

Prise en Charge des Hypersomnolences

Généralités sur les hypersomnolences centrales
 Update sur la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique
 Update sur les traitements



Pr Yves Dauvilliers

Centre de Référence Nationale Narcolepsie, Hypersomnies Rares
 INSERM U1061, Montpellier, France

Conflict of interest with UCB Pharma, Flamel, JAZZ, Theranexus, Cephalon, and Bioprojet.
 French disclosure (Article L4113-13)

Sommeil et HyperSomnolence

- **Sommeil**
 - 3ième indicateur de bonne santé le plus important (... Stress, Alimentation)
 - 1/3 de notre vie à dormir ...

HyperSomnolence

Quantité excessive de sommeil "Hypersomnie"

- Excès de sommeil de nuit
- Accès de sommeil le jour
- Nuit et Jour

Altération de la qualité de la veille via incapacité à maintenir une vigilance normale

- Difficultés à rester éveillé le jour
- Endormissements en condition monotone
- Attaques de sommeil en condition active

HyperSomnolence

Allongement du temps de sommeil

Somnolence diurne excessive

Prévalence ?

Somnolence : Une des plaintes les plus fréquentes en CS sommeil

Prévalence en population générale: 5-30%

Problèmes de Seuil: Fréquence, Sévérité, Age, Populations étudiées...

Mesure ? Quantification ?

Interview, Questionnaires, Agenda, Actigraphie, Mesures objectives

REVUE GÉNÉRALE

Consensus. Hypersomnolence : évaluation et limites nosographiques¹⁷

Revue du sommeil (2017) 14, 113-117



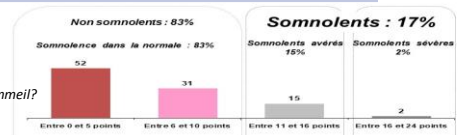
Y. Dauvilliers^{a,b,c,e}, R. Lopez^{a,b,c,e}, M. Lecendreux^{a,d}



Echelle d'Epworth

SDE vs Fatigue?

Allongement du sommeil?



Etude en Population Générale sur 2157 sujets (Québec): Suivi annuel sur 5 ans

- 33% avec SDE (ESS>10) dont 1/3 avec SDE persistante chaque année pendant 5 ans
- Sujets sans SDE initialement: 28% ont SDE au cours du suivi

Outil INSTABLE

Jausse et al Sci Rep 2017

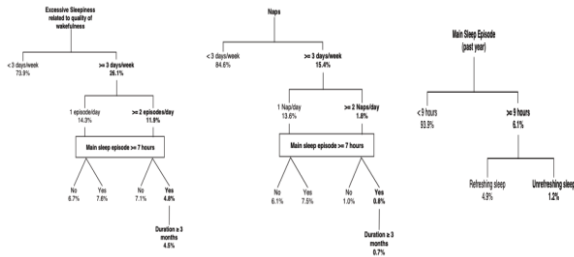
ORIGINAL ARTICLE

Operational Definitions and Algorithms for Excessive Sleepiness in the General Population

Implications for DSM-5 Nosology

Maurice M. Ohayon, MD, DSc, PhD, Yves Dauvilliers, MD, PhD, Charles F. Reynolds III, MD

15 929 adultes de population générale (USA): Sleep-EVAL



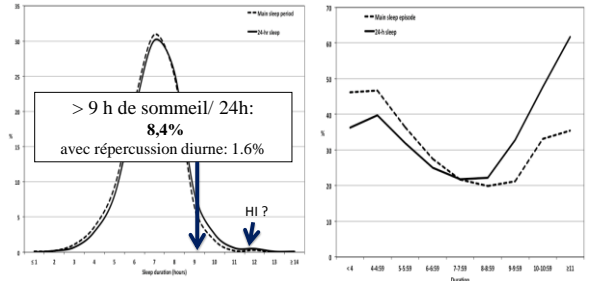
➡ Perspective: Entretien structuré de mesure de l'Hypersomnolence

Excessive Sleep Duration and Quality of Life

Ann Neurol. 2013; 73(6): 785-794

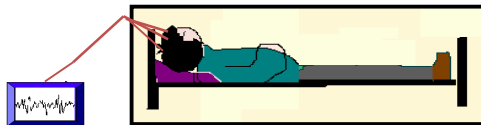
Maurice M. Ohayon, MD, DSc, PhD,¹ Charles F. Reynolds, III, MD,² and Yves Dauvilliers, MD, PhD³

N=19,136 (USA)



➡ Distribution normale de Durée du Sommeil en Population Générale
Handicap lié à la durée du sommeil: MAJEUR pour Courts et Long dormeurs

Peut on quantifier objectivement la somnolence diurne?



• Tests itératifs d'endormissement

5 siestes à 9h, 11h, 13h, 15h, 17 h

Dans un lit, dans l'obscurité

Consigne : se laisser aller, ne pas lutter contre le sommeil

Réveil après 20 min de sommeil

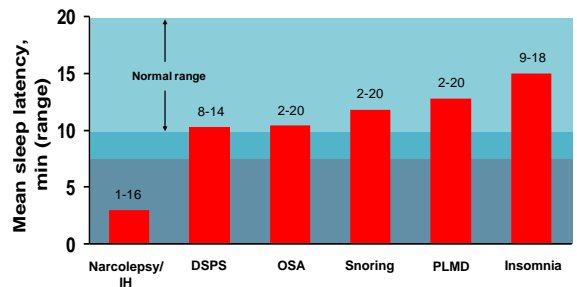
Objectifs :

Quantifier la somnolence (temps moyen mis à s'endormir)

Rechercher la cause de la somnolence (narcolepsie)

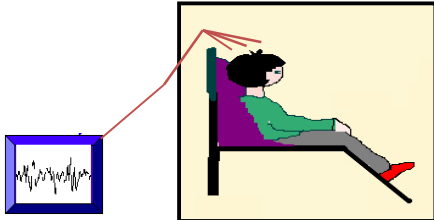
➡ Pathologique: Moins de 8 minutes

TILE dans différentes conditions



Adapted from Olson et al. J Sleep Res. 1998;7:248; US Modafinil in Narcolepsy Study Group. Ann Neurol. 1998;43:88; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Neurology. 2000;54:1166.

EXAMENS DU SOMMEIL DE JOUR



- **Tests de maintien de l'éveil**
 4 siestes à 9h, 11h, 13h, 15h
 Demi-assis dans un lit, en lumière faible
Consigne: résister au sommeil
Objectif: Quantifier le risque d'endormissement sous traitement (Normal > 19 minutes en moyenne)

Arrêté du décembre 2015 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée.

Classe IV
 Pratiques addictives - neurologie - psychiatrie

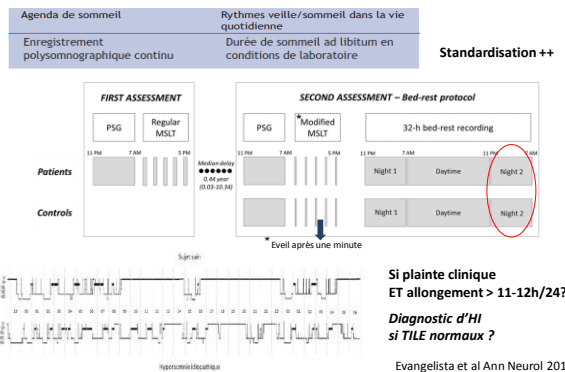
	GRUPE LÉGER	GRUPE LOURD
4.3 Troubles du sommeil		
4.3.1. Somnolence excessive d'origine comportementale, organique, psychiatrique ou iatrogène.	- La reprise de la conduite pourra avoir lieu un mois après l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (pression positive continue, chirurgie, prothèse, drogues éveillantes,...). Cette reprise sera proposée à l'issue du bilan spécialisé (voir préambule). - Compatibilité temporaire de un an. - Incompatibilité tant que persiste une somnolence malgré le traitement. Nécessité de l'avis du médecin ayant pris en charge le traitement de la somnolence, qui décidera des investigations nécessaires.	- La reprise de la conduite peut avoir lieu un mois après l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (pression positive continue, chirurgie, prothèses, drogues éveillantes, etc.). Cette reprise sera proposée à l'issue d'un bilan clinique spécialisé et test électroencéphalographique de maintien de l'éveil (voir préambule). - Compatibilité temporaire de six mois. - Incompatibilité tant que persiste une somnolence malgré le traitement. L'évaluation clinique doit être complétée, dans ce cas, par un test électroencéphalographique de maintien de l'éveil. - Avis spécialisé pour une éventuelle autorisation de la conduite nocturne. - Les risques additionnels liés aux conditions de travail seront envisagés avec la plus extrême prudence.

Complexité clinique:

- Manque de corrélation entre les évaluations
 - Par entretien clinique
 - Par questionnaires
 - Par tests: TILE, TME...

•Appréciation de la somnolence est test SPECIFIQUE
 •Il existe plusieurs composantes à la somnolence
 •Différentes méthodes apprécient ces composantes

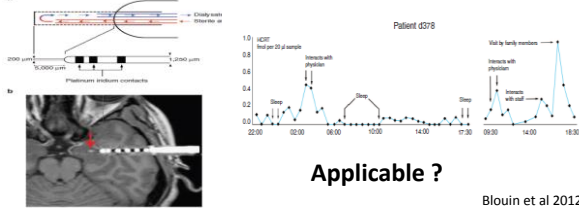
Quantification de l'allongement du sommeil de nuit?



Et Biologiquement



Quel milieu? Sérum? LCR? Dans cerveau...



Blouin et al 2012

HyperSomnolence: Conséquences ?

- Baisse des performances, absentéisme
- Accidentologie: Travail, Conduite...
- Dépression et altération de qualité de vie
- Maladies cardiovasculaires: HTA, IDM
- Maladies métaboliques: Obésité, diabète
- Risque de mortalité souvent de cause cardiovasculaire
- Altération de la cognition et risque d'Alzheimer



Risque: Accidentologie (baisse sur 10 ans)

Somnolence au volant = 1^{er} facteur d'accident mortel sur autoroute
 1 accident sur 3/ 1 accident sur 6 lié à OH/ 1 sur 10 à la vitesse
 = 2^{es} facteur d'accident mortel sur route secondaire (après OH)



Un risque encore largement méconnu des automobilistes

800 morts par an ont pour cause la somnolence au volant

85 % des accidents dus à la somnolence se produisent durant la journée

Les heures à risques

- JOUR: 13h - 15h
- NUIT: 2h - 5h

Des conducteurs peu sensibilisés au risque

- Conducteurs ayant souffert de somnolence lors de trajets de nuit: 47 %
- Conducteurs ayant eu au moins un épisode de somnolence sévère: 28 %

Les facteurs aggravants

- Le manque de sommeil
- Les troubles du sommeil (comme l'apnée)
- La prise de certains médicaments
- La prise d'alcool et de drogues
- Un repas trop copieux
- Un rythme de vie irrégulier
- La chaleur ou le froid excessif dans la voiture

Les hypersomnolences

Source : Etude de l'ASFA

Eur J Epidemiol (2017) 32:881-891
 DOI 10.1007/s10654-017-0297-0



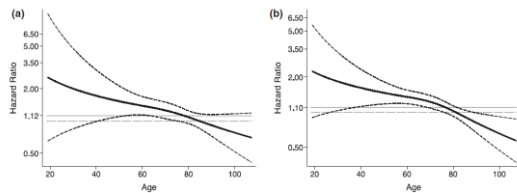
MORTALITY

Sleep duration, mortality and the influence of age

Torbj ren  kerstedt^{1,2} · Francesca Ghilotti^{1,4} · Alessandra Grotta^{2,6*} · Andrea Bellavia⁷ · Ylva Trolldenier Lagerros^{1,8} · Rino Belluco^{1,4}

