrus (DG). The RSC and ACA are activated by glutamatergic neurons of the claustrum (CLA), whereas DG granule cells are activated by GABAergic and glutamatergic neurons from the lateral supramammillary nucleus (SumL). The projection from GABAergic neurons of the medial septum (MS) induces theta activity in the hippocampus, the electroencephalogram (EEG) signature of REM sleep. Activation of these limbic cortices (in particular the RSC) produces dream scenarios and activates the motor cortex, which in turn activates spinal motor neurons. However, in healthy individuals, motor neuronal activation is overridden by inhibition from the GiV, GiA, RMg and LPGi. In patients with REM sleep behaviour disorder (RBD), excitation induces violent movements. In patients with RBD, glutamatergic neurons in the SLD and/or glycinergic or GABAergic neurons from the GiV, GiA, RMg and LPGi degenerate, thereby removing the inhibition from spinal motor neurons and preventing the induction of muscle atonia. LDT, laterodorsal tegmental nucleus; PPT, pedunculopontine tegmental nucleus.

*Dauvilliers et al., 2018, p. 5 (28)*

Dans la Narcolepsie de type 1, le modèle animal expliquant les TCSP serait en faveur d'une atteinte des neurones descendants du noyau tegmental latéro-dorsal en raison de

l'absence de projection excitatrice des neurones à hypocrotine spécifiquement vers ce noyau, le reste du réseau responsable de l'atonie musculaire étant intact (29). Des liens entre TCSP et taux d'hypocrotine dans le LCR ont été décrit avec des résultats contradictoires dans d'autres pathologies comme le TCSP isolé ou la maladie de Parkinson (31–33).

### 1.2.3. Clinique et diagnostique du Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal

Le TCSP se caractérise donc par des épisodes répétés de vocalisations et/ou de comportements moteurs complexes en sommeil paradoxal (2,34).

Les critères diagnostiques décrits dans l'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD)* (2) sont les suivants (les critères A à D doivent être remplis) :

- A. Présence d'épisodes répétés de vocalisations et/ou de comportements moteurs complexes liés au sommeil.
- B. Ces comportements sont documentés par la polysomnographie comme se produisant pendant le sommeil paradoxal ou, sur la base de l'interrogatoire avec la mise en scène des rêves, présumés se produire pendant le sommeil paradoxal.
- C. L'enregistrement de la polysomnographie montre un sommeil paradoxal sans atonie.
- D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil, un trouble psychiatrique ou l'effet de médicaments ou de substances.

Pour mesurer la perte complète ou intermittente de l'atonie en sommeil paradoxal en polysomnographie, on mesure la présence d'une activité EMG qui peut être tonique (longue) ou phasique (courte), principalement au niveau de l'électrode mentonnière mais également aux jambes et aux bras.

Diverses méthodes de quantification ont été décrites manuelles (34,35) ou automatisées (36,37). Dans une méta-analyse récente, l'analyse automatique s'est avérée aussi efficace que l'analyse manuelle, tout en étant plus rapide (38). En particulier, l'index d'Atonie en sommeil paradoxal (REM Atonia Index ou RAI) tel que décrit par *Ferri et al* (36) représente la méthode automatique validée la plus largement employée dans la littérature et son utilisation est recommandée par l'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (39) et par l'*International REM Sleep Behavior Study group* (40).

### 1.3. Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal et Narcolepsie de type 1

#### 1.3.1. Chez l'adulte

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est un symptôme courant chez les adultes atteints de NT1 (2 à 71 % de ces patients (41–45) selon les études, contre 1 à 8 % dans la population générale) et la narcolepsie est la deuxième cause la plus fréquente de TCSP secondaire (41) après les processus neurodégénératifs.

Chez les adultes atteints de NT1, les TCSP semblent avoir des manifestations motrices moins violentes et moins élaborées que dans le TCSP isolé ou lié à des maladies neurodégénératives (41,42,46–48), avec une distribution temporelle différente (à la fois dans la première et la deuxième moitié de la nuit, contrairement aux pathologies neurodégénératives où elle tend à apparaître dans la deuxième moitié de la nuit)(41,47,48).

#### 1.3.2. Chez l'enfant



Chez les enfants atteints de NT1, la fréquence des TCSP varie entre 18 et 44% selon les études (14,49,50). Chez les jeunes adultes (avant 25 ans) en dehors de la narcolepsie, le TCSP est également associé aux troubles du spectre autistique et au trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)(51).

Chez les enfants atteints de NT1, la perte d'atonie en Sommeil Paradoxal a été décrite comme un biomarqueur diagnostique de la narcolepsie pédiatrique (50) et le TCSP est été observés comme symptôme inaugural de narcolepsies pédiatriques (39,40). Le TCSP est également décrit comme plus sévère que chez les adultes, avec des mouvements parfois complexes, imitant des activités quotidiennes, comme s'habiller ou manipuler des objets fictifs(52). Dans la même étude, les enfants NT1 avec TCSP présentaient également un phénotype plus sévère avec une fréquence plus importante de cataplexies pendant la journée, une somnolence plus sévère sur l'échelle de sévérité d'Epworth et une mauvaise qualité de sommeil (52).

Malgré la fréquence de TCSP dans cette pathologie, l'atonie en sommeil paradoxal a été très peu étudiée chez les enfants dans la Narcolepsie de type 1.

#### 1.4. Objectifs de l'étude

Afin de mieux comprendre et d'analyser cette perte d'atonie en sommeil paradoxal chez les enfants atteints de Narcolepsie de type 1, nous avons réalisé l'étude suivante, qui a comme objectifs de 1) quantifier l'atonie musculaire en sommeil paradoxal dans une large cohorte d'enfants diagnostiqués avec une NT1 par rapport à des témoins sains, 2) comparer les caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et métaboliques des enfants NT1 avec et sans perte d'atonie.

## 2. Article

### **Atonia in REM sleep in childhood narcolepsy type I : relationship with clinical and polysomnographic characteristics**

ARAGON Gaël, MD<sup>1</sup>; FRANCO Patricia, MD, PhD<sup>3,4</sup>; GUYON Aurore, PhD<sup>3,4</sup>; Rosa LECCA, PhD<sup>5</sup>; SPAGNOLELLO Carla, PhD<sup>1</sup>; PEREIRA Bruno, PhD<sup>2</sup>; FERRI Raffaele, MD<sup>6</sup>; FANTINI Maria Livia, MD, PhD<sup>1</sup>

1. Université Clermont Auvergne, IGCNC, Clermont-Ferrand University Hospital, Neurology Department, Clermont-Ferrand, France

2. Clermont-Ferrand University Hospital, Biostatistics Department, Clermont-Ferrand, France

3. Pediatric Sleep Unit, Department of Pediatric Clinical Epileptology, Sleep Disorders and Functional Neurology, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 69500 Lyon, France

4. INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, 69500 Lyon, France

5. Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari, Sleep Disorders Center, Cagliari, Italie

6. Sleep Research Centre, Department of Neurology, I.C., Oasi Institute (IRCCS), Troina, Italy

#### **Corresponding Author:**

Maria Livia FANTINI

Service de Neurologie, Hôpital Gabriel Montpied, CHRU Clermont-Ferrand Place Henri Dunant, 63000 Clermont-Ferrand, FRANCE

Phone: 0033 473 751667 - [maria\\_livia.fantini@uca.fr](mailto:maria_livia.fantini@uca.fr)

**Statistical analysis conducted by:** PEIRERA Bruno, Clermont-Ferrand University Hospital, Biostatistics Department, Clermont-Ferrand, FRANCE.

#### **Word Count:**

Title Character count: 129

Number of references: 58

Number of tables: 5

Number of figures: 4

Word count abstract: 322

Word count paper: 4475

**Key words:** narcolepsy type 1; pediatric narcolepsy; REM sleep; REM sleep without atonia, REM sleep behavior disorder.

## 2.1. Abstract

**Objectives:** Children with narcoleptic type 1 (NT1) may present with Rapid Eye Movement sleep behavior disorder (RBD)(44), characterized by loss of physiological atonia in REM sleep (REM sleep without atonia or RWA) and elaborate dream-like behaviors. However, the frequency of RWA in children with NT1 is poorly understood. We aimed to 1) quantify muscle atonia in REM sleep in a large cohort of children diagnosed with NT1 compared with healthy controls, 2) compare the clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of NT1 children with and without RWA.

**Methods:** Consecutively untreated children diagnosed with NT1 and healthy controls matched by sex and age were included. All subjects underwent video-polysomnography followed by a Multiple Sleep Latency Test (MSLT) and the REM Atonia Index (RAI) was calculated using an automated method. The RAI threshold of 0.83 showed the best sensitivity and specificity to distinguish narcoleptics from controls, as it was shown in a previous study (36). The clinical, polysomnographic, neuropsychological and metabolic characteristics of NT1 children with RWA (RAI < 0.83) were compared with those of NT1 children without RWA (RAI  $\geq$  0.83).

**Results:** We included 79 children with NT1 (43M ;  $11.9 \pm 3.5$  years) and 48 sex- and age-matched controls (32M ;  $10.4 \pm 2.2$  years). Fifty-five out of 79 (70%) of NT1 children had RWA. After adjustment for age, NT1 with RWA had significantly longer duration of wake after sleep onset ( $102.1 \text{ min} \pm 2.45$  vs  $76.41 \pm 40.47$  ;  $p = 0.050$ ), shorter mean sleep onset latency at MSLT ( $3.35 \text{ min} \pm 2.55$  vs  $4.83 \pm 3.80$  ;  $p = 0.047$ ), more severe daytime fatigue ( $p = 0.05$ ) and

somnolence ( $p = 0.03$ ), but no difference in other clinical and polysomnographic features, as well as in neuropsychological and metabolic variables.