Etude prospective sur 13 ans: n=43 863 sujets

Duration de sommeil appréciée par Karolinska questionnaire
 Courts dormeurs < 5 h et Longs dormeurs >8 h (Référence =7h)



Association avec mortalité chez les jeunes (< 65 ans):
 Courts dormeurs HR 1,37 (95% CI 1,09-1,71) vs Longs dormeurs 1,27 (95% CI 1,08-1,48)

Excessive Daytime Sleepiness Is an Independent Risk Indicator for Cardiovascular Mortality in Community-Dwelling Elderly

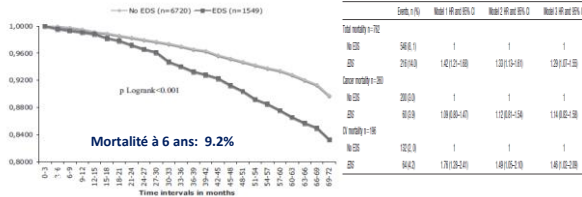
The Three City Study

Stroke

Jean-Philippe Esquirol, MD, PhD; Yves Dauvilliers, MD, PhD; Jean-François Dartigues, MD, PhD; Karen Ritchie, PhD; Jerome Garatty, MD; Xavier Jouven, MD, PhD; Christophe Tzouris, MD, PhD; Philippe Amouyel, MD, PhD; Alain Besset, PhD; Pierre Ducimetiere, PhD

Etude 3C : 8269 sujets > 65 ans, 60% Femmes

Question SDE: *Etes vous excessivement somnolent la journée? rarement/jamais vs souvent/fréquent*
Fréquence initiale: 18.7%



- ➔ Risque de mortalité augmente de 42% en cas de somnolence
- ➔ Notamment si mortalité cardiovasculaire: Augmentation de 76%
- ➔ SDE: Facteur de risque indépendant de mal coronarienne/ AVC

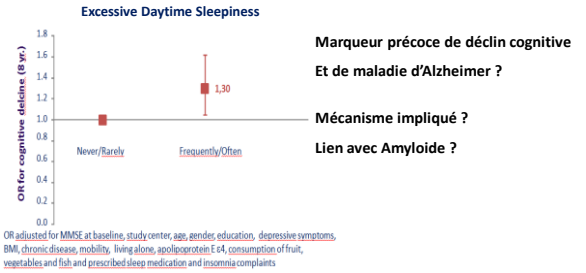
EXCESSIVE SLEEPINESS IS PREDICTIVE OF COGNITIVE DECLINE IN THE ELDERLY

Excessive Sleepiness is Predictive of Cognitive Decline in the Elderly

Isabelle Jaussent, MSc¹; Jean Bouyer, PhD^{2,3}; Marie-Laure Ancelin, PhD⁴; Claudine Baré, PhD⁵; Alexandra Foubert-Samier, MD⁶; Karen Ritchie, PhD⁴; Maurice M. Chayon, MD, DSc, PhD⁷; Alain Besset, PhD⁸; Yves Dauvilliers, MD, PhD⁹



- 4894 sujets non déments à inclusion / Suivi à 8 ans
- 697 avec déclin cognitif (baisse de MMSE ≥ 4pts): 212 avec démence incidente

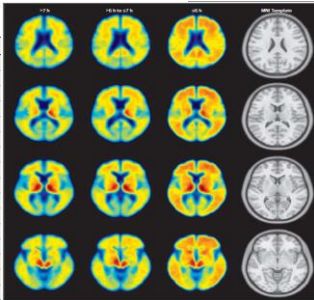


Original Investigation
Self-reported Sleep and β-Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults

Adam P. Spiro, PhD; Alyssa A. Gamaldo, PhD; Yang An, MS; Mark N. Wu, MD, PhD; Eleanor M. Simonsick, PhD; Murat Bilgel, BS; Yun Zhou, PhD; Dean F. Wong, MD, PhD; Luigi Ferrucci, MD, PhD; Susan M. Resnick, PhD

70 sujets normaux (Age: 76 ans)

Characteristic	Data ^a
Female sex, No. (%)	33 (47)
Black race, No. (%)	13 (19)
Educational level, y	16.8 (2.3)
Age at sleep assessment, y	76.4 (8.0)
Age at PIB PET scan, y	78.2 (7.9)
Interval between sleep data and PIB PET scan, y	1.7 (1.6)
CES-D score ^b	5.2 (5.7)
PIB cDVR	1.12 (0.19)
PIB precuneus DVR	1.25 (0.26)
Elevated cDVR, No. (%)	24 (34)
Elevated precuneus DVR, No. (%)	16 (23)
Body mass index ^c	27.2 (4.1)
APOE 4 positive, No. (%)	20 (29)
MMSE ^d	28.9 (1.0)
CVD or pulmonary disease, No. (%)	9 (13)
Use of any sleep medication, No. (%)	7 (10)



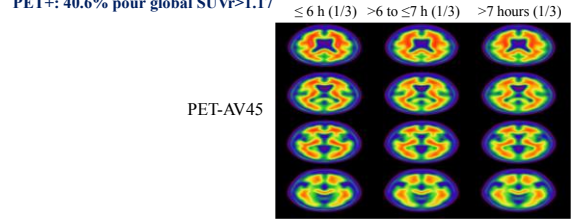
- ➔ Association entre durée du sommeil (Interview) et dépôt d'amyloïde (Petscan)

Relationship between sleep duration and brain β-amyloid load? MAPT-sleep study

In revision

Audrey Gabelle, Laure-Anne Gutierrez, Isabelle Jaussent, Fayçal Ben Bouallegue, Denis Mariano-Goulart Pierre Payoux, Yves Dauvilliers

143 sujets (Age: 74.41), Pas de démence (25.2% MCI)
Durée de sommeil par questionnaire
PET+: 40.6% pour global SUV>1.17

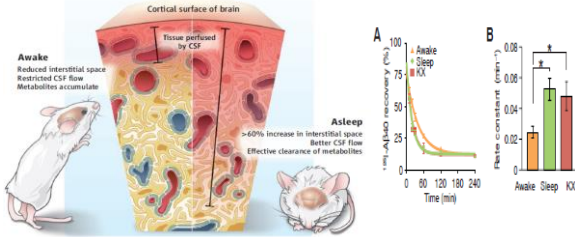


- ➔ Pas d'association (même après ajustement sur APOE4/ Exclusion MCI)
- ➔ Autres mécanismes impliqués? Qualité du Sommeil ?

Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain

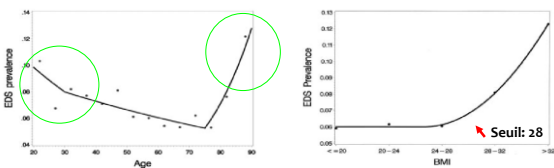
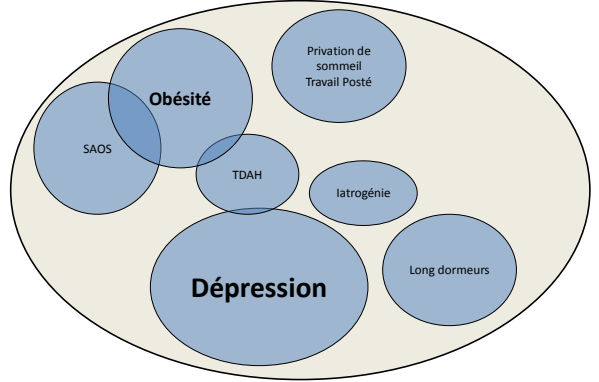
SCIENCE VOL 342 18 OCTOBER 2013

Lulu Xie,^{1*} Hongyi Kang,^{1*} Qiwu Xu,¹ Michael J. Chen,¹ Yonghong Liao,¹ Memakshundaram Thiagarajan,¹ John O'Donnell,¹ Daniel J. Christensen,¹ Charles Nicholson,² Jeffrey J. Bitt,² Takahiro Takano,³ Rashid Deane,³ Malen Nedergaard¹



Changement majeur des espaces cérébraux extracellulaires pendant la veille et le sommeil (60%)
 Permet augmentation de l'élimination des toxiques/metabolites: Aβ ?

Principales Causes d'HyperSomnolence?



Parameter	ES	P	OR
Depression	10.6	<0.001	6.85
Log _e BMI (kg/m ²)	4.3	<0.001	1.45
+1 SD			2.10
+2 SD			0.61
Age	3.6	<0.001	0.38
+1 SD			0.76
+2 SD			0.58
Typical sleep duration	3.2	0.001	1.87
+1 SD			1.53
+2 SD			1.70
Diabetes (glucose > 126)	2.3	0.019	
Smoke	1.9	0.060	
OHI > 15	1.2	0.255	

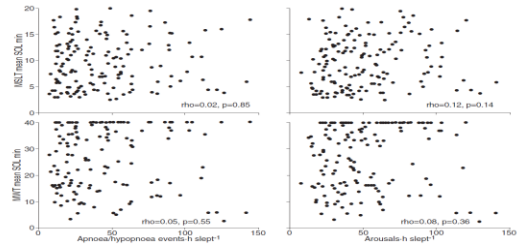
Plainte de SDE: Non mesurée via tests objectifs Bixler, et al. 2005

doi:10.1371/journal.pone.0154441.g001

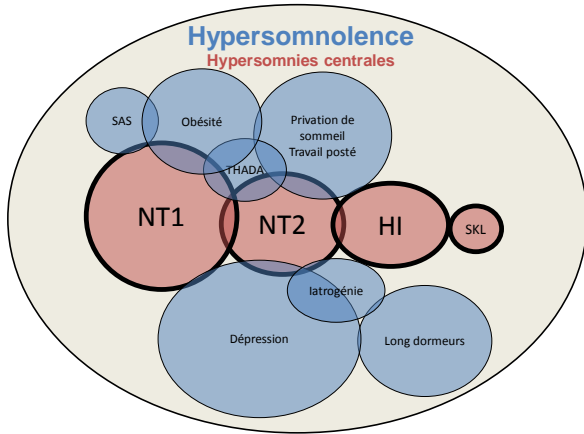
Does arousal frequency predict daytime function?

R.N. Kinghall¹, H.M. Engleman¹, L.J. Deary¹, H.J. Douglas^{1*}

150 sujets apnéiques (AHI >5/h), Age moyen 50 (22-71), IMC 32 (20-64), ESS 12 (0-24) AHI 45 (7-144), TILE: 9,7 (2,5-20), TME 27 (2,6-40)

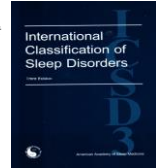


Absence de corrélation entre TILE-TME-ESS, AHI et microéveils
 Autres études: Résultats similaires pour Dépression, IMC, Age



Hypersomnolences centrales = Maladies Rares

- **Narcolepsie type 1:** *Hypocrétine déficient*
- **Narcolepsie type 2**
- **Hypersomnie idiopathique**
- Syndrome de Kleine-Levin



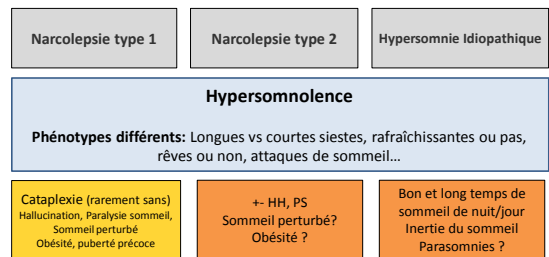
- **Causes d'Hypersomnolence les plus sévères chez l'homme**
 - Modèles pour comprendre la régulation du sommeil
 - Permet le développement de médicaments innovants

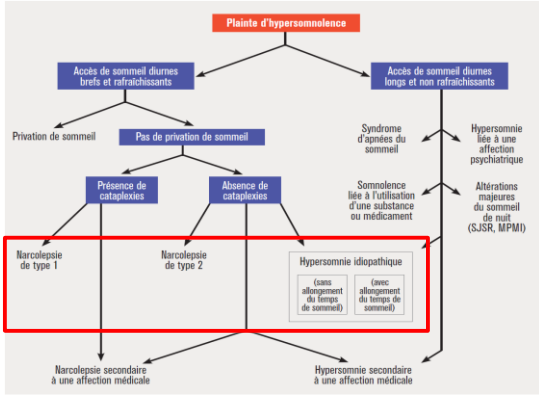


Sleep disorders in neurology
**French consensus. Hypersomnolence:
Evaluation and diagnosis**



Y. Dauvilliers^{a,b,c,d}, R. Lopez^{a,b,c}, M. Lecendreux^{a,d}

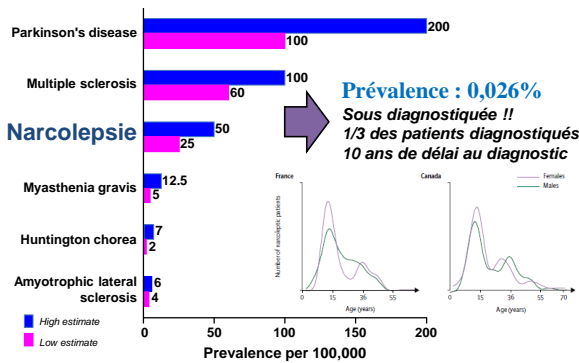




Dauvilliers Y. Diagnostic Algorithm for Hypersomnolence. In "Handbook of sleep disorders", 2^e Ed, C. Kushida. Informa Healthcare 2009:277-81.

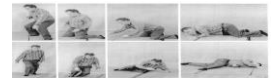
Narcolepsie type 1	Narcolepsie type 2	Hypersomnie Idiopathique
Hypersomnolence		
Phénotypes différents: longues vs courtes siestes, rafraîchissantes ou pas, rêves ou non, attaques de sommeil...		
Cataplexie (rarement sans hallucinations, paralysie du sommeil, Syndrome d'apnée du sommeil, Obésité, puberté précoce)	Non, ou mauvais perturbé? (rare)?	Non et long temps de sommeil de nuit (par manque de sommeil) Paradoxique?
TILE < 8 min ≥ 2 SOREMPs	TILE < 8 min ≥ 2 SOREMPs Exclure privation sommeil	TILE < 8 min < 2 SOREMP ou TST >11-12/24h - 19/32h Inertie du sommeil? Exclure privation sommeil
Déficience en Hypocrétine HLA DQB1*06:02	Pas de biomarqueur !	Pas de biomarqueur !

Narcolepsie type 1: Maladie Rare



Billiard and Dauvilliers. In: Sleep, Physiology, Investigations and Medicine. New York 2003; Dauvilliers et al Neurology 2001

Narcolepsie-Cataplexie: Symptômes



- Rarement familial
- Age début: 15 ans
- SDE
 - Accès de sommeil courts itératifs rafraîchissant incoercibles avec une activité onirique associée
 - Symptôme le plus invalidant
- Cataplexie
 - Perte du tonus musculaire déclenchée par une émotion positive
- Hallucinations hypnagogiques, paralysies du sommeil
- Mauvais sommeil de nuit et agitation nocturne, surpoids, dépression, puberté précoce...

➡ **Dysrégulation du sommeil paradoxal: Jour et Nuit**

Cataplexie

= Spécifique de la narcolepsie
= Meilleur marqueur diagnostic

Diagnostic de la cataplexie est essentiellement clinique

- History of sudden muscle weakness
 - Partial: buckling of the knees, laxity of the neck or jaw muscles
 - Total: complete loss of muscle tone
- Triggered by emotional factors,
 - Often by positive emotions (laughter, joking...)
 - Almost never by stress, fear or physical effort
- Fully conscious during the episode.
- Deep tendon reflexes are transiently abolished during generalized cataplexy
- Duration of cataplexy varies from a second to one or two minutes.
- Frequency varies from < 1 episode/y to several episodes / day.

Clinical forms

- "status cataplecticus" with continual cataplectic episodes, lasting several hours (in cases of withdrawal of anticataplectics !!)

Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy

Brain 2011

Giuseppe Plazzi,¹ Fabio Pizza,¹ Vincenzo Palaia,¹ Christian Franceschini,¹ Francesca Poli,¹ Keivan K. Moghadam,¹ Pietro Cortelli,¹ Lino Nobili,² Oliviero Bruni,³ Yves Dauvilliers,⁴ Ling Lin,⁵ Mark J. Edwards,⁶ Emmanuel Mignot⁶ and Kailash P. Bhatia⁴

Phénomène moteur négatif

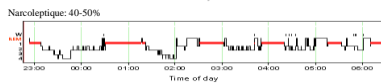
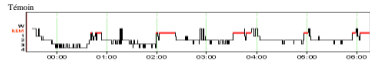


Phénomène moteur positif



ICSD-3 Narcolepsie Type 1, Narcolepsie-cataplexie Syndrome hypocrétine déficient

- A. Plainte de SDE depuis plus de 3 mois
- B. Présence de un ou 2 items
 - A. Cataplexie ET TILE ≤ 8 min et ≥ 2 SOREMPs (incluant possible SOREM de nuit: < 15 min)
 - B. LCR: **Hypocrétine** ≤ 110 pg/ml en RIA



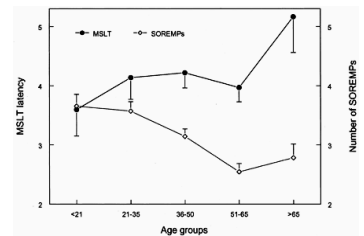
Enregistrement du sommeil

Polysomnographie

- Elimine les autres causes de SDE
- Nécessite la présence d'une durée suffisante de sommeil (> 6h)
- Beaucoup de stade 1, SLP en fin de nuit, peu de fuseaux de sommeil
- Mouvements périodiques fréquents
- Possible SAOS associé
- Sommeil paradoxal: latence courte et souvent SP dissociée

TILE: Latence < 8 min
 ≥ 2 SOREMPs.

MSLT and narcolepsy:
Age effect
Dauvilliers et al
Neurology 2004; 62: 46-50

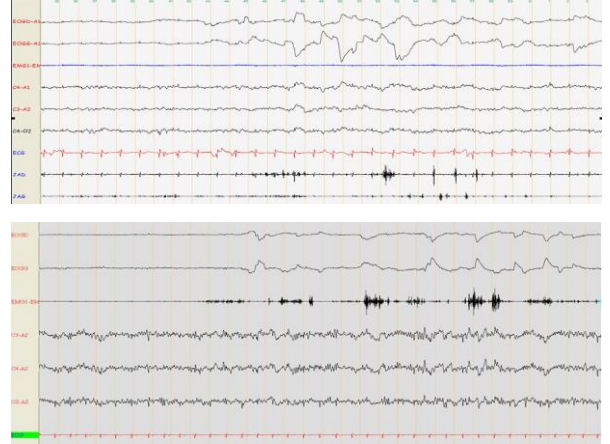
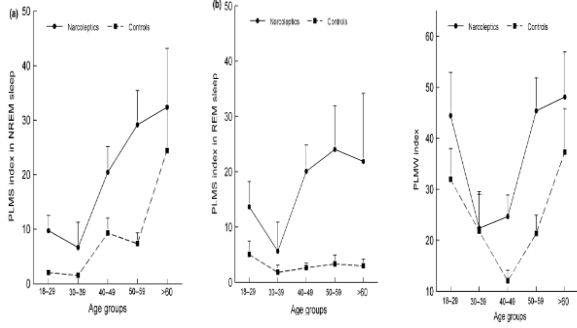


J. Sleep Res. (2007) 16, 333–339

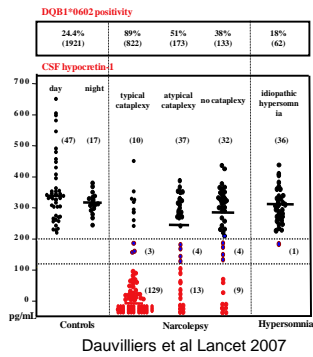
Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy

YVES DAUVILLIERS¹, MARIE-HELENE PENNESTRI², DOMINIQUE PETIT², THANH DANG-VU³, GILLES LAVIGNE² and JACQUES MONTPLAISIR¹

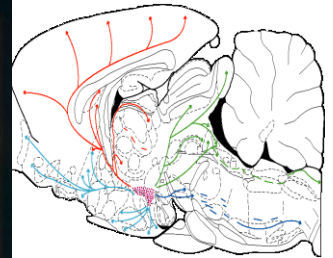
¹Department of Neurology, Hôpital Civil de Charleroi, PROSAM 1200, Université de Mons-Wallonie, Avenue de l'Épave, 1300, Sibleu, Belgium; ²Center of Excellence for Neurophysiology, Hôpital de Charleroi, Université de Mons-Wallonie, Avenue de l'Épave, 1300, Sibleu, Belgium; ³Department of Neurology, Université de Liège, Liège, Belgium



**CSF hypocretin-1 levels
Clinical indications for measurement**

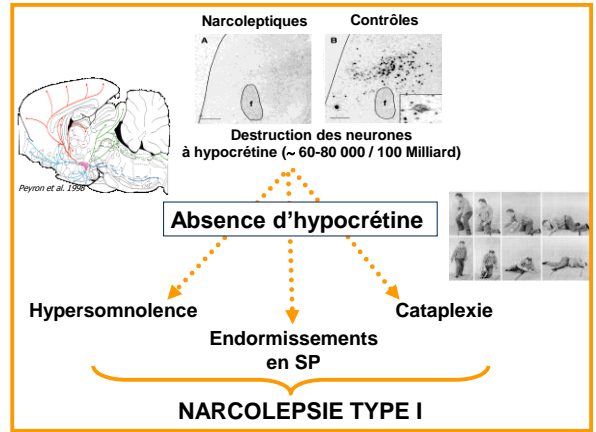
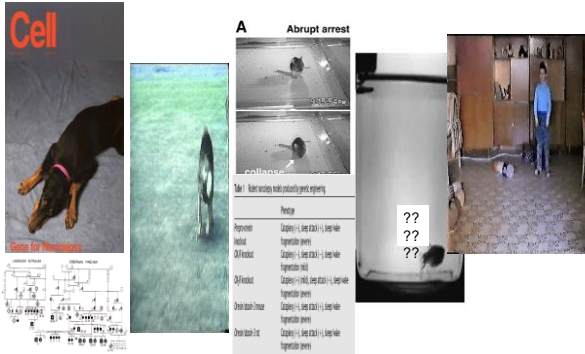


- Atypical MSLT results (e.g., a long mean sleep latency or one SOREMP on the MSLT).
- Comorbid psychiatric, neurological, or medical disorders ... or with atypical cataplexy
- Psychotropic medications (e.g., antiepileptics or stimulants) that cannot be stopped!
- Young children who are unable to follow MSLT instructions, but limitations due to ethical issues.