**Conclusion:** This study evaluating REM sleep atonia in a large cohort of children with NT1 found RWA in 70% of patients. The results suggest the existence of a more severe disease phenotype in NT1 children with loss of atonia in REM sleep compared to those with preserved atonia.

## 2.2. Introduction

Narcolepsy with cataplexy (or narcolepsy type 1, NT1) is a rare neurological sleep disorder caused by loss of hypocretin neurons (localized in the dorsolateral hypothalamic region)(53). The cause seems to be autoimmune (6,10,11) with an association with HLA-DQB1\*0602(13) and symptoms appear before the age of 18 year old for more than half of the patients(13,54–56). It is characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, hypnagogic or hypnopompic hallucinations, sleep paralysis, and disturbed nocturnal sleep, especially rapid eye movement (REM) sleep (2). In childhood, some specificities can be found such as behavioral changes (18), neuropsychiatric disorders (14,18–20) or endocrinological features(21–25).

REM sleep behavior disorder (RBD) is a common symptom of adult with NT1 (being found in 2 to 71% of these patients (41–45) depending on the studies vs 1 to 8% of the general population) and narcolepsy is the second most common cause of secondary RBD (41) after neurodegenerative processes. RBD is characterized by repeated episodes of sleep related vocalization and/or complex motor behaviors, documented by polysomnography to occur

during REM sleep, objectifying the REM sleep without Atonia (RWA) or, based on clinical history of dream enactment, are presumed to occur during REM sleep (2,34). In young adult (before 25 years), RBD is associated with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)(51). In children with NT1, the frequency of RBD varies between 18 and 44% by polysomnography depending on studies (14,49,50), but it is poorly understood. The pathophysiology of RBD is complex, occurring in the brainstem, linked to the central gray nuclei and the cerebral motor cortex (28).

To determine RWA, various quantification methods have been described, manual (34,35) or automatized (36,37), using multiples derivations (chin, chin and arm). In a recent meta-analysis, automatic analysis was just as efficient as the manual one, as well as being faster (38).

In adults with NT1, RBD seems to have less violent and more simple motor features than in other etiologies (41,42,46–48) with a different temporal distribution (in both the first and second halves of the night, unlike neurodegenerative pathologies where it tends to appear in the second half of the night)(41,47,48).

In children with NT1, RWA has been described as a diagnostic biomarker of Pediatric Narcolepsy (50) and RBD can be the first symptom of a childhood narcolepsy (39,40). RBD seems also to be more severe than in adults, with elementary or complex movements (“classically defined” and “pantomime-like”, imitating everyday activities, such as getting dressed or manipulating fictional objects)(52). In the same study, RBD was also found to be associated with a more severe phenotype with increased cataplectic face/status cataplecticus during daytime, more severe drowsiness in the Epworth Severity Scale (ESS) and a subjective

assessment of poor sleep quality (52). Despite its frequency, there is a lack of studies investigating loss of REM sleep atony in childhood narcolepsy.

In this study, we aimed to 1) quantify muscle atonia in REM sleep in a large cohort of children diagnosed with NT1 compared with healthy controls, 2) compare the clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of NT1 children with and without RWA.

## 2.3. Methods

### 2.3.1. Patients

In this retrospective study, we analyzed data from patients who were hospitalized in the pediatric sleep unit of the *Hopital Mère-Enfant* (Lyon, France), between July 2019 et January 2024 for hypersomnia symptoms: 79 children who have been diagnosed with NT1 during this hospitalization (no treatment before) and 49 children without NT1. Patients with other sleep disorders were excluded (1 patient with obstructive sleep apnea). Also, we compare them with data of healthy children who underwent a polysomnography in order to assess the value of the REM sleep atonia index. Parents and patients were informed about the study and a written consent was obtained from children's parents or legal tutor.

### 2.3.2. Diagnostic procedure

Each patients did a sleep log before being hospitalized and performed an interview and a clinical examination by a pediatric sleep specialist to evaluate global severity, fatigue, sleep quality, sleepiness, naps, cataplexies or hallucinations. Then was recorded the nocturnal polysomnography, followed by 4 or 5 standard multiple sleep latency tests (MSLT) at 9 am, 11

am, 1 pm, 3 pm, and 5 pm (57). The PSG included eight electroencephalograms (EEG) according to the 10–20 system, two electrooculograms (EOG), two surface electromyograms (EMG) electrodes of the mentalis muscle and the left and right anterior tibialis muscle, thoracic and abdominal belts, electrocardiogram (ECG), nasal pressure and transcutaneous oximetry during the night. Using the Hypnolab® software, the REM sleep atonia index was calculated by analyzing the mentalis EMG during REM sleep, described by *Ferri et al* (58).

### 2.3.3. Criteria for Type 1 Narcolepsy

All patients were diagnosed for Type 1 Narcolepsy according to the international criteria's (2): A) requirement of excessive daytime sleepiness  $\geq 3$  months ; B) 1) a. presence of clear-cut cataplexy and mean sleep latency on Multiple Sleep Latency Test (MSLT) lower than 8 min and two or more sleep-onset REM periods (SOREM) during the MSLT b. or a SOREM (within 15 minutes of sleep onset) on nocturnal polysomnogram 2) and/or hypocretin-1 levels in cerebrospinal fluid (CSF)  $\leq 110\text{pg/ml}$  (or  $<1/3$  of the mean values obtained in healthy subjects with the same standardized dosage) ; C) symptoms not better explained by other medication, medical or psychiatric disorders .

Brain magnetic resonance imaging can be used to exclude secondary narcolepsy.

### 2.3.4. Anthropometric and biological examination

Height and weight were measured during hospitalization by the physicians and the body mass index was calculated. Blood test were performed at 8 a.m. for the iron balance and at 4 a.m., 8 a.m., 12 a.m., 4 p.m., 8 p.m. and 12 p.m. for cortisol and melatonin.

### 2.3.5. Questionnaires

Parents with or without children complete eight questionnaires: the Adapted Epworth Sleepiness Scale for children to evaluate daytime sleepiness, the Narcolepsy Severity Scale (NSS, without driving items)(59) and the Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)(60) to assess clinical severity of narcolepsy, the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) to assess chronotype, the Child Depression Inventory (CDI)(61) to assess depressive symptoms, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)(62) to assess anxiety and the Revised Conners Parents Rating Scale (63) to assess behavioral problems (ADHD).

### 2.3.6. Neuropsychological evaluation

The Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV) was performed by experienced neuropsychologists. The total IQ was the combination of the following 4 indexes: verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI), and processing speed index (PSI).

### 2.3.7 Statistical analysis

Categorical variables are described in terms of numbers and percentages, while quantitative variables are expressed in terms of mean and standard deviation, or median and interquartile range, according to their statistical distribution. Comparisons between groups were made using the Chi2 test or, where appropriate, Fisher's exact test for categorical variables, whereas for quantitative variables, comparisons were made using Student's t-test or the Mann-Whitney test if the conditions for applying the t-test were not met. Equality of variances was studied using the Fisher-Snedecor test. Relationships between quantitative variables were analyzed using Pearson or Spearman correlation coefficients, depending on the



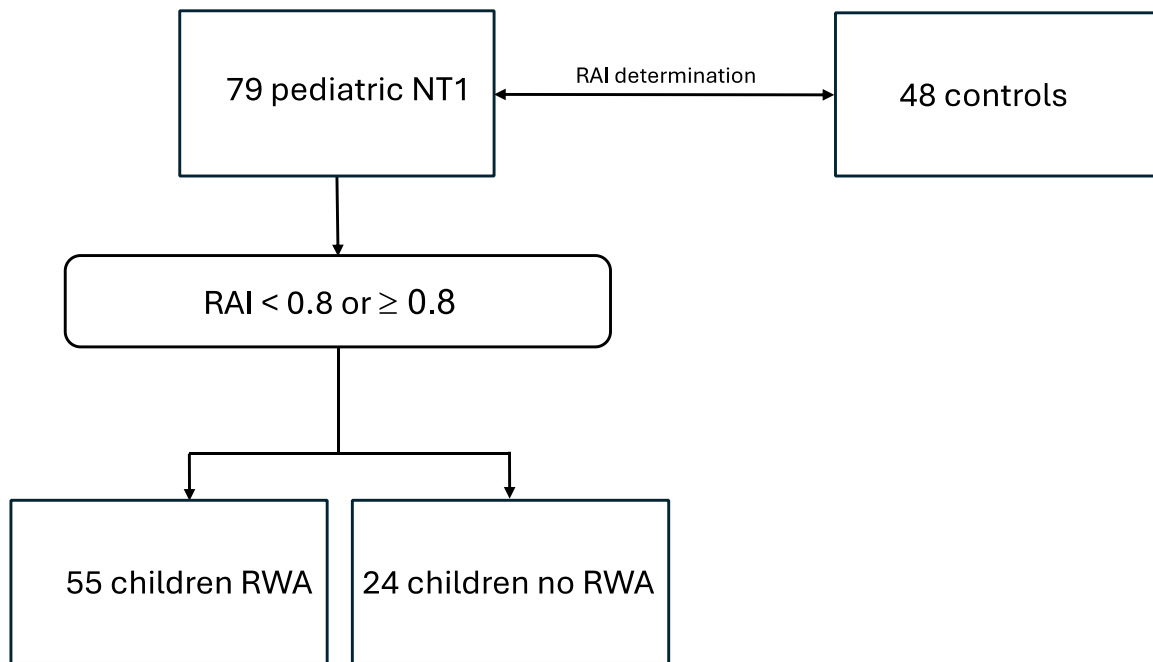
statistical distribution. Secondly, multivariate analyses were performed to consider possible confounding factors such as patient age. All analyses were performed using Stata software (version 15, StataCorp, College Station, US), with a two-sided first-species risk of error of 5%. Results were also expressed in terms of effect sizes and 95% confidence intervals.