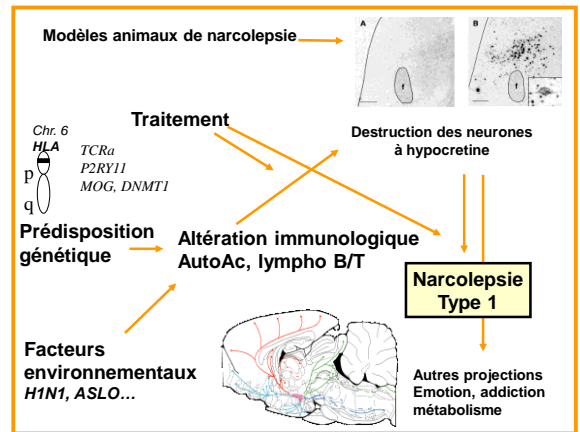
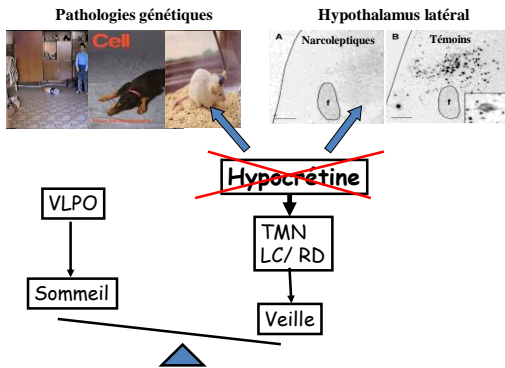


Peyron et al. 1998

Narcolepsies et Cataplexies existent dans de nombreuses espèces animales



Narcolepsie: Maladie Modèle



- **Cas sporadiques** → Forte association HLA DQB1*0602: >92%
 Hypocrétine déficient
 Effet d'autres gènes immuns: TCR...
 Autoimmunité: Ly CD4+ et CD8+
 Importance de l'environnement: H1N1, strepto
 > 98 %
- **Cas familiaux** → Faible HLA DQB1*0602 positivité
 Hypocrétine déficient ?
 Rare mutations: préprohcr, MOG, DNMT1,
 NPC, P2RY11...
 1-2 %

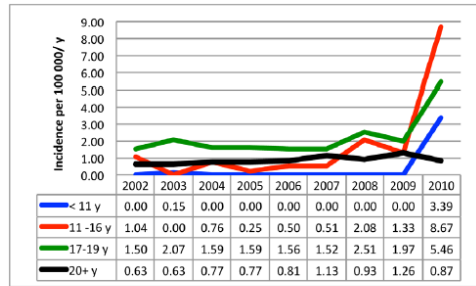
Pathophysiologie hétérogène! Précision

Rôle de l'environnement ++

Vaccin H1N1: Risque augmenté de 5-14 chez Enfants et 2-7 Adultes
 ~ 100 dossiers en cours d'Expertise en France à ONIAM

Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland

Markku Partinen^{1,2,13*}, Outi Saarenpää-Halkkila³, Ismo Iivaskoski⁴, Christer Hublin⁵, Milka Linna⁶, Päivi Oksanen⁷, Pekka Nokelainen⁸, Reija Alén⁹, Tiina Waldén¹⁰, Merimaaria Espo¹⁰, Harri Rusanen¹¹, Jan Olme¹², Heli Sätilä¹³, Harri Arikka¹⁴, Pekka Kaipainen¹⁵, Ilkka Julkunen¹⁶, Turikka Kirjavainen¹⁷



BRAIN
 Institute of Child Health
 University College London

Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France

Yves Dauvilliers,^{1,2} Isabelle Arnulf,^{3,4} Michel Lucifora,^{5,6} Christelle Monica Charley,⁷ Perrine Franca,⁸ Sophie Duvoux,⁹ Agathe de Gouvello,¹⁰ Sandrine Lapeere,¹¹ Sandrine Maruani,¹² Patrice Bourghs,¹³ Béatrice Nguyen,¹⁴ Marc Rey,¹⁵ Sophie Rayard,¹⁶ Sabine Schatz,¹⁷ Sophie Lavoie,¹⁸ Pascale Tabet-Bellou,¹⁹ Corine Sicaud²⁰ and Antoine Partelis²¹ on behalf of the Narcolepsy-VF study group

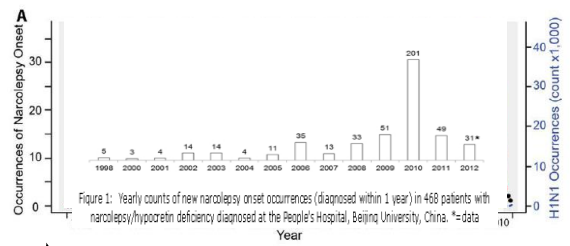
France: Octobre 2009 – Février 2010: 5,7 M vaccinés: 8.8% de population générale
 4.1 M Pandemrix® : 89% des sujets > 9 ans
 1.6 M Panenza® (sans adjuvant): Enfants < 9 ans, grossesse, immunodépression...)

	Cases n = 89	Controls n = 138	P*
Infections			
Infectious episodes, between 1 January 2009 and index date, n (%)	47 (52.7)	112 (83.0)	0.18
Confirmed Eastern-Equi Virus infection between 1 January 2009 and index date, n (%)	2 (4.3)	2 (1.8)	0.37
Confirmed streptococcal infection between 1 January 2009 and index date, n (%)	0	4 (3.6)	0.45
Upper respiratory tract infectious episode between 1 January 2009 and index date, n (%)	39 (83.0)	99 (88.4)	0.20
Gastrointestinal tract infectious episode between 1 January 2009 and index date, n (%)	12 (25.9)	59 (44.6)	0.07
Flu-like episode during the last two flu seasons preceding index date, n (%)	13 (22.0)	24 (17.8)	0.20
Vaccinations			
All last-year seasonal influenza vaccination between 1 January 2009 and index date, n (%)	6 (6.8)	23 (17.0)	0.12
H1N1 influenza vaccination, n (%)	31 (52.5)	24 (17.8)	<10 ⁻⁴
Panenza®	27	17	
Unrecorded	4	6	
Non-flu vaccinations during the past 2 years, n (%)	19 (25.4)	45 (33.3)	0.37
Non-flu vaccinations between 1 January 2009 and index date, n (%)			
Diphtheria	38 (84.4)	80 (80.8)	0.68
Tetanus	40 (88.5)	83 (83.8)	0.50
Poliovirus	38 (84.4)	80 (80.8)	0.68
Haemophilus influenzae type B	7 (15.0)	9 (9.1)	0.39
Pertussis	19 (42.2)	41 (41.4)	0.76
Hepatitis B	6 (13.3)	25 (25.3)	0.79
Human papilloma virus	3 (5.1)	7 (5.2)	0.42

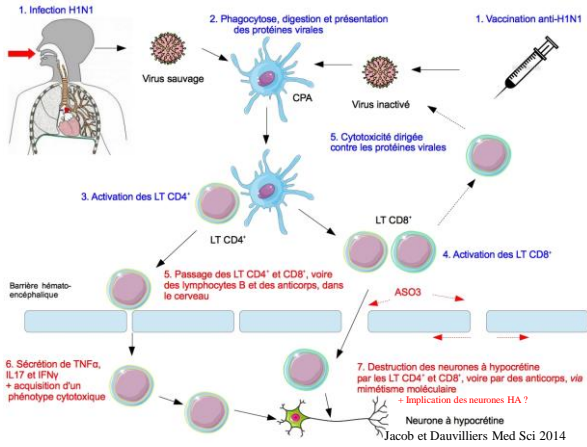
→ Phénotype identique entre sujets vaccinés et non vaccinés H1N1

Narcolepsy Onset Is Seasonal and Increased following the 2009 H1N1 Pandemic in China

Fang Han, MD,¹ Ling Lin, MD, PhD,² Simon C. Warby, PhD,² Juliette Faraco, PhD,² Jing Li, BS,¹ Song X. Dong, MD,¹ Pei An, BS,¹ Long Zhao, BS,¹ Ling H. Wang, MD,¹ Qian Y. Li, MD,¹ Han Yan, MD,¹ Zhan C. Gao, MD,¹ Yuan Yuan, MD,¹ Kingman P. Strohl, MD,³ and Emmanuel Mignot, MD, PhD²



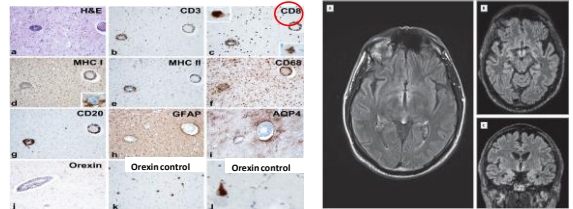
→ Augmentation du risque de Narcolepsie en 2009/2010, OR: 3.2 Pas de vaccination H1N1 !!



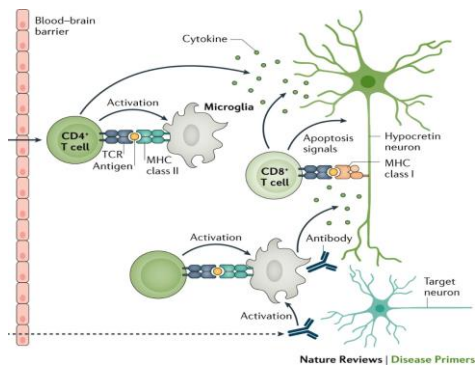
Case Report/Case Series
Hypothalamic Immunopathology in Anti-Ma-Associated Diencephalitis With Narcolepsy-Cataplexy

Yves Dauvilliers, MD, PhD, Jan Bauer, PhD, Valérie Rigau, MD, PhD, Nicole Laffoy, MD, Pierre Labauge, MD, PhD, Bertrand Carlander, MD, Roland Lübbau, MD, PhD, Christelle Peyron, PhD, Hans Lassmann, MD

Homme de 63 ans, Encéphalite du Diencephale et Tronc Cérébral: NT1 secondaire avec RBD: Absence d' hypocretine, Ma2+ Décès 4 mois après début de narcolepsie: Pas de tumeur

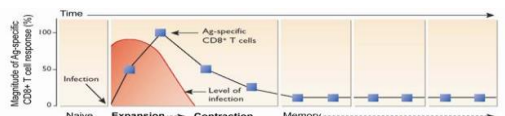
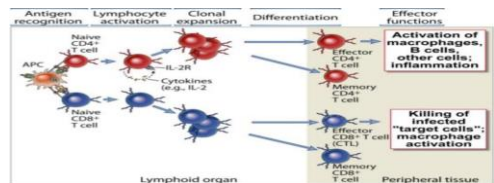


Inflammation majeure dans hypothalamus: LymphoT CD8+ cytotoxique
HLA classe I sur neurones, gliose, macrophages
Absence de neurones à hypocretine



Komun, B. R. et al. (2017) Narcolepsy. Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2016.100

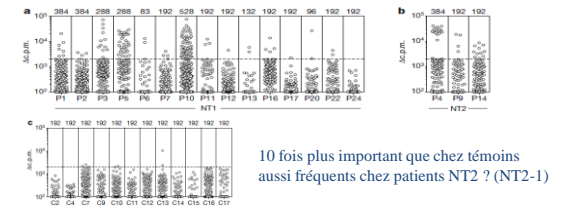
Nouveaux Biomarqueurs = Immunologie !!
Réponses des Lymphocytes T



➡ Résultats dans Narcolepsie de type I ?

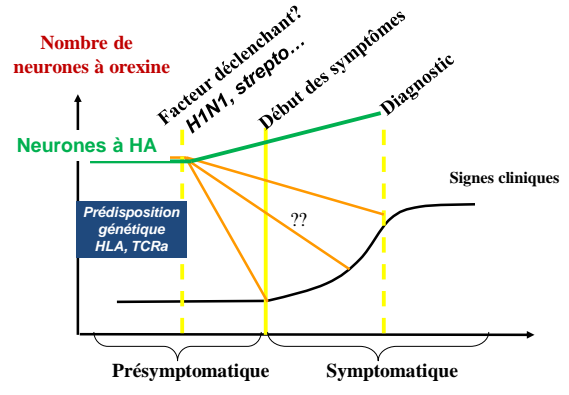
T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons

16 NT1 / 3 NT2 / 13 Témoins
 Clone de Lympho T sanguin: Détection Ly T CD4+ mémoire spécifique Hypocrétin



Détection Lympho T CD4+ mémoire spécifique Hypocrétine Polyclonaux (rares T CD8+)
 Absence de lien avec Influenza
 Argument fort autoimmun dans narcolepsie: Diagnostique rapide/ Immunothérapie ?

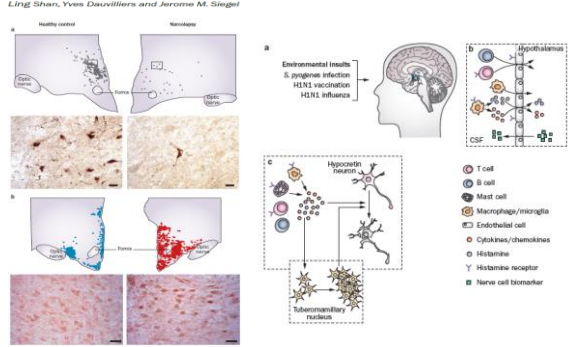
Modèle Physiopathologique de NT1



Nat. Rev. Neurol. advance online publication 23 June 2015;

REVIEWS

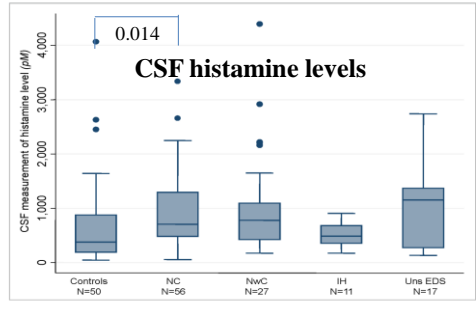
Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders



NORMAL CSF HISTAMINE AND TELE-METHYLHISTAMINE LEVELS IN HYPERSOMNIA

Normal Cerebrospinal Fluid Histamine and tele-Methylhistamine Levels in Hypersomnia Conditions N=164

Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2,3}, Nathalie Dulac, MS^{1,2}, Isabelle Jaoussier, MS^{1,2}, Sabine Scholz, MS^{1,2}, Stéphan Bayard, PhD^{1,2,3}, Mickaël Croizat, MS^{1,2}, Jean-Charles Schwartz, PhD, PharmD⁴, Philippe Hubert, PhD, PharmD⁴
¹Urag Unit, Department of Neurology, CHU de Clermont-Ferrand, CHU Montpellier, National Reference Network for Orphan Diseases (Narcolepsy, Hypersomnia, Kleine-Levin Syndrome), France; ²Guern, U1061, Montpellier, France; ³Unit-Montpellier 1, Montpellier, France; ⁴Bioprog-Biosci, Saint-Omer, France



ICSD-3 Narcolepsie Type 2 ou Narcolepsie sans Cataplexie

1. Plainte de SDE depuis > 3
2. TILE: Latence ≤ 8 min ET ≥2 SOREMPs (incluant possible SOREM de nuit)
3. Cataplexie absente
4. LCR hypocretin-1 > 110 pg/ml ou non mesurée
5. Pas d'explication autre de la SDE: SAS, Privation de sommeil, retard de phase, traitements (prise ou sevrage)

doi:10.1093/brain/dwz079 **Prévalence ???: 1-4%.... Une vraie maladie ???** 1623

Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults

Emmanuel Mignot,^{1,2} Ling Lin,¹ Laurel Finn,³ Cecilia Lopes,¹ Kathryn Pluff,³ Mary L. Sundstrom³ and Terry Young¹

NARCOLEPSY AND PREDICTORS OF POSITIVE MSLTs IN THE WISCONSIN SLEEP COHORT

Narcolepsy and Predictors of Positive MSLTs in the Wisconsin Sleep Cohort

Aviv Goldbart, MD, MSc^{1,2}, Paul Peppard, PhD³, Laurel Finn, MSc², Chad M. Ruoff, MD³, Josh Barnett, MSc², Terry Young, MD³, Emmanuel Mignot, MD, PhD²

1135 adultes (44% femmes, 30-81 ans) avec PSG MSLT et 823 avec même évaluation à 4 ans

Table 1—Demographic and sleep testing (NPSG, MSLT) characteristics of the study cohort

	Total sample	NPSG Clinical MSLT Subsample	Repeat MSLT Subsample*
N baseline and follow-up studies (n participants)	4,866 (1518)	1,135 (820)	590 (295)
Age in years, mean (SD)	54 (10)	60 (8)	60 (8)
Sex: Male, n (%)	2,691 (55)	593 (52)	160 (54)
BMI, mean (SD)	31 (7)	32 (7)	32 (7)
Habitual sleep time (h), mean (SD)	7.2 (1.0)	7.3 (1.0)	7.2 (0.9)
AHI, mean (SD)	6.3 (10.4)	7.8 (9.8)	6.9 (9.8)
Excessive daytime sleepiness, yes n (%)	1,035 (21)	242 (21)	66 (22)
Epoth score, mean (SD)	8.8 (4.1)	8.8 (4.5)	9.4 (4.4)
Shift worker, n (%)	159 (3)	38 (3.4)	7 (2.5)
REM suppressant antidepressant use, n (%)	596 (12)	206 (18)	49 (17)
Other antidepressant use, n (%)	185 (4)	39 (3)	8 (3)
Total sleep time: min, mean (SD)	369 (60)	362 (63)	372 (61)
REM latency: minutes, mean (SD)	125 (71)	122 (77)	116 (74)
REM latency ≤ 15 min, n (%)	17 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.7)
% sleep efficiency, mean (SD)	82 (10)	80 (12)	81 (11)
MSLT ≤ 8 min, n (%)	NA	246 (22)	84 (28)
Multiple sleep latency test, mean (SD)	NA	12 (5)	12 (5)
≥ 2 SOREMPs, n (%)	NA	79 (7)	38 (13)
Zung Depression score, mean (SD)	40 (8)	40 (8)	39 (8)
Hypnagogic hallucinations, ≥ 1 time, n (%)	91 (2)	31 (3)	6 (2)
Sleep paralysis ≥ 1 time, n (%)	76 (2)	26 (2)	5 (2)
Sleep time the night prior to PSG, mean minutes (SD)	427 (105)	449 (76)	447 (77)
Cataplexy-like experience (G28A 3-4 OR G20C 3-4), n (%)	37 (0.8)	8 (0.7)	2 (0.7)

Test-retest pour latence au MLST, soremp, soremp de nuit, MSLT+: faible (k : 0.2)

NARCOLEPSY AND PREDICTORS OF POSITIVE MSLTs IN THE WISCONSIN SLEEP COHORT

Narcolepsy and Predictors of Positive MSLTs in the Wisconsin Sleep Cohort

Aviv Goldbart, MD, MSc^{1,2}, Paul Peppard, PhD³, Laurel Finn, MSc², Chad M. Ruoff, MD³, Josh Barnett, MSc², Terry Young, MD³, Emmanuel Mignot, MD, PhD²

1 sujet avec possible NC et SOREMPs } Moins de 33% de concordance dg!!
 2 sujets avec 2 MSLT+, sans cataplexie }
 NC: 0,07% et NwC: 0,2%

Facteurs de risque de changement: Travail posté et privation de sommeil

Table 2—Predictors of MSLT abnormalities, cataplexy and NPSG SOREMP, estimated by multiple logistic regression

Models: Outcome Variables	N (%)	Predictor Variables*	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-value
1) Nocturnal SOREMP: REM latency ≤ 15 minutes	17 (0.4%)	Sleep the night before (1 hour less) Shift work	1.34 (1.02, 1.76) 2.24 (0.54, 9.26)	0.03 0.26
2) ≥ 2 SOREMPs	79 (7%)	Shift work	4.95 (2.35, 10.43)	< 0.0001
3) MSLT ≤ 8 minutes	245 (22%)	Habitual sleep time (1 hour less) Apnea-hypopnea index (5 units)	1.35 (1.15, 1.58) 1.11 (1.02, 1.20)	0.0002 0.002
3.5) MSLT ≤ 8 minutes	245 (22%)	Habitual sleep time, ≤ 6 vs > 6 hours Apnea-hypopnea index ≤ 15 vs < 5	1.88 (1.24, 2.84) 1.20 (0.85, 1.70) 1.68 (1.09, 2.58)	0.003 0.21 0.02
4) ≥ 2 SOREMPs and MSLT ≤ 8 minutes	38 (3%)	Habitual sleep time (1 hour less) Shift work	1.51 (1.02, 2.23) 7.77 (2.70, 22.39)	0.04 0.0001
5) Nocturnal SOREMP or (≥ 2 SOREMPs and MSLT ≤ 8 minutes)	42 (4%)	Habitual sleep time (1 hour less) Shift work	1.62 (1.05, 2.49) 6.69 (2.23, 20.04)	0.03 0.0007
6) Cataplexy-like experiences, ≥ 1/month**	10 (0.9%) [^]	Zung score (10 points)	2.50 (1.09, 5.74)	0.03

*All models adjusted for age and sex, ** defined using the OR statement, ^ sample of 1,124 people who have survey 3 data and PSG within 5 years.

ICSD-3: Hypersomnie idiopathique, hypersomnolence/somnie neurologique idiopathique ou primaire, hypersomnie centrale idopathique

1. Besoin de dormir quotidiennement ou endormissement diurne depuis > 3 mois
2. Pas de cataplexie
3. TILE: <2 SOREMPs (incluant SOREM de nuit)
4. Au moins un des éléments:
 1. TILE: latence ≤ 8 min
 2. TTS > 11h/24h via PSG /actimétrie +agenda de sommeil pdt 7j
5. Eliminer l'insuffisance de sommeil
6. Pas d'explication autre de la SDE: SAS, pathologies médicales ou psychiatriques, traitements (prise ou sevrage)

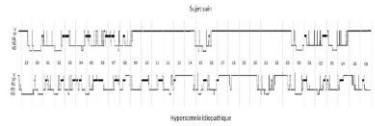
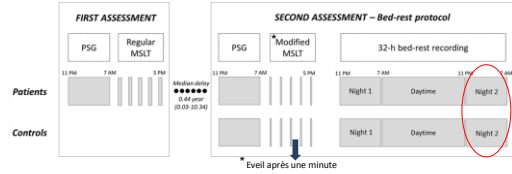
HYPERMOMNIE(S) IDIOPATHIQUE(S)

- Pathologie(s) assez mal définies
- Deux phénotypes différents mais pas de symptômes spécifiques
- Age de début: souvent dans enfance (< 20 ans) mais début insidieux
- Prédominance F, évolution instable, formes familiales fréquentes

- Avec allongement du temps de sommeil**
- Longue durée de sommeil (> 11 /24h)
 - Difficulté majeure au réveil: 1 à 3h: automatisme
 - Somnolence récurrente ou constante
 - Sommeil de nuit ou jour non rafraîchissant

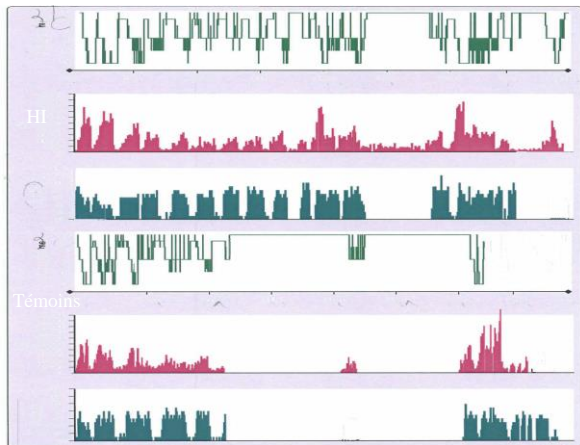
- Sans allongement du temps de sommeil**
- Durée de sommeil de nuit normale (>6 et < 10h)
 - Pas de difficulté majeure à se réveiller
 - Somnolence récurrente, plus irrésistible
 - Sommeil de nuit ou jour souvent rafraîchissant
 - Continuum possible avec narcolepsie sans cataplexie

Evaluation neurologique et psychologique: normale
Cause: ? Biomarqueurs ??