## 2.4. Results

### 2.4.1. Comparison between NT1 children and controls

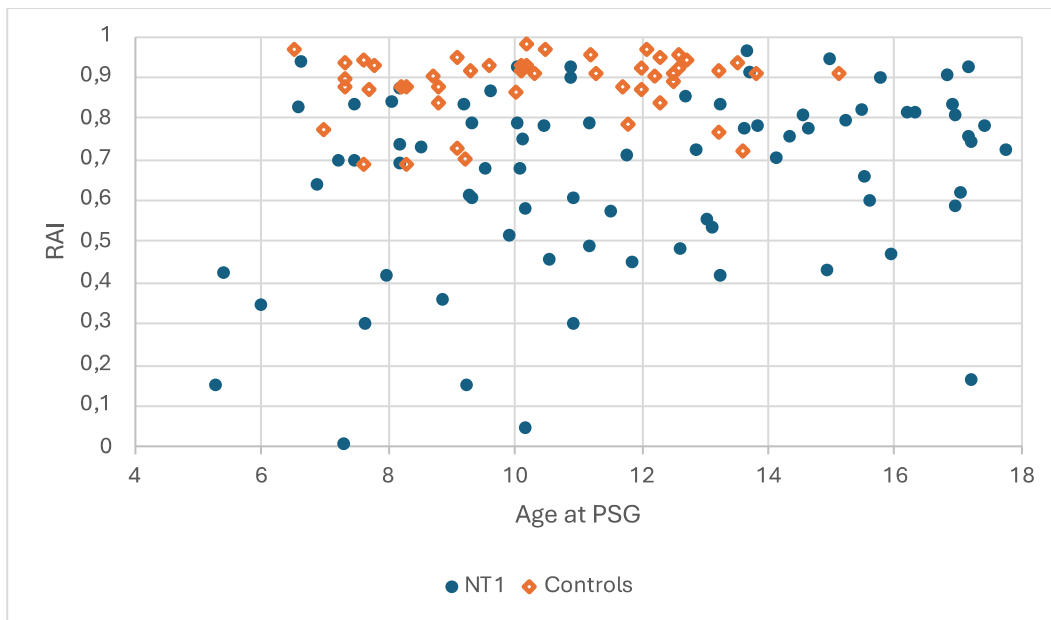
A total of 128 pediatric patients were included in the study, 79 were patients with NT1 and 48 healthy controls (Figure 1). Controls have been only recorded for PSG. Figure 2 shows the RAI difference between NT1 children and controls. NT1 children had an average RAI of 0.656 ( $\pm 0.221$ ), whereas the controls' RAI was significantly higher (mean  $0.883 \pm 0.077$ ;  $p < 0.001$ ). Patients were older than controls ( $11.9 \pm 3.5$  sd vs  $10.4 \pm 2.2$ ;  $p = 0.004$ ). We matched them by age and sex for the RAI threshold determination for RWA.

**Figure 1:** Flowchart of RAI determination and comparison



NT1: Narcolepsy type 1; REM: Rapid eye movement; RAI: REM sleep Index Atonia; RWA: REM without atonia

**Figure 2:** RAI comparison between NT1 children and healthy controls



NT1: Narcolepsy type 1; PSG: Polysomnography; REM: Rapid eye movement; RAI: REM sleep Index Atonia

### 2.4.2. REM Sleep Atonia Index Determination

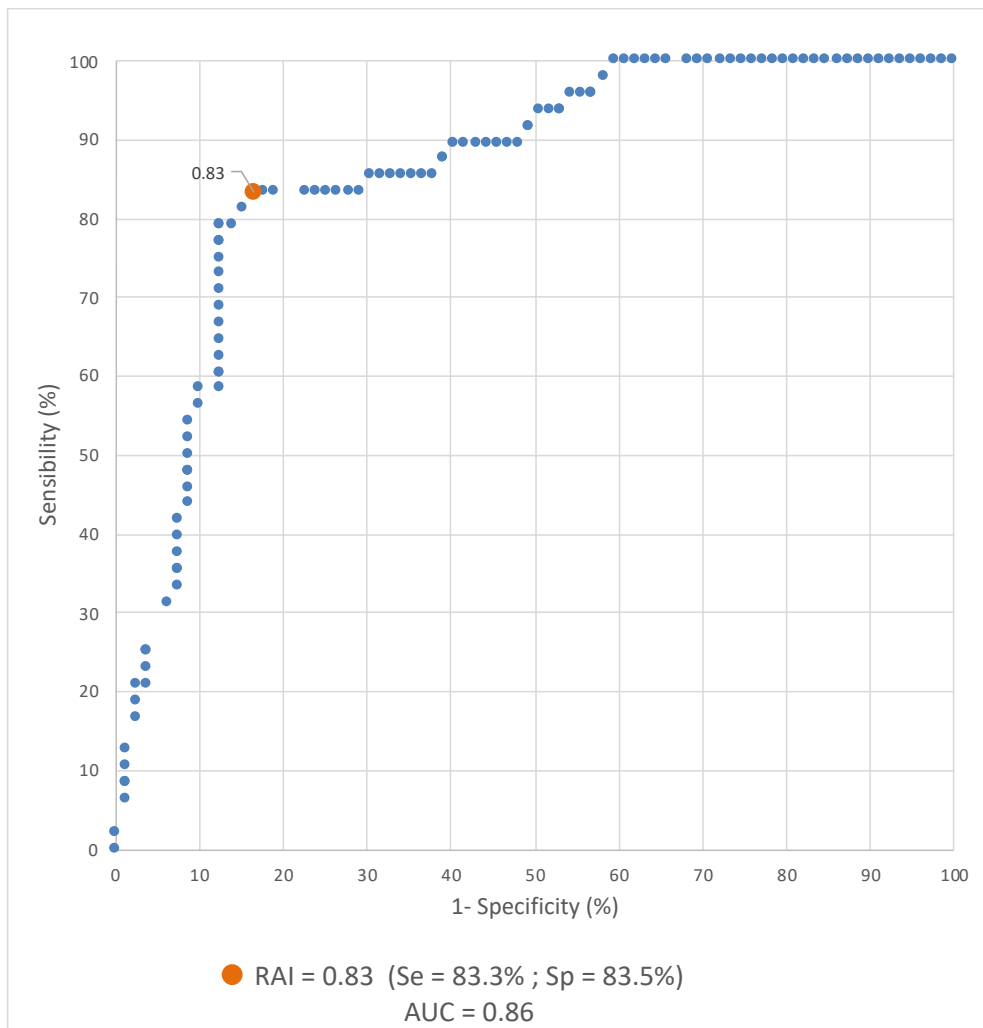
After analyzing the polysomnography data of patients and controls with Hynolab® software, we compared them (Table 1) and, by calculating the specificity and sensitivity of each, determined the best index (Figure 3). There were 70% of the NT1 children with RWA versus 17% of the controls.

**Table 1:** REM atonia index (RAI) comparison between patients with NT1 and controls

	Mean	Median	1 <sup>st</sup> IQ	3 <sup>rd</sup> IQ	Min	Max
NT1 patients	0,656±0,221	0,718	0,54	0,813	0,003	0,96
Controls	0,883±0,077	0,907	0,869	0,930	0,686	0,979

1<sup>st</sup> IQ: first interquartile; 3<sup>rd</sup> IQ: third interquartile; NT1: Narcolepsy type 1; REM: Rapid Eye Movement

**Figure 3 :** ROC curve of RAI of NT1 children and controls



REM: Rapid eye movement; RAI: REM sleep Index Atonia

### 2.4.3. Comparison between NT1 children with or without RWA

Table II shows the demographic characteristics for age, sex and Body Mass Index (BMI) in our cohort. No significant differences were observed.

**Table II:** Demographic characteristics in children with narcolepsy with or without RWA

	<b>Total (n)</b>	<b>Total (mean ± sd)</b>	<b>RWA (n)</b>	<b>RWA (mean ± sd)</b>	<b>No RWA (n)</b>	<b>No RWA (mean ± sd)</b>	<b>p- value</b>
Age (years)	79	11.9 ± 3.5	55	11.6 ± 3.4	24	12.6 ± 3.6	0.327
Sex, male (%)	43 (54)		29 (53)			14 (58)	0.806
BMI	74	23.7 ± 5.1	53	23.7 ± 5.1	21	23.0 ± 5.3	0.862

*BMI: Body Mass Index; REM: Rapid Eye Movement; RWA: REM without atonia*

Polysomnography (PSG) and MSLT characteristics are shown in Table III. For PSG, there was only a significant difference for the Wakefulness after sleep onset (WASO) who was longer in RWA children, even after age adjustment on the age ( $102.1 \pm 52.4$  vs  $76.4 \pm 40.5$  ;  $p = 0.05$ ). For MSLT, we highlighted a significant difference with a shorter Mean Sleep Latency ( $3.3 \pm 2.6$  vs  $4.8 \pm 3.8$  ;  $p = 0.047$ ). The Second and Third Sleep latency were also significant ( $p = 0.009$  and  $p = 0.015$ ).

**Table III: Polysomnographic characteristics in children with narcolepsy with or without RWA**

	<b>Whole sample (n)</b>	<b>Whole sample (mean ± sd)</b>	<b>RWA (n)</b>	<b>RWA (mean ± sd)</b>	<b>no RWA (n)</b>	<b>no RWA (mean ± sd)</b>	<b>p-value</b>	<b>Adjusted p-value</b>
<b>PSG</b>								
TST (min)	78	486.9 ± 70.7	55	492.6 ± 68.1	23	473.3 ± 76.3	0.3718	0.247
WASO (min)	78	94.5 ± 50.4	55	102.1 ± 52.4	23	76.4 ± 40.5	<b>0.0230</b>	<b>0.050</b>
Sleep Efficiency (%)	65	81.9 ± 10.1	45	82.3 ± 9.6	20	80.9 ± 11.3	0.7011	0.517
Sleep Latency (min)	76	6.4 ± 10.5	55	6.3 ± 11.2	21	6.5 ± 8.8	0.9767	0.692
REM Sleep latency (min)	77	32.1 ± 54.8	55	32.0 ± 55.9	22	32.3 ± 53.2	0.3809	0.980
N1 (%)	78	16.4 ± 7.9	55	17.2 ± 7.3	23	14.7 ± 9.1	0.1002	0.199
N2 (%)	78	40.8 ± 10.5	55	39.7 ± 8.7	23	43.4 ± 13.6	0.0689	0.210
N3 (%)	78	18.8 ± 6.7	55	19.0 ± 6.0	23	18.5 ± 8.4	1.0000	0.723
REM Sleep (%)	78	22.6 ± 6.9	55	23.2 ± 6.8	23	21.1 ± 7.1	0.2878	0.266
PLMS Index	76	9.7 ± 14.0	53	11.0 ± 15.9	23	6.6 ± 7.8	0.2690	0.181
Microarousal Index	76	16.4 ± 11.3	55	17.0 ± 11.8	21	15.0 ± 10.0	0.5381	0.367
Apnea-Hypopnea Index	78	1.9 ± 2.3	55	1.8 ± 2.3	23	1.9 ± 2.5	0.9083	0.904
Central AHI	38	0.3 ± 0.4	22	0.3 ± 0.5	16	0.3 ± 0.4	0.4809	0.759
Obstructive AHI	77	1.4 ± 1.6	54	1.6 ± 1.8	23	1.1 ± 1.1	0.2417	0.185
Average O2 Saturation (%)	77	96.5 ± 1.5	55	96.6 ± 1.7	22	96.3 ± 1.2	0.1584	0.238
<b>MSLT (min)</b>								
1st Sleep Latency	69	3.2 ± 3.9	49	2.8 ± 2.9	20	4.2 ± 5.8	0.7158	0.170
2nd Sleep Latency	68	3.8 ± 3.5	48	3.1 ± 2.5	20	5.5 ± 4.9	<b>0.0456</b>	<b>0,009</b>
3e Sleep Latency	69	3.9 ± 3.8	49	3.2 ± 3.2	20	5.5 ± 4.7	<b>0.0464</b>	<b>0,015</b>
4e Sleep Latency	66	4.8 ± 4.7	47	4.2 ± 4.6	19	6.3 ± 4.9	<b>0.0442</b>	<b>0,132</b>
Mean Sleep Latency	75	3.8 ± 3.0	52	3.3 ± 2.6	23	4.8 ± 3.8	0.1180	<b>0,047</b>
1st REM Latency	62	2.4 ± 2.7	43	2.1 ± 2.6	19	3.0 ± 2.8	0.1674	0.278
2nd REM Latency	59	2.9 ± 4.1	40	2.4 ± 3.4	19	3.9 ± 5.2	0.2395	0.175
3e REM Latency	50	2.8 ± 4.2	36	2.2 ± 2.4	14	4.5 ± 6.9	0.7439	0.098
4e REM Latency	53	3.9 ± 5.6	36	4.2 ± 5.9	17	3.3 ± 4.9	0.6523	0.657

AHI: Apnea-Hypopnea Index; MSLT: Multiple Sleep Latency Test; N1: Non REM stage 1; N2: Non REM stage 2; N3: Non REM stage 3; PLMS: Periodic Limb Movement during Sleep; PSG: Polysomnography; REM: Rapid Eye Movement; RWA: REM without atonia; TST: Total Sleep Time; WASO: Wakefulness After Sleep Onset

About clinical characteristics shown in Table IVa and IVb, we observed an increased frequency of fatigue in NT1-RWA children (98;2 vs 82.6 % ;  $p = 0.041$ ) and the fatigue was more severe ( $p = 0.05$ ), with more pronounced drowsiness ( $p = 0.03$ ) and more frequent sleeps attacks ( $3.2 \pm 1.9$  vs  $2.3 \pm 1.8$  ;  $p = 0.03$ ). There were no significant differences in the two severity scales of narcolepsy, although there was a trend for a higher score in the Narcolepsy Severity Scale in NT1-RWA compared to NT1-noRWA, as shown in Figure 3. There were also no differences for cataplexy, in term of frequency and localization, hallucinations, sleep paralysis and other parasomnias.

Table IV illustrates neuropsychological features. We found that RWA children had a lower impulsivity, as measured by the Conners scale sub-score. There was no significant difference for the other behavioral parameters or for the measures of intelligence assessed by WISC IV IQT.

After adjusting for age, we have found no significant difference for the biological parameters (Table V).

In Figure 3 are shown between-group differences in term of effect sizes for the principal characteristics of our patients, confirming the difference for the Sleep Latency in MSLT.

**Table IVa:** Clinical and neuropsychological characteristics in children with narcolepsy with or without RWA

<b>Variable</b>	<b>Whole sample n (%)</b>	<b>RWA n (%)</b>	<b>No RWA n (%)</b>	<b>p-value</b>	<b>Adjusted p-value</b>
<i>Fatigue</i>	72 (93.6)	53 (98.2)	19 (82.6)	<b>0.026</b>	<b>0,041</b>
<i>Severity of Fatigue</i>				<b>0.018</b>	<b>0,05</b>
- <i>Slight</i>	8 (12.1)	6 (12.0)	2 (12.5)		
- <i>Mild</i>	27 (40.9)	16 (32)	11 (68.8)		
- <i>Severe</i>	31 (47.0)	28 (56)	3 (18.8)		
<i>Severity of Drowsiness</i>				0.07	<b>0.03</b>
- <i>None</i>	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (6.7)		
- <i>Slight</i>	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (6.7)		
- <i>Mild</i>	13 (34.2)	6 (26.1)	7 (46.7)		
- <i>Severe</i>	23 (60.5)	17 (73.9)	6 (40)		
<i>Naps</i>	65 (84.4)	46 (83.6)	19 (86.4)	1.000	0.722
<i>Insomnia</i>	24 (40.68)	15 (37.5)	9 (47.4)	0.574	0.302
<i>Severity of Insomnia</i>				1.000	0.877
- <i>None</i>	35 (71.4)	25 (71.4)	10 (71.4)		
- <i>Slight</i>	6 (12.2)	4 (11.4)	2 (14.3)		
- <i>Mild</i>	4 (8.2)	3 (8.6)	1 (7.1)		
- <i>Severe</i>	4 (8.2)	3 (8.6)	1 (8.7)		
<i>Overall Impression of symptoms severity</i>				0.090	0.611
- <i>None</i>	20 (69.0)	14 (73.68)	6 (60)		
- <i>Slight</i>	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (20)		
- <i>Mild</i>	1 (3.5)	0 (0.0)	1 (10)		
- <i>Severe</i>	6 (20.7)	5 (26.3)	1 (10)		
<i>Cataplexy</i>					

- Face/Neck	55 (74.3)	39 (76.5)	16 (69.6)	0.572	0.372
- Knee	45 (66.2)	34 (70.8)	11 (55.0)	0.264	0.132
- Face/Neck and Knee	11 (15.9)	9 (19.1)	2 (9.1)	0.482	0.366
Sleep inertia	12 (25.0)	9 (32.1)	3 (15.0)	0.311	0.441
Hallucinations	35 (44.3)	25 (45.5)	10 (41.7)	0.809	0.748
Sleep Paralysis	22 (28.6)	14 (25.9)	8 (34.8)	0.582	0.804
Nightmares	29 (52.7)	17 (47.2)	12 (63.2)	0.395	0.173
Dreams recall	42 (67.7)	27 (67.5)	15 (68.2)	1.000	0.888
Restless Sleep	40 (54.8)	31 (60.8)	9 (40.9)	0.133	0.190
Snoring	35 (44.3)	28 (50.9)	7 (29.2)	0.089	0.102
Bruxism	17 (25.0)	13 (28.3)	4 (18.2)	0.551	0.416
Parasomnia	37 (52.11)	27 (56.25)	10 (43.48)	0.447	0.559
Somnambulism	11 (15.9)	8 (17.0)	3 (13.6)	1.000	0.824
Sleep talking	52 (73.24)	34 (72.34)	18 (75)	1.000	0.678
Night terror	3 (5.6)	1 (3.0)	2 (9.5)	0.553	0.255
Confusional Arousals	5 (9.6)	1 (3.3)	4 (18.2)	0.149	0.086
Attention Deficit Disorder	37 (50.7)	26 (51.0)	11 (50.0)	1.000	0.923
Memory problems	20 (29.0)	14 (29.2)	6 (28.6)	1.000	0.952
Hyperactivity	16 (22.2)	10 (19.2)	6 (30.0)	0.354	0.265