Si plainte clinique ET allongement > 11-12/24h? Permet diagnostic d'HI notamment si TILE normale

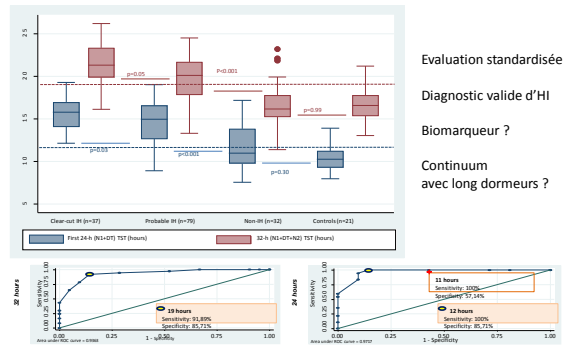
Evangelista et al Ann Neurol 2018



Alternative Diagnostic Criteria for Idiopathic Hypersomnia: A 32-Hour Protocol

Elisa Evangelista, MD,^{1,2,3} Regis Lopez, MD, PhD,^{1,2,3} Lucie Barateau, MD,^{1,2,3} Sofiene Chenini, MD,¹ Adriana Bosco, PhD,¹ Isabelle Jausent, PhD,^{2,3} and Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2,3}

ANN NEUROLOGY 2018;83:338-347



Narcolepsie SANS cataplexie = TYPE 2

*Même critère que narcolepsie....
Hypocrétine normale ds LCR*

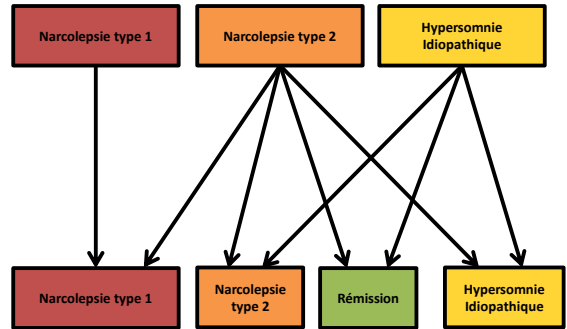
Hypersomnie idiopathique

Endormissements en sommeil LENT

Mécanismes impliqués ?

Maladies hétérogènes ? instables

Histoire naturelle des Hypersomnies Centrales

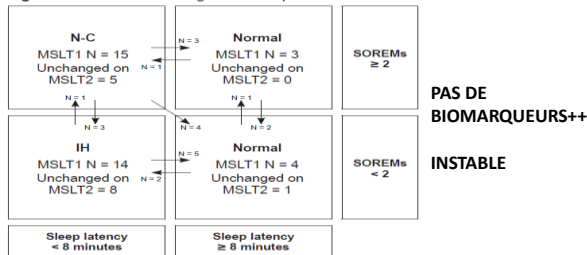


➔ HI et NT2: Maladies polymorphes, instables: Pathogénie?

Test-Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Narcolepsy without Cataplexy and Idiopathic Hypersomnia
Lucie Barateau, MD, PhD^{1,2}; Ariane Doukhal, MD^{1,2}; Lucie Barateau, MD^{1,2}; Elisa Evangelista, MD^{1,2}; Sofiene Cherini, MD¹; Isabelle Jaussent, PhD¹; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2,3}

Population clinique avec test-retest du TLE à 4 ans d'intervalle (de 2,5 mois à 16 ans)
36 sujets avec NwC ou IH ou pseudohypersomnie:

Figure 2—MSLT-based diagnosis on repeat MSLT



➔ Moyenne au 1^{er} TLE: 5,5+- 3,7 et 7,3 +- 3,9 au second: Pas de corrélation (r=0,17, p=0,3)
➔ Changement de diagnostic chez 53%: 42 % pour latence (>8 min) et 31% pour Soremps

ORIGINAL ARTICLE

Test-Retest Reliability of the Multiple Sleep Latency Test in Central Disorders of Hypersomnolence

Riagus Lopez, MD, PhD^{1,2}; Ariane Doukhal, MD^{1,2}; Lucie Barateau, MD^{1,2}; Elisa Evangelista, MD^{1,2}; Sofiene Cherini, MD¹; Isabelle Jaussent, PhD¹; Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2,3}

Two PSG-MSLTs in untreated patients with central hypersomnolence (median: 1.9 y)
22 NT1 and 75 others: NT2 (22.7%), IH (26.7%) or unspecified EDS (50.6%).

Non-cataplectic central disorders of hypersomnolence	MSLT #1				Total	MSLT #2	MSLT #2				Total
	Hypersomnia phenotype	Narcolepsy phenotype	REM dysregulation phenotype	Normal phenotype			Hypersomnia phenotype	Narcolepsy phenotype	REM dysregulation phenotype	Normal phenotype	
MSLT #1	5 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	9 (45.0%)	20	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	
MSLT #2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	16	
MSLT #1	3 (15.0%)	5 (25.0%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)	22	0 (0.0%)	1 (5.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	5	
MSLT #2	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1	
Total	14	19	9	33	75	1	15	5	1	22	

➔ Instability of MSLT values: Change in classification in NT2 and IH / NT1
➔ MSLT: To be performed twice to confirm the primary diagnosis of NT2 if stable criteria
➔ BIOMARQUEURS à Découvrir pour diagnostic / sévérité / pronostic

Neurobiologie des HI et NT2: Hypothèses?

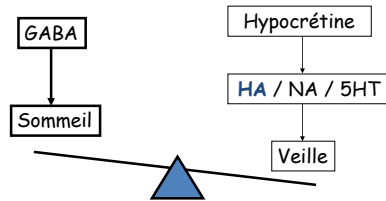
Absence of γ -Aminobutyric Acid-A Receptor Potentiation in Central Hypersomnolence Disorders

Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2}, Eliza Evangelista, MD³, Regis Lopez, MD^{1,2},
Lucie Barateau, MD^{1,2}, Isabelle Jassant, PhD¹, Thierry Cerni, PhD¹,
Mathieu Roussel, PhD² and Pierre Chazot, PhD²

NORMAL CSF HISTAMINE AND TELE-METHYLHISTAMINE LEVELS IN HYPERSOMNOLENCE

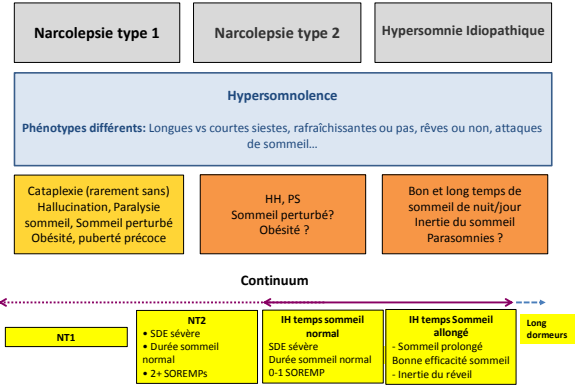
Normal Cerebrospinal Fluid Histamine and tele-Methylhistamine Levels in Hypersomnia Conditions

Yves Dauvilliers, MD, PhD^{1,2}, Eliza Evangelista, MD³, Regis Lopez, MD^{1,2},
Jean-Charles Schwartz, PhD, PhD⁴, Philippe G. Platteau, PhD, PhD⁵,
Stephane Dauvilliers, MD, PhD⁶, Charles Bonnet, MD⁷,
Algerine, Eliza-Luzi, PhD⁸, Anne-Cécile, Ouan, MD⁹,
Morgane, PhD¹⁰,
Marie-Anne, PhD¹¹,
Marie-Anne, PhD¹²,
Marie-Anne, PhD¹³,
Marie-Anne, PhD¹⁴,
Marie-Anne, PhD¹⁵,
Marie-Anne, PhD¹⁶,
Marie-Anne, PhD¹⁷,
Marie-Anne, PhD¹⁸,
Marie-Anne, PhD¹⁹,
Marie-Anne, PhD²⁰,
Marie-Anne, PhD²¹,
Marie-Anne, PhD²²,
Marie-Anne, PhD²³,
Marie-Anne, PhD²⁴,
Marie-Anne, PhD²⁵,
Marie-Anne, PhD²⁶,
Marie-Anne, PhD²⁷,
Marie-Anne, PhD²⁸,
Marie-Anne, PhD²⁹,
Marie-Anne, PhD³⁰,
Marie-Anne, PhD³¹,
Marie-Anne, PhD³²,
Marie-Anne, PhD³³,
Marie-Anne, PhD³⁴,
Marie-Anne, PhD³⁵,
Marie-Anne, PhD³⁶,
Marie-Anne, PhD³⁷,
Marie-Anne, PhD³⁸,
Marie-Anne, PhD³⁹,
Marie-Anne, PhD⁴⁰,
Marie-Anne, PhD⁴¹,
Marie-Anne, PhD⁴²,
Marie-Anne, PhD⁴³,
Marie-Anne, PhD⁴⁴,
Marie-Anne, PhD⁴⁵,
Marie-Anne, PhD⁴⁶,
Marie-Anne, PhD⁴⁷,
Marie-Anne, PhD⁴⁸,
Marie-Anne, PhD⁴⁹,
Marie-Anne, PhD⁵⁰,
Marie-Anne, PhD⁵¹,
Marie-Anne, PhD⁵²,
Marie-Anne, PhD⁵³,
Marie-Anne, PhD⁵⁴,
Marie-Anne, PhD⁵⁵,
Marie-Anne, PhD⁵⁶,
Marie-Anne, PhD⁵⁷,
Marie-Anne, PhD⁵⁸,
Marie-Anne, PhD⁵⁹,
Marie-Anne, PhD⁶⁰,
Marie-Anne, PhD⁶¹,
Marie-Anne, PhD⁶²,
Marie-Anne, PhD⁶³,
Marie-Anne, PhD⁶⁴,
Marie-Anne, PhD⁶⁵,
Marie-Anne, PhD⁶⁶,
Marie-Anne, PhD⁶⁷,
Marie-Anne, PhD⁶⁸,
Marie-Anne, PhD⁶⁹,
Marie-Anne, PhD⁷⁰,
Marie-Anne, PhD⁷¹,
Marie-Anne, PhD⁷²,
Marie-Anne, PhD⁷³,
Marie-Anne, PhD⁷⁴,
Marie-Anne, PhD⁷⁵,
Marie-Anne, PhD⁷⁶,
Marie-Anne, PhD⁷⁷,
Marie-Anne, PhD⁷⁸,
Marie-Anne, PhD⁷⁹,
Marie-Anne, PhD⁸⁰,
Marie-Anne, PhD⁸¹,
Marie-Anne, PhD⁸²,
Marie-Anne, PhD⁸³,
Marie-Anne, PhD⁸⁴,
Marie-Anne, PhD⁸⁵,
Marie-Anne, PhD⁸⁶,
Marie-Anne, PhD⁸⁷,
Marie-Anne, PhD⁸⁸,
Marie-Anne, PhD⁸⁹,
Marie-Anne, PhD⁹⁰,
Marie-Anne, PhD⁹¹,
Marie-Anne, PhD⁹²,
Marie-Anne, PhD⁹³,
Marie-Anne, PhD⁹⁴,
Marie-Anne, PhD⁹⁵,
Marie-Anne, PhD⁹⁶,
Marie-Anne, PhD⁹⁷,
Marie-Anne, PhD⁹⁸,
Marie-Anne, PhD⁹⁹,
Marie-Anne, PhD¹⁰⁰