REM: Rapid Eye Movement; RWA: REM without atonia



**Table IVb:** Clinical and neuropsychological characteristics in children with narcolepsy with or without RWA

	<b>Whole sample</b> (n)	<b>Whole sample</b> (mean ± sd)	<b>RWA</b> (n)	<b>RWA</b> (mean ± sd)	<b>no RWA</b> (n)	<b>no RWA</b> (mean ± sd)	<b>p-value</b>	<b>Adjusted p-value</b>
<i>Global severity of Narcolepsy</i>								
- Narcolepsy Severity Scale	48	21.6 ± 10.4	36	23.1 ± 11.0	12	17.3 ± 7.3	0.0756	0.090
- Ullanlinna Narcolepsy Scale	46	15.8 ± 7.4	34	15.9 ± 7.5	12	15.3 ± 7.2	0.7350	0.687
Sleepiness (AESS)	73	17.3 ± 3.8	51	17.6 ± 3.7	22	16.6 ± 3.9	0.3869	0.260
Chronotype (MEQ)	47	45.9 ± 20.3	33	48.9 ± 17.5	14	38.8 ± 25.0	0.3282	0.129
Depression (CDI)	63	11.9±7.9	42	11.3±8.0	21	13.1±7.7	0.21	0.477
Anxiety (STAI)	41	66.6 ± 21.7	26	65.3 ± 20.8	15	68.9 ± 23.7	0.3709	0.775
Sleep Attack (number)	62	2.9 ± 1.9	41	3.2 ± 1.9	21	2.3 ± 1.8	<b>0.0327</b>	<b>0,031</b>
Week average sleep time (min)	75	562.0 ± 92.9	53	558.6 ± 97.9	22	570.2 ± 81.2	0.5627	0.220
Week-end average sleep time (min)	69	623.7 ± 122.7	47	617.6 ± 133.2	22	636.8 ± 98.4	0.1501	0.368
Duration of Week naps (mean)	65	45.3 ± 40.2	48	47.1 ± 42.2	17	40.3 ± 34.8	0.6952	0.498
Duration of Week-end Naps (mean)	54	71.9 ± 73.7	38	77.0 ± 81.0	16	59.7 ± 53.0	0.7882	0,447
<i>CONNERS Rating Scale score</i>								
- Behavioral	60	10.6 ± 6.5	39	10.8 ± 6.8	21	10.1 ± 5.9	0.8158	0.863
- Learning	55	3.8 ± 3.0	35	3.6 ± 3.2	20	4.2 ± 2.8	0.2784	0.502
- Somatization	55	3.8 ± 3.0	35	3.4 ± 2.7	20	4.5 ± 3.3	0.2593	0.232
- Impulsivity/Hyperactivity	55	1.9 ± 2.0	35	1.8 ± 1.8	20	2.1 ± 2.3	0.8787	0.648
- Anxiety	55	2.8 ± 2.4	35	2.3 ± 2.3	20	3.8 ± 2.4	<b>0.0257</b>	<b>0.018</b>
- Hyperactivity Index	55	2.7 ± 2.2	35	3.0 ± 2.4	20	2.1 ± 1.7	0.2325	0.206
WISC IV IQT	55	6.7 ± 4.8	35	6.2 ± 4.6	20	7.6 ± 5.2	0.3089	0.224
WISC IV IQT	26	111.4 ± 18.1	18	113.2 ± 17.6	8	107.4 ± 19.9	0.6768	0,435

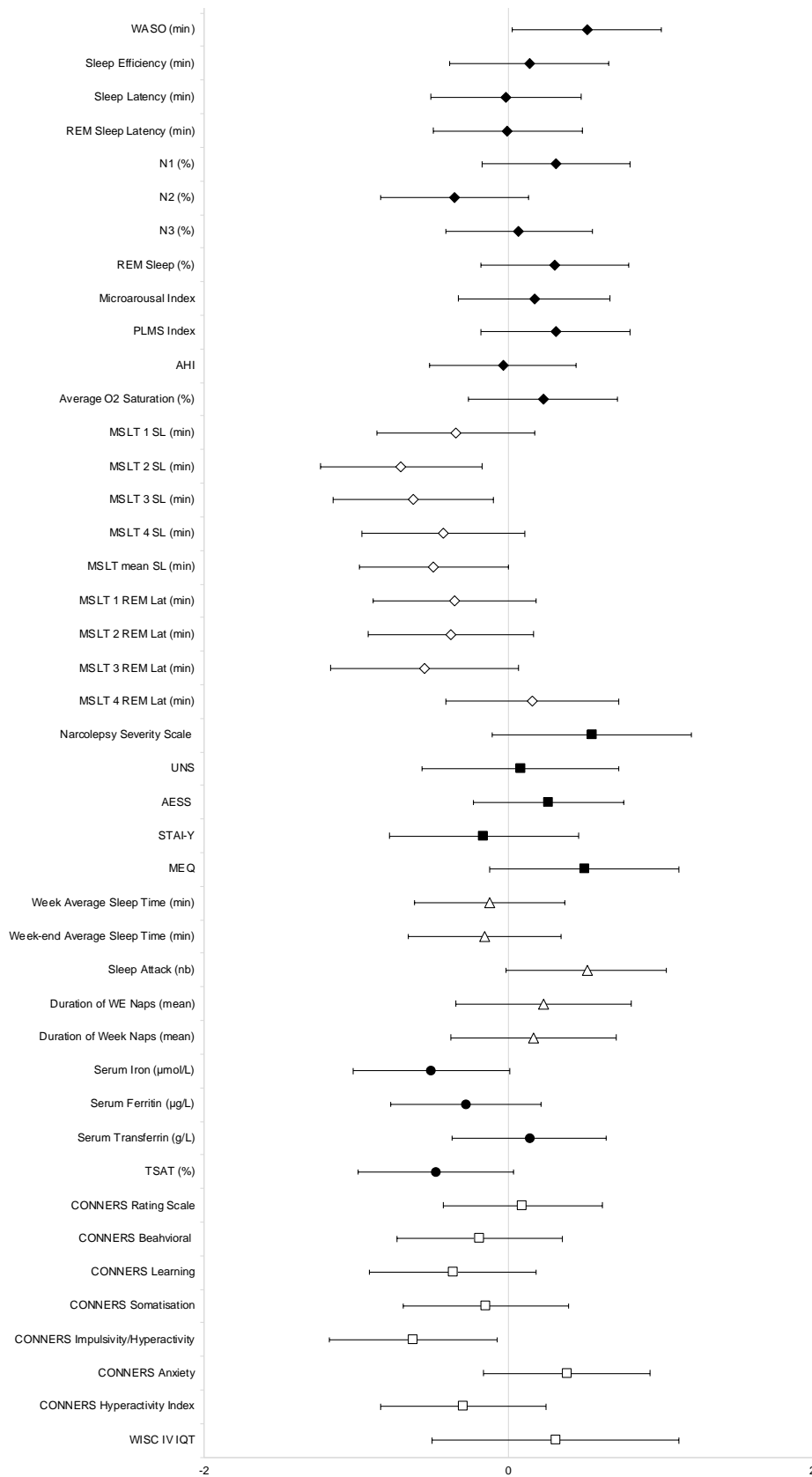
AESS: Adapted Epworth Sleepiness Scale; CDI: Child Depression Inventory; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; REM: Rapid Eye Movement; RWA: REM without atonia; STAI State-Trait Anxiety Inventory; WISC IV IQT: Wechsler Intelligence Scale for Children, 4e edition, Intellectual Quotient Total

**Table V:** Biological characteristics in children with narcolepsy with or without RWA

	<b>Whole sample (n)</b>	<b>Whole sample (mean ± sd)</b>	<b>RWA (n)</b>	<b>RWA (mean ± sd)</b>	<b>no RWA (n)</b>	<b>no RWA (mean ± sd)</b>	<b>p-value</b>	<b>Adjusted p-value</b>
<b>Iron status</b>								
Serum Iron (μmol/L)	69	15.6 ± 5.5	48	14.8 ± 5.6	21	17.5 ± 4.6	<b>0.0357</b>	0,085
Serum ferritin (μg/L)	74	33.2 ± 26.2	52	31.0 ± 26.7	22	38.4 ± 24.9	0.0650	0.337
Serum transferrin (g/L)	69	2.8 ± 0.4	48	2.8 ± 0.4	21	2.8 ± 0.4	0.7443	0.612
TSAT (%)	69	22.8 (8.9)	48	21.5 (9.2)	21	25.8 (7.5)	<b>0.0355</b>	0,105
<b>Serum cortisol (nmol/h)</b>								
12 am to 4 pm	61	4.4 ± 3.4	43	4.4 ± 3.6	18	4.5 ± 2.9	0.5798	0.566
4 pm to 8 pm	61	2.0 ± 1.9	43	1.8 ± 2.0	18	2.6 ± 1.7	<b>0.0267</b>	0.132
8 pm to 12 pm	52	0.8 ± 1.1	37	0.6 ± 0.9	15	1.2 ± 1.6	0.3055	0.250
12 pm to 4 am	47	1.0 ± 1.2	35	0.9 ± 1.1	12	1.2 ± 1.5	0.3098	0.509
4 am to 8 am	47	6.0 ± 3.9	35	5.6 ± 3.6	12	7.0 ± 4.6	0.4716	0.765
8 am to 12 am	61	7.1 ± 6.5	44	6.1 ± 4.1	17	9.8 ± 10.3	0.6067	0.145
<b>Serum melatonin (ng/h)</b>								
12 am to 4 pm	62	388.4 ± 646.0	43	425.3 ± 763.4	19	305.0 ± 209.4	0.4452	0.320
4 pm to 8 pm	62	246.2 ± 279.1	43	250.1 ± 326.6	19	237.2 ± 122.5	0.1072	0.753
8 pm to 12 pm	52	593.0 ± 564.3	37	581.7 ± 591.4	15	621.0 ± 509.6	0.6937	0.566
12 pm to 4 am	47	1737.3 ± 1257.1	35	1830.1 ± 1361.7	12	1466.6 ± 877.1	0.4350	0.524
4 am to 8 am	47	1754.8 ± 1138.9	35	1818.0 ± 1229.6	12	1570.5 ± 837.4	0.6430	0.421
8 am to 12 am	62	585.8 ± 634.5	44	598.7 ± 696.8	18	554.5 ± 464.0	0.8524	0.698

REM : Rapid Eye Movement; RWA: REM without atonia; TSAT: Transferrin Saturation

**Figure 4: Effect size of Overall characteristics in children with NT1 with or without Atonia**



*AHI: Apnea-Hypopnea Index; AESS: Adapted Epworth Sleepiness Scale; CDI: Child Depression Inventory; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; MSLT: Multiple Sleep Latency Test; NT1: Narcolepsy type 1; PLMS: Periodic Limb Movement during Sleep; PSG: Polysomnography; REM: Rapid Eye Movement; STAI State-Trait Anxiety Inventory; TST: Total Sleep Time; WASO: Wakefulness After Sleep Onset; WISC IV IQT: Wechsler Intelligence Scale for Children, 4e edition, Intellectual Quotient Total*

## 2.5. Discussion

In this retrospective study, we used an automatic method to determine a RAI pathology threshold  $< 0.83$ , enabling us to classify NT1 children into 2 groups (RWA and no RWA) and thus shown the existence of a more severe phenotype in NT1 RWA children. To the best of our knowledge, this is the first study assessing RWA together with a wide range of clinical, PSG and metabolic features in a large cohort of children NT1.

Because of the retrospective character of this study, we can only analyze RWA and not the clinical history of dream enactment, needed to diagnose RBD (2). Asymptomatic RWA is more frequent and seems to be a prodromal phase of RBD in neurodegenerative process (64). In NT1, RBD is a common symptom with a prevalence between 60 to 71% by questionnaire and 2 to 50% by polysomnography (41–45). In children with NT1, RBD occurs between 18 and 44% by polysomnography depending on the studies (14,49,50). In our study, RWA was determined with a RAI  $< 0.83$  and occur in 70% of the NT1 patients which is high, confirming the fact that RWA is less specific than RBD due to the absence of associated clinicals features. This high rate and the difference with healthy children (17% of RWA in our study) correlated with previous study, suggesting that RWA was a biomarker of childhood narcolepsy (50).

We used an automatic technique to determine the RAI (36,37), using the Hypnolab<sup>®</sup> software that analyzes the chin derivation throughout REM sleep and provides the RAI. Automatic technique seems to be as efficient as the manual one, as well as being much faster and reproducible (38). After matching children by sex and age, RAI analysis of NT1 children

and healthy controls showed that 0.8 had the best sensitivity and specificity as a diagnostic threshold for RWA in children, which had already been described in adults (36,58,65–67). This value seems to be similar in children, although an age-dependent increase was described, especially in the age range between 3 and 10 years (36). Actually, in our study, we didn't see such an important difference, and RAI in controls was quite stable against 6 and 15 years (Figure 2). However, we have adjusted the p-value for age to avoid possible confounding bias.

RAI of NT1 children and controls ( $0.7 \pm 0.2$  vs  $0.9 \pm 0.1$  ;  $p < 0.001$ ) were similar as *Antelmi et al.* (52). As well, the RAI of NT1 children with RWA was similar as the RAI of NT1 children with complex behavior during REM sleep of their study. In our study, NT1 children with RWA showed more severe fatigue ( $p=0.05$ ) and somnolence ( $p=0.03$ ) with more sleep attacks ( $p=0.03$ ), as observed in *Antelmi's* study. However, we did not observe any difference in cataplexy.

Furthermore, since our analysis of atonia was purely quantitative, we were unable to describe the complex nature of REM sleep behaviors as they did. However, our study allowed to identify a marker of disease severity, since a shorter sleep latency at MSLT was found in NT1 with RWA, which is a strong argument in favor of a more severe disease phenotype. Furthermore, increased sleep fragmentation with increased WASO was also found in NT1 with RWA, reflecting disrupted sleep in these patients, although no difference was observed in total sleep time.

Regarding neuropsychological aspects, we surprisingly found a lower score in impulsivity at the Conner's subscale, which is discordant with results of other studies in both children (51) and adults (68–70). However, this result is isolated and only found on the crude version of the Conners, the Conners t-score being non-significant.

Metabolic dysregulation is known in NT1 associated with hypocretin deficiency (21–25). However, we did not find difference in biological and in particularly metabolic characteristics between NT1 with and without RWA. Although some values were initially different (iron balance and cortisol levels), these results were no longer significant after controlling for age, probably due to the variation in these parameters from childhood to adolescence.

Finally, we found contradictory results in the literature between hypocretin levels and loss of REM sleep atonia in adults with other diseases, as Parkinson's disease or isolated RBD (31–33). Unfortunately, we did not have access to the exact hypocretin levels of the children (which were collapsed for all), so no analysis could be managed. Further studies analyzing hypocretin levels and atonia in REM sleep would be interesting, in order to better understand the still obscure pathophysiological mechanism of RBD in narcolepsy.

## 2.6. Conclusion

In this retrospective study, which included a large number of NT1 children, results support the notion of a more severe phenotype in children with type 1 narcolepsy and RWA compared to those without RWA.

According to previous findings, we determine a pathological cut-off of less than 0.83 of the RAI to consider RWA in children with NT1.

After adjusting for age, NTA patients with RWA showed a shorter mean sleep latency on the MSLT, as well as greater fatigue and sleepiness. We found no significant difference in the existence of high potential, the presence and frequency of hallucinations or cataplexy.

Further studies are needed to better characterize this phenotype, in order to envisage better, more targeted and more effective management of the disorder in these patients.

### 3. Conclusion

Dans cette étude rétrospective, incluant un nombre important de patients, les résultats tendent à confirmer l'existence d'un phénotype plus sévère chez les enfants atteints de narcolepsie de type 1 et présentant une baisse d'atonie en sommeil paradoxal.

Conformément aux données préexistantes, nous avons pu déterminer un seuil pathologique inférieur à 0.83 chez nos patients en comparant leur index d'atonie en sommeil paradoxal à ceux de volontaires sains.

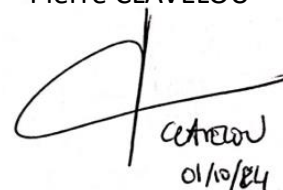
Les patients narcoleptiques présentant une perte de l'atonie physiologique en sommeil paradoxal étaient plus jeunes, et après ajustement sur l'âge, présentaient une latence d'endormissement moyenne plus rapide lors des Tests Itératifs des Latence d'Endormissement ainsi qu'une fatigue et une somnolence plus importantes. Ces patients semblaient être cependant moins hyperactifs/impulsifs, selon la sous-partie du questionnaire CONNERS 4.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant l'existence d'un haut potentiel, la présence et fréquences d'hallucinations ou de cataplexies même s'il semble exister des tendances.

Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de mieux caractériser ce phénotype, pour entrevoir une meilleure prise en charge, plus ciblée et efficace de ces patients, voire de mettre en place des traitements spécifiques.

Le Doyen de l'UFR de médecine et Président du Jury,

Pierre CLAVELOU



01/10/24

#### 4. Références bibliographiques

1. [En ligne]. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte | [www.cen-neurologie.fr](http://www.cen-neurologie.fr)  
[cité le 31 août 2024]. Disponible: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/troubles-du-sommeil-lenfant-ladulte>
2. American Academy of Sleep Medicine, directeur. International classification of sleep disorders. 3. ed. Darien, Ill: American Acad. of Sleep Medicine; 2014.
3. Barateau L, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Narcolepsy. *J Sleep Res.* 2022;31(4):e13631. DOI: 10.1111/jsr.13631
4. HONDA Y. Census of narcolepsy, cataplexy and sleep life among teenagers in Fujisawa city. *Sleep Res.* 1979;8:191.
5. al Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, Awada A, Dawodu A, al-Freihi H, et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology.* 1993;12(3):164-78. DOI: 10.1159/000110316
6. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *The Lancet Neurology.* 2014;13(6):600-13. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70075-4
7. Latorre D, Sallusto F, Bassetti CLA, Kallweit U. Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. *Semin Immunopathol.* 2022;44(5):611-23. DOI: 10.1007/s00281-022-00933-9
8. Mw M, Ma CB, Ch S. State dissociation, human behavior, and consciousness. *Current topics in medicinal chemistry. Curr Top Med Chem;* 2011;11(19). DOI: 10.2174/156802611797470277
9. Sodré ME, Wießner I, Irfan M, Schenck CH, Mota-Rolim SA. Awake or Sleeping? Maybe Both... A Review of Sleep-Related Dissociative States. *J Clin Med.* 2023;12(12):3876.



DOI: 10.3390/jcm12123876

10. Luo G, Ambati A, Lin L, Bonvalet M, Partinen M, Ji X, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(52):E12323-32. DOI: 10.1073/pnas.1818150116
11. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Does autoreactivity have a role in narcolepsy? *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1072-3. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70168-1
12. Bassetti CLA, 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. DOI: 10.1038/s41582-019-0226-9
13. Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N. Epidemiology and Pathophysiology of Childhood Narcolepsy. *Paediatr Respir Rev*. 2018;25:14-8. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.12.005
14. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Plazzi G. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;38:70-85. DOI: 10.1016/j.smr.2017.04.003
15. Naumann A, Daum I. Narcolepsy: pathophysiology and neuropsychological changes. *Behav Neurol*. 2003;14(3-4):89-98. DOI: 10.1155/2003/323060
16. Barateau L, Pizza F, Chenini S, Peter-Derex L, Dauvilliers Y. Narcolepsies, update in 2023. *Revue Neurologique*. 2023;179(7):727-40. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.08.001
17. Taddei RN, Werth E, Poryazova R, Baumann CR, Valko PO. Diagnostic delay in narcolepsy type 1: combining the patients' and the doctors' perspectives. *J Sleep Res*. 2016;25(6):709-15. DOI: 10.1111/jsr.12420
18. Blackwell JE, Alammam HA, Weighall AR, Kellar I, Nash HM. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep*

Medicine Reviews. 2017;34:82-93. DOI: 10.1016/j.smr.2016.07.003

19. 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(8):1285-95. DOI: 10.5665/sleep.4910