Hypersomnolences/ Narcolepsies dans les maladies neurologiques

- En rapport avec la pathologie: *Alzheimer, SEP, PK, TC, Steinert, lésion hypothalamique...*
 - Déficit en hypocretine
 - Autres biomarqueurs: HA, MCH, DA, cytokines, amyloïde ??
- En rapport avec le traitement
- En rapport avec un mauvais sommeil de nuit
- En rapport avec des troubles psychologiques associés
- En rapport avec des pathologies mixtes



Objectifs Thérapeutiques dans Narcolepsies-Hypersomnie idiopathique

- Réduire somnolence diurne (siestes, stimulants, Education++)
- Contrôler les cataplexies, HH, PS (Xyrem, antidépresseurs)
- Améliorer le sommeil de nuit (Hygiène, Xyrem)
- Traitement des comorbidités: TCSP, SAS, dépression, obésité
- Diminuer les problèmes - conséquences psychosociales
 - Aide du patient et de la famille: Education thérapeutique
 - Association Patients: ANC
- Réévaluation des Symptômes et du Handicap: Standardisation

EFNS guidelines on management of narcolepsy

M. Billiard^a, C. Bassetti^b, Y. Dauvilliers^c, L. Dolenc-Grošelj^d, G. J. Lammers^e, G. Mayer^f, T. Pollmächer^g, P. Reading^h and K. Sonkaⁱ

^aSchool of Medicine, University of Montpellier, Montpellier, France; ^bNeurology Department, University Hospital, Zurich, Switzerland; ^cNeurology Department, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France; ^dInstitute of Clinical Neurophysiology, Division of Neurology, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia; ^eDepartment of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ^fHepata Klinič, Department of Neurology, Schwalmstadt-Treysa, Germany; ^gZentrum für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Ingolstadt, Ingolstadt, Germany; ^hThe James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK; and ⁱDepartment of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic

CHAPTER 38

EU-NN UPDATE 2021

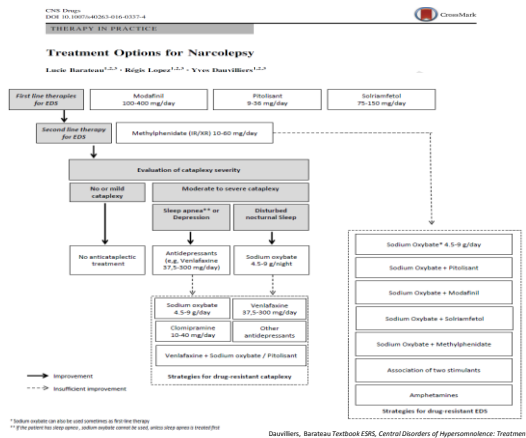
Management of narcolepsy in adults

M. Billiard,¹ Y. Dauvilliers,² L. Dolenc-Grošelj,³ G.J. Lammers,⁴ G. Mayer,⁵ K. Sonka⁶

¹University of Montpellier, France; ²Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France; ³University Medical Center, Ljubljana, Slovenia; ⁴Leiden University Medical Center, The Netherlands; ⁵Department of Neurology, Schwalmstadt-Treysa, Germany; ⁶Charles University, Prague, Czech Republic

European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition
 Edited by N. E. Gilhus, M. P. Barnes and M. Brainin
 © 2011 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-4051-1853-2

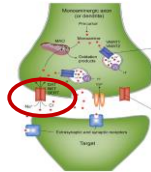
73



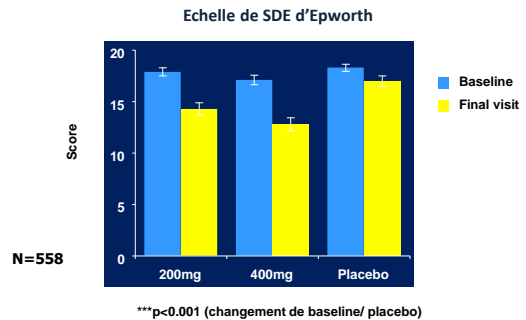
Dauvilliers, Barateau Textbook EDS, Central Disorders of Hypersomnolence: Treatment 2021

Modafinil (Modiodal[®]): Inhibe DAT

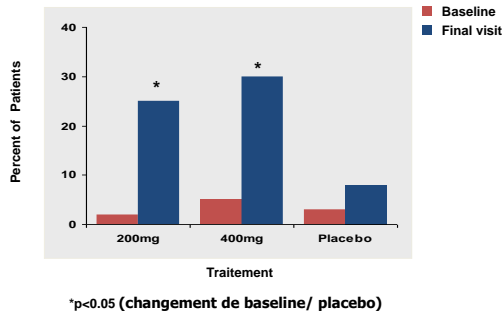
- 100 à 400 mg/jour: Parfois 600 mg...
- Indications: Narcolepsie...
 - Arrêt récent des indications HI, SDE du SAOS sous PCC
- Effet éveillant – non excitant
- Peu ou pas de dépendance / tolérance
- Effets secondaires : céphalées, insomnie
 - ECG avant la prescription
- induction enzymatique (pilule ++)
 – Inhibe cytochrome cyp2c19 : induction
 – difficile en association aux anticoagulants, antiépileptiques
 – Majore les concentrations d'ISRS
- interdiction chez les sportifs



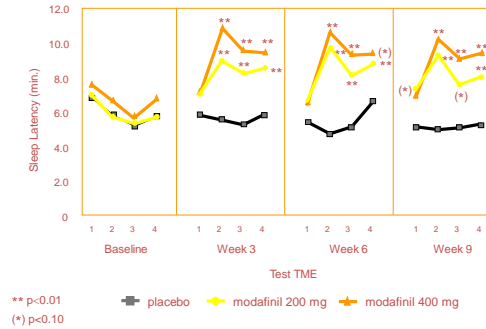
Narcolepsy 301 : Etude sur 9 sem
 Modafinil double aveugle contre placebo
 (200 and 400 mg)



Narcolepsy 301 : % de Patients avec Epworth <10



US 301 Modafinil Study Test de maintien de l'éveil

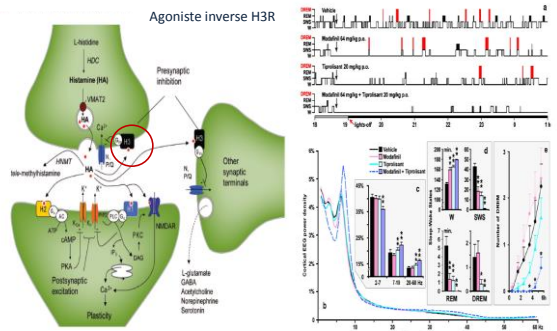


Effets secondaires:

- Modafinil
 - Céphalée, nausée, nervosité, insomnie
 - Methylphenidate et surtout les Amphetamines
 - Céphalée, nausée, nervosité, insomnie
 - A fortes doses: Effets cardiovasculaires
 - QQ réactions paranoïdes
 - Phénomène de tolérance
 - Rebond d'hypersomnolence après le sevrage
 - Peu ou pas d'addiction... (avec modafinil/ ritaline)
- ➡ Mais SDE améliorée mais pas normalisée

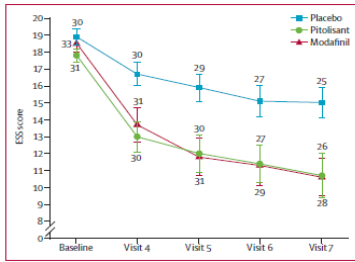
An inverse agonist of the histamine H₃ receptor improves wakefulness in narcolepsy: Studies in orexin^{-/-} mice and patients

Jian-Sheng Lin,^{a,b,*} Yves Dauvilliers,^c Isabelle Arnulf,^d Hélène Bastuji,^e Christelle Anacleit,^{a,b} Régis Parmentier,^{a,b} Laurence Kocher,^f Masashi Yanagisawa,^g Philippe Leheret,^h Xavier Ligneau,ⁱ David Perrin,ⁱ Philippe Robert,ⁱ Michel Roux,^j Jeanne-Marie Lecomte,^k and Jean-Charles Schwartz^{l,†}

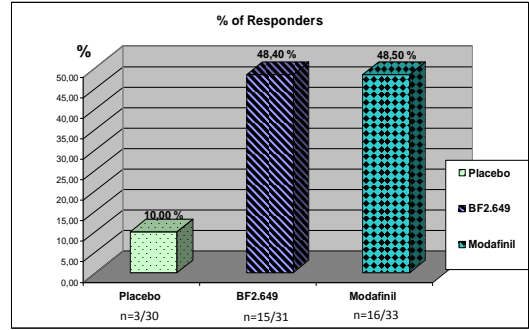


Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial

Yves Dauvilliers, Claudio Bassetti, Gerrit Jan Lammers, Isabelle Arnulf, Geert Mayer, Andrea Rodenbeck, Philippe Leheret, Claire-Li Ding, Jeanne-Marie Lecomte, Jean-Charles Schwartz, for the HARMONY1 study group*



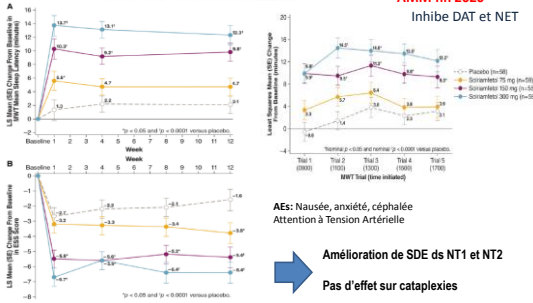
HARMONY I: Number of responders (ESS ≤ 10) at Day 56 : WAKIX 36 mg



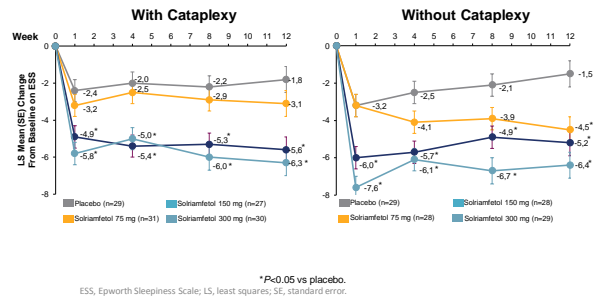
A Randomized Study of Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Narcolepsy

ANN NEUROL 2019;85:359-370
 Michael J. Thorpy, MB, ChB,¹ Colin Shapiro, MBBCh, PhD,² Geert Mayer, MD,³
 Bruce C. Corser, MD,⁴ Helene Ernstelem, MD,⁵ Giuseppe Plazzi, MD,^{6,7}
 Dan Chan, MD, PhD,⁸ Lawrence P. Carter, PhD,^{8,9} Hao Wang, PhD,¹⁰ Yuan Lu, MS,⁷
 Jed Black, MD,^{8,11} and Yves Dauvilliers, MD, PhD¹²

SUNOSI: 75 et 150 mg
 AMM fin 2020
 Inhibe DAT et NET



Solriamfetol 150 mg and 300 mg decreased sleepiness in participants with and without cataplexy

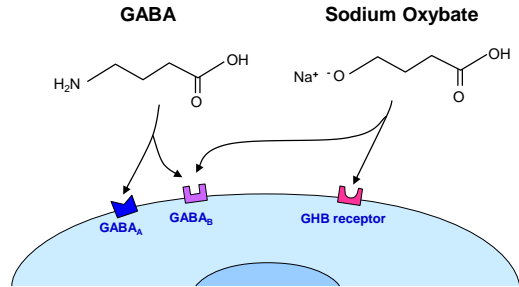


Most common TEAEs ($\geq 5\%$) were similar in participants with and without cataplexy