20. Dorris L, Zuberi SM, Scott N, Moffat C, McArthur I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Developmental Neurorehabilitation*. Taylor & Francis; 2008;11(3):187-94. DOI: 10.1080/17518420802011493

21. Ponziani V, Gennari M, Pizza F, Balsamo A, Bernardi F, Plazzi G. Growing Up with Type 1 Narcolepsy: Its Anthropometric and Endocrine Features. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. American Academy of Sleep Medicine 12(12):1649-57. DOI: 10.5664/jcsm.6352

22. Arvis L, Doye E, Perge K, Zhang M, Thieux M, Guyon A, et al. Obesity in children with narcolepsy: metabolic and endocrine comorbidities. *Sleep*. 2023;46(5):zsac281. DOI: 10.1093/sleep/zsac281

23. [En ligne]. High Prevalence of Precocious Puberty and Obesity in Childhood Narcolepsy with Cataplexy | SLEEP | Oxford Academic [cité le 23 sept 2024]. Disponible: <https://academic.oup.com/sleep/article/36/2/175/2596010>

24. Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Medicine*. 2004;5(2):147-50. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.10.006

25. Zhang M, Thieux M, Arvis L, Lin J-S, Guyon A, Plancoulaine S, et al. Metabolic disturbances in children with narcolepsy: a retrospective study. *Sleep*. 2023;46(7):zsad076. DOI: 10.1093/sleep/zsad076

26. Pizza F, Barateau L, Jausse I, Vandi S, Antelmi E, Mignot E, et al. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. *Neurology*. Wolters Kluwer; 2019;93(11):e1034-44. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008094

27. Luppi P-H, Fort P. Neuroanatomical and Neurochemical Bases of Vigilance States. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;253:35-58. DOI: 10.1007/164\_2017\_84
28. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi P-H, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):19. DOI: 10.1038/s41572-018-0016-5
29. Luppi P-H, Clément O, Sapin E, Gervasoni D, Peyron C, Léger L, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Medicine Reviews*. 2011;15(3):153-63. DOI: 10.1016/j.smr.2010.08.002
30. Brooks PL, Peever JH. Impaired GABA and Glycine Transmission Triggers Cardinal Features of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Mice. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2011;31(19):7111-21. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0347-11.2011
31. Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, Lefaucheur JP, Créange A, Remy P, et al. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology*. Wolters Kluwer; 2003;61(4):540-3. DOI: 10.1212/01.WNL.0000078194.53210.48
32. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 6):1577-85. DOI: 10.1093/brain/awm090
33. Anderson KN, Vincent A, Smith IE, Shneerson JM. Cerebrospinal fluid hypocretin levels are normal in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *European Journal of Neurology*. 2010;17(8):1105-7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02954.x
34. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012;35(6):835-47. DOI: 10.5665/sleep.1886
35. Lapierre O, Montplaisir J. [Parasomnia]. *Encephale*. 1992;18(4):353-60.

36. Ferri R, Bruni O, Fulda S, Zucconi M, Plazzi G. A quantitative analysis of the submentalis muscle electromyographic amplitude during rapid eye movement sleep across the lifespan. *Journal of Sleep Research*. 2012;21(3):257-63. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2011.00958.x
37. Ferri R, Franceschini C, Zucconi M, Vandi S, Poli F, Bruni O, et al. Searching for a marker of REM sleep behavior disorder: submentalis muscle EMG amplitude analysis during sleep in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep*. 2008;31(10):1409-17.
38. Puligheddu M, Figorilli M, Congiu P, Lecca R, Casaglia E, Tamburrino L, et al. Quantification of REM sleep without atonia: A review of study methods and meta-analysis of their performance for the diagnosis of RBD. *Sleep Medicine Reviews*. 2023;68:101745. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101745
39. Richard B, Albertario C, Harding S, Plante D, Quan S, Troester M, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL. 2012;
40. Cesari M, Heidebreder A, St Louis EK, Sixel-Döring F, Bliwise DL, Baldelli L, et al. Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*. 2022;45(3):zsab257. DOI: 10.1093/sleep/zsab257
41. Antelmi E, Pizza F, Franceschini C, Ferri R, Plazzi G. REM sleep behavior disorder in narcolepsy: A secondary form or an intrinsic feature? *Sleep Medicine Reviews*. 2020;50:101254. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101254
42. Mayer G, Meier-Ewert K. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?). *Journal of Sleep Research*. 1993;2(3):143-8. DOI: 10.1111/j.1365-2869.1993.tb00078.x

43. Mattarozzi K, Bellucci C, Campi C, Cipolli C, Ferri R, Franceschini C, et al. Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Medicine*. 2008;9(4):425-33. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.05.006
44. Knudsen S, Gammeltoft S, Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency. *Brain*. 2010;133(Pt 2):568-79. DOI: 10.1093/brain/awp320
45. Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 1992;32(1):3-10. DOI: 10.1002/ana.410320103
46. Franceschini C, Ferri R, Pizza F, Ricotta L, Vandi S, Detto S, et al. Motor events during REM sleep in patients with narcolepsy–cataplexy: A video-polysomnographic pilot study. *Sleep Medicine*. 2011;12:S59-63. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.10.013
47. Cipolli C, Franceschini C, Mattarozzi K, Mazzetti M, Plazzi G. Overnight distribution and motor characteristics of REM sleep behaviour disorder episodes in patients with narcolepsy–cataplexy. *Sleep Medicine*. 2011;12(7):635-40. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.12.016
48. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):385-401. DOI: 10.1016/j.smr.2008.11.003
49. 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*. 2011;15(4):320-5. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.01.008
50. Bin-Hasan S, Videnovic A, Maski K. Nocturnal REM Sleep Without Atonia Is a Diagnostic Biomarker of Pediatric Narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.

2018;14(02):245-52. DOI: 10.5664/jcsm.6944

51. Shukla G, Gupta A, Chakravarty K, Joseph AA, Ravindranath A, Mehta M, et al. Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behavior Disorder and REM Sleep with Atonia in the Young. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(1):100-8. DOI: 10.1017/cjn.2019.302

52. Antelmi E, Pizza F, Vandi S, Neccia G, Ferri R, Bruni O, et al. The spectrum of REM sleep-related episodes in children with type 1 narcolepsy. *Brain.* 2017;140(6):1669-79. DOI: 10.1093/brain/awx096

53. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The Role of Hypocretins (Orexins) in Sleep Regulation and Narcolepsy. *Annual Review of Neuroscience. Annual Reviews;* 2002;25(Volume 25, 2002):283-313. DOI: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142826

54. 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(9):967-72. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.01.010

55. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Smirne S, Castronovo V. How age influences the expression of narcolepsy. *Journal of Psychosomatic Research.* 2005;59(6):399-405. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2005.06.065

56. Peterson PC, Husain AM. Pediatric narcolepsy. *Brain and Development. Elsevier;* 2008;30(10):609-23. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.02.004

57. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2007;

58. Ferri R, Gagnon J-F, Postuma RB, Rundo F, Montplaisir JY. Comparison between an automatic and a visual scoring method of the chin muscle tone during rapid eye movement sleep. *Sleep Medicine.* 2014;15(6):661-5. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.12.022

59. Dauvilliers Y, Barateau L, Lopez R, Rattu AL, Chenini S, Beziat S, et al. Narcolepsy Severity Scale: a reliable tool assessing symptom severity and consequences. *Sleep*. 2020;43(6):zsaa009. DOI: 10.1093/sleep/zsaa009
60. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res*. 1994;3(1):52-9. DOI: 10.1111/j.1365-2869.1994.tb00104.x
61. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21(4):995-8.
62. Oei TPS, Evans L, Crook GM. Utility and validity of the STAI with anxiety disorder patients. *British Journal of Clinical Psychology*. 1990;29(4):429-32. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1990.tb00906.x
63. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):257-68. DOI: 10.1023/a:1022602400621
64. Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*. 2013;36(8):1147-52. DOI: 10.5665/sleep.2874
65. Ferri R, Rundo F, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Oldani A, et al. Improved computation of the atonia index in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2010;11(9):947-9. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.06.003
66. Ferri R, Fulda S, Cosentino FII, Pizza F, Plazzi G. A preliminary quantitative analysis of REM sleep chin EMG in Parkinson's disease with or without REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2012;13(6):707-13. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.01.003
67. Ferri R, Zucconi M, Marelli S, Plazzi G, Schenck CH, Ferini-Strambi L. Effects of long-

term use of clonazepam on nonrapid eye movement sleep patterns in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2013;14(5):399-406. DOI:

10.1016/j.sleep.2013.01.007

68. Mombelli S, Ricordeau F, Gillard L, Lecca R, Vidal T, Pereira B, et al.

Psychobehavioural profile in narcolepsy type 1 with and without REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*. 2024;33(2):e13925. DOI: 10.1111/jsr.13925

69. Palaia V, Poli F, Pizza F, Antelmi E, Franceschini C, Moghadam KK, et al. Narcolepsy with cataplexy associated with nocturnal compulsive behaviors: a case-control study. *Sleep*. 2011;34(10):1365-71. DOI: 10.5665/SLEEP.1280

70. Dimitrova A, Fronczek R, Van der Ploeg J, Scammell T, Gautam S, Pascual-Leone A, et al. Reward-seeking behavior in human narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(3):293-300. DOI: 10.5664/JCSM.1076



## 5. Annexes

### Annexe I : Narcolepsy Severity Scale

#### Narcolepsy Severity Scale (NSS)

For your answer, please consider mainly the signs of your illness *during the last month*.

**Item NSS01: Did you experience an irresistible need to sleep during the day? If yes, how many episodes?**

- 005: >1 episode per day
- 004: >1 episode per week
- 003: > 1 episode per month
- 002: >1 episode per year
- 001: <1 episode a year
- 000: Never

**Item NSS02: Are you worried about falling asleep (without noticing it, suddenly,...) during the day?**

- 003: Very worried
- 002: Worried
- 001: Not very worried
- 000: Not worried at all

**Item NSS03: How important is the disruption of your work/activities caused by these daytime sleep attacks?**

- 003: Very important
- 002: Important
- 001: Moderately Important
- 000: Not important at all/I did not have daytime sleep attacks

**Item NSS04: How important is the disruption of your social and family life by these daytime sleep attacks?**

- 003: Very important
- 002: Important
- 001: Moderately important
- 000: Not important at all/I did not have daytime sleep attacks

**Item NSS05: How do you feel generally after one of such daytime sleep attacks?**

- 000: Very refreshed/no new sleep attack
- 001: Refreshed
- 002: Tired
- 003: Very tired

## Annexe II : Ullanlinna Narcolepsy Scale

### Ullanlinna Narcolepsy Scale

#### INSTRUCTIONS

- For each item, select one answer.
- Add up your points.
- A total score above 14 is suggestive of narcolepsy with cataplexy.

Note: This scale has not been validated in people who have narcolepsy without cataplexy.

1. When laughing, feeling glad or angry, or in an exciting situation, have the following symptoms suddenly occurred?

	Never	1–5 times during lifetime	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
Knees buckling	0	1	2	3	4
Mouth opening	0	1	2	3	4
Head nodding	0	1	2	3	4
Falling down	0	1	2	3	4

2. How fast do you fall asleep in the evening?

>40 minutes	31–40 minutes	21–30 minutes	10–20 minutes	<10 minutes
0	1	2	3	4

3. Do you take naps during the day?

No need	I want to but cannot sleep	2 days or less each week	3–5 days each week	6–7 days each week
0	1	2	3	4

4. Do you fall asleep unintentionally during the day?

	Never	1–5 times during lifetime	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
Reading	0	1	2	3	4
Travelling	0	1	2	3	4
Standing	0	1	2	3	4
Eating	0	1	2	3	4
Other unusual times	0	1	2	3	4

Source: Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1994; 3:52–59. Used with permission.

## Annexe III : Morningness-Eveningness Questionnaire

### MORNINGNESS-EVENINGNESS QUESTIONNAIRE (MEQ)

#### Instructions:

- Please read each question very carefully before answering.
- Please answer each question as honestly as possible.
- Answer ALL questions.
- Each question should be answered independently of others. Do NOT go back and check your answers.

1. What time would you get up if you were entirely free to plan your day?

5:00 – 6:30 AM	5
6:30 – 7:45 AM	4
7:45 – 9:45 AM	3
9:45 – 11:00 AM	2
11:00 AM – 12 NOON	1
12 NOON – 5:00 AM	0

2. What time would you go to bed if you were entirely free to plan your evening?

8:00 – 9:00 PM	5
9:00 – 10:15 PM	4
10:15 PM – 12:30 AM	3
12:30 – 1:45 AM	2
1:45 – 3:00 AM	1
3:00 AM – 8:00 PM	0

3. If there is a specific time at which you have to get up in the morning, to what extent do you depend on being woken up by an alarm clock?

Not at all dependent	4
Slightly dependent	3
Fairly dependent	2
Very dependent	1

4. How easy do you find it to get up in the morning (when you are not woken up unexpectedly)?

Not at all easy	1
Not very easy	2
Fairly easy	3
Very easy	4

## Annexe IV : Epworth Sleepiness Scale modified for children

### Epworth Sleepiness Scale—Children

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired? This refers to your usual way of life in recent times. Even if you have not done some of these things recently, think about how they would have affected you. Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation.

0=would never doze or sleep  
1=slight chance of dozing or sleeping  
2=moderate chance of dozing or sleeping  
3=high chance of dozing or sleeping.

Circle the most appropriate number for each situation:

1. Sitting and reading	0	1	2	3
2. Watching television	0	1	2	3
3. Sitting inactive in a public place (for example, a movie theater or classroom)	0	1	2	3
4. As a passenger in a car for an hour without a break	0	1	2	3
5. Lying down to rest in the afternoon when circumstances Permit	0	1	2	3
6. Sitting and talking to someone	0	1	2	3
7. Sitting quietly after lunch	0	1	2	3
8. Doing homework or taking a test	0	1	2	3

## Children's Depression Inventory (CDI)

**Child's Information:**

**Name:** \_\_\_\_\_

**Date of Birth:** \_\_\_\_\_

**Grade/Class:** \_\_\_\_\_

**Date of Assessment:** \_\_\_\_\_

**Assessor's Name:** \_\_\_\_\_

**Instructions:** Please read each statement carefully and mark the box next to the option that best describes how you have been feeling.

1.	<input type="checkbox"/> I am sad once in a while.
	<input type="checkbox"/> I am sad many times.
	<input type="checkbox"/> I am sad all the time.
2.	<input type="checkbox"/> I get along with people.
	<input type="checkbox"/> I get into fights many times.
	<input type="checkbox"/> I get into fights all the time.
3.	<input type="checkbox"/> I feel hopeful about the future.
	<input type="checkbox"/> I sometimes feel hopeful about the future.
	<input type="checkbox"/> I never feel hopeful about the future.
4.	<input type="checkbox"/> I enjoy playing with my friends.

## Annexe VI : State Trait Inventory

### State Trait Anxiety Inventory

Read each statement and select the appropriate response to indicate how you feel right now, that is, at this very moment. There are no right or wrong answers. Do not spend too much time on any one statement but give the answer which seems to describe your present feelings best.

	1	2	3	4		
	Not at all	A little	Somewhat	Very Much So		
1. I feel calm			1	2	3	4
2. I feel secure			1	2	3	4
3. I feel tense			1	2	3	4
4. I feel strained			1	2	3	4
5. I feel at ease			1	2	3	4
6. I feel upset			1	2	3	4
7. I am presently worrying over possible misfortunes			1	2	3	4
8. I feel satisfied			1	2	3	4
9. I feel frightened			1	2	3	4
10. I feel uncomfortable			1	2	3	4
11. I feel self confident			1	2	3	4
12. I feel nervous			1	2	3	4
13. I feel jittery			1	2	3	4
14. I feel indecisive			1	2	3	4
15. I am relaxed			1	2	3	4
16. I feel content			1	2	3	4
17. I am worried			1	2	3	4
18. I feel confused			1	2	3	4
19. I feel steady			1	2	3	4
20. I feel pleasant			1	2	3	4

## 6. Serment d'Hippocrate

### (Conseil national de l'ordre des médecins)

#### SERMEN D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## Étude de l'Atonie en Sommeil Paradoxal dans la Narcolepsie de Type I de l'enfant : relation avec les caractéristiques cliniques et polysomnographiques

### Résumé :

**CONTEXTE :** Les enfants narcoleptiques de type 1 (NT1) peuvent présenter un Trouble Comportemental en Sommeil Paradoxal (TCSP), caractérisé par la perte de l'atonie physiologique en Sommeil Paradoxal (REM sleep Without Atonia ou RWA) et des comportements élaborés mimant un rêve. Néanmoins, la fréquence de RWA est mal connue dans la NT1 chez l'enfant.

**OBJECTIFS :** Nous souhaitons 1) quantifier l'atonie musculaire en Sommeil Paradoxal chez une grande cohorte d'enfants diagnostiqués avec NT1 par rapport à des témoins sains, 2) comparer les caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et métaboliques des enfants NT1 avec et sans RWA.

**MÉTHODES :** Des enfants diagnostiqués avec un NT1, de manière consécutive et non traités ainsi que des témoins sains appariés par sexe et âge ont été inclus. Tous les sujets ont été soumis à une vidéo-polysomnographie et à un Test Itératif des Latences d'endormissement (TILE) et l'index d'Atonie en Sommeil Paradoxal a été calculé selon une méthode automatisée (REM Atonia index ou RAI). Le seuil de RAI à 0.83 a montré la meilleure sensibilité et spécificité pour distinguer les patients narcoleptiques des témoins, ce qui est également suggéré par la littérature. Les caractéristiques cliniques, polysomnographiques, neuropsychologiques et métaboliques des enfants NT1 avec RWA (RAI < 0.83) ont été comparées avec celle des enfants NT1 sans RWA (RAI  $\pm$  0.8).

**RÉSULTATS :** Nous avons inclus 79 enfants avec NT1 (43M ; 11.9  $\pm$  3.5 ans) et 48 témoins appariés en sexe et âge (32M ; 10.4  $\pm$  2.2 ans). 55/79 (70%) des enfants NT1 avaient un RWA. Après ajustement sur l'âge, les NT1 avec RWA présentaient une latence moyenne d'endormissement au TILE significativement plus courte (3.35 min  $\pm$  2.55 vs 4.83  $\pm$  3.80 ; p = 0.047), une durée des éveils nocturnes plus longues (102.1 min  $\pm$  2.45 vs 76.41  $\pm$  40.47 ; p = 0.050), une fatigue (p = 0.05) et une somnolence (p = 0.03) plus sévères, mais pas de différence dans la fréquence ou sévérité de la cataplexie, ni concernant les variables neuropsychologiques et métaboliques

**CONCLUSION :** Cette étude évaluant l'Atonie en Sommeil Paradoxal dans une large cohorte d'enfants avec NT1, retrouve un RWA chez 70% des patients. Les résultats suggèrent l'existence d'un phénotype plus sévère de la maladie chez les enfants NT1 présentant une perte d'atonie en SP par rapport à ceux avec une atonie préservée.

### Mots-clés :

- Narcolepsie de type 1
- Sommeil paradoxal
- Narcolepsie de l'enfant
- Atonie en Sommeil Paradoxal