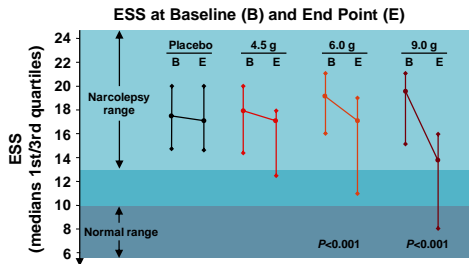
Preferred Term	Number (%) of Participants				
	Placebo (n=29)	75 mg (n=31)	150 mg (n=30)	300 mg (n=30)	Combined (n=51)
With Cataplexy					
Headache	2 (6.9)	3 (9.7)	9 (30.0)	10 (33.3)	22 (24.2)
Nasopharyngitis	1 (3.4)	4 (12.9)	5 (16.7)	2 (6.7)	11 (12.1)
Decreased appetite	1 (3.4)	2 (6.5)	3 (10.0)	5 (16.7)	10 (11.0)
Dry mouth	2 (6.9)	3 (9.7)	3 (10.0)	3 (10.0)	9 (9.9)
Nausea	0	1 (3.2)	3 (10.0)	4 (13.3)	8 (8.8)
Without Cataplexy					
Headache	1 (3.3)	3 (10.7)	5 (17.2)	8 (27.6)	16 (18.6)
Nausea	1 (3.3)	2 (7.1)	3 (10.3)	6 (20.7)	11 (12.8)
Decreased appetite	0	3 (10.7)	2 (6.9)	4 (13.8)	9 (10.5)
Anxiety	1 (3.3)	1 (3.6)	2 (6.9)	3 (10.3)	6 (7.0)
Diarrhoea	1 (3.3)	2 (7.1)	2 (6.9)	1 (3.4)	5 (5.8)
Nasopharyngitis	2 (6.7)	1 (3.6)	3 (10.3)	1 (3.4)	5 (5.8)

TEAE, treatment-emergent adverse event.

Sodium Oxybate: Sites d'action



Baisse du score d'Epworth Sodium Oxybate: Etude contrôlée sur 8 sem



N=224 SXB-15

ESS = Epworth Sleepiness Scale.

Traitement stimulant maintenu

Black J. 2004; Philadelphia

Effets secondaires Sodium Oxybate: Etudes contrôlées sur 8 sem

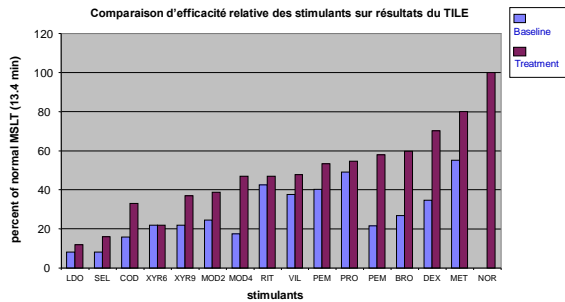
	Placebo	Incidence (%) Sodium Oxybate (g)			P Value
		4.5	6.0	9.0	
Nausée	3.3	11.8	15.9	27.3	0.002
Vertige	1.7	11.8	15.9	23.6	0.002
Somnolence	0.0	1.5	1.6	10.9	0.005
Enurésie	1.7	7.4	6.3	12.7	0.126
Trouble de l'attention	0.0	2.9	0.0	7.3	0.027
Douleur dorsal	1.7	0.0	6.3	0.0	0.035
Désorientation	0.0	1.5	0.0	7.3	0.013
Dyspnée	1.7	0.0	6.3	0.0	0.035
Crampes muscul	0.0	0.0	1.6	5.5	0.037
Contusion	0.0	0.0	0.0	5.5	0.011
Somnambulisme	0.0	0.0	0.0	5.5	0.011

Adverse events > 5% in any sodium oxybate group and whose incidence was dose-related ($P < 0.05$), except enuresis.

SXB-15 N = 246 patients.

Data presented at the 2004 AFSS meeting.

Quelque-soit la médication, les narcoleptiques ont quasi-jamais un TILE normal



LDO: L-DOPA; SEL: selegiline; COD: codeine; XYR6: Xyrem 6.0g; XYR9: Xyrem 9.0g; MOD2: modafinil 200 mg; MOD4: modafinil 400 mg; RIT: ritanserin; VIL: viloxazine; PEM: pemoline; PRO: protriptyline; BZQ: DEX: dexamphetamine; MET: metamine
 Normal MSLT = 13,4 min chez sujets normaux
 Adapted from MM Miller et al. Sleep 1994;17:352-371, by G Mayer.

Guidelines pour Traitement des Cataplexies

Table III. Pharmacological treatment for cataplexy.

Anticataplectics

First-line treatments:

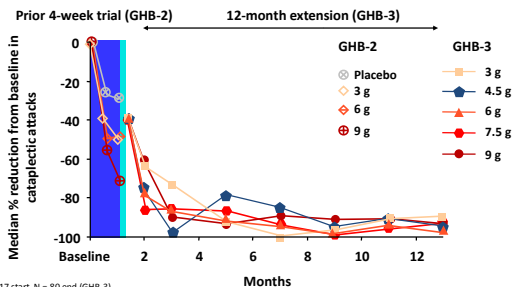
- Gamma-hydroxybutyrate (6–9 g/day)
- Tricyclic antidepressants (at low doses)
 - Clomipramine (10–20 mg/day)
 - Protriptyline (5–10 mg/day)
- Serotonin reuptake inhibitors
 - Fluoxetine (20–60 mg/day)
 - Fluvoxamine (25–200 mg/day)
 - Citalopram (20–40 mg/day)
- Noradrenaline and serotonin reuptake inhibitor
 - Venlafaxine (75–200 mg/day)

If persistent difficulties:

- Tricyclic antidepressants (medium to high doses)
 - Clomipramine (30–100 mg/day)
 - Protriptyline (20–80 mg/day)
- Noradrenaline reuptake inhibitors
 - Viloxazine (100–300 mg/day)
 - Reboxetine (2–10 mg/day)
 - Atomoxetine (40–100 mg/day)
- Mazindol (1–4 mg/day)
- Or Selegiline (20–40 mg/day)

Dauvilliers and Tafti 2006, Billiard et al EFNS 2006

Sodium Oxybate: Efficacy in Cataplexy Over 12 Months Open-Label Extension Trial



N = 117 (start) N = 80 (end) (GHB-3).
 P < 0.001 vs baseline.
 Stimulant medications maintained. **Seul traitement dans l'indication cataplexie**
 US Xyrem Multicenter Study Group. Sleep. 2003;26:31.

Antidépresseurs : Problèmes

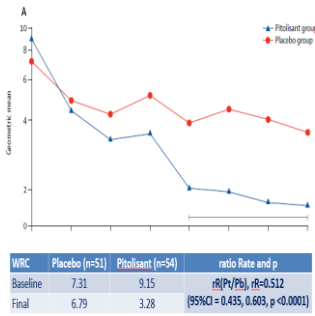
- Tolérance (poids, libido...)
- Rebond (pas avec Xyrem!)
 - Augmentation des cataplexies au sevrage
 - "Risque d'Etat de Mal Cataplectique"
- Réponse thérapeutique variable (ADT3 > IRS)

Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Zofan Soukka, Yves Dauvilliers, Yvonne Amlajkovic, Inna Poveromova, Sargis Krjivo, Svitlana Jankovic, Karol Sunka, Philippe Leheret, Isabelle Lacombe, Jeanne-Marie Lacombe, Jean-Charles Schwartz, for the HARMONY-CTP study group*



	Pitolisant group (n=54)	Placebo group (n=51)
Median age, years	34 (18-64)	35 (18-66)
Mean weight, kg	80.1 (17.5)	85 (18.3)
Mean height, cm	171.4 (9.3)	172 (10.7)
Mean body mass index, kg/m ²	27.2 (5.2)	28.8 (6)
Men	26 (48%)	27 (53%)
Cataplexy episodes per week at screening	11 (9.9)	9.2 (8.8)
Mean sleep latency	4.2 (3.2)	4.7 (4.5)*
Mean ESS score at screening	17.3 (3.3)	17.4 (3.4)
History of associated symptoms		
Hallucinations	16 (29%)	14 (28%)
Ongoing hallucinations	32 (59%)	27 (53%)
Automatic behaviour	16 (30%)	14 (28%)
Ongoing automatic behaviour	13 (24%)	13 (26%)
Disturbed night sleep	37 (69%)	32 (63%)
Ongoing dysomnia	33 (61%)	31 (61%)
Sleep paralysis	32 (59%)	32 (63%)
Ongoing sleep paralysis	24 (44%)	30 (59%)
Number of patients with at least one cataplexy medication in previous 3 months	22 (41%)	41 (80%)
Number of patients continuing cataplexy medications during the trial	4 (7%)	8 (16%)
Mean EDH-13 item score at screening	5.3 (4.1)	5.3 (4.3)

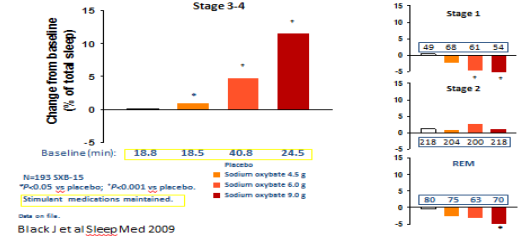


Prise en charge du mauvais sommeil de nuit

Hypnotiques type BZD, Z-drug: pas d'indication!

- Efficacité limitée, tolérance, rebond d'insomnie
- SDE résiduelle

Sodium Oxybate : Consolide sommeil de nuit



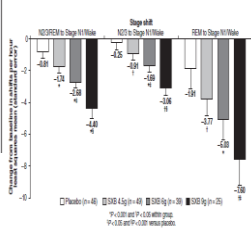
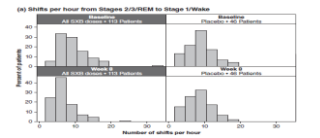
Regular Research Paper

Effect of sodium oxybate on disrupted nighttime sleep in patients with narcolepsy

THOMAS ROTH¹, YVES DAUVILLIERS², DIANE GUNTA³, ISABELLA ALVAREZ-MORINHE^{1,4}, EFM DYMIN^{1,4} and JESÉ BLANCH^{1,4}
¹Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA; ²Neurologie-Hypnologie, HECM, Sleep Disorder Center, Unit de Chéroux, Hôpital, CHU Montpellier, Montpellier, France; ³Case Western Reserve, Case Medical Center, Cleveland, OH, USA; ⁴Montreal Center for Sleep Research and Medicine, Montreal, QC, Canada

Table 1 Baseline demographic and sleep characteristics of patients who had available sleep stage (SS) subjects who had data available at both baseline and end of study

	Placebo (n=40)	SOD 4.5 g (n=48)	SOD 6 g (n=38)	SOD 9 g (n=38)
Sex, n (%)				
Male	13 (32.5)	17 (35.4)	15 (39.5)	12 (31.6)
Female	27 (67.5)	31 (64.6)	23 (60.5)	26 (68.4)
Age, years, mean (SD)	40.9 (15.8)	40.1 (15.8)	40.3 (16.7)	40.2 (17.8)
Race, n (%)				
White	42 (91.3)	38 (79.2)	34 (87.2)	24 (62.6)
Black	2 (4.3)	10 (20.8)	3 (7.7)	1 (2.6)
Other	2 (4.3)	3 (6.0)	2 (5.1)	0
Narcolepsy duration, years, mean (SD)	12.1 (14.4)	11.9 (11.6)	12.0 (13.6)	10.4 (13.2)
ESS score ^a , mean (SD)	17.4 (3.7)	17.5 (4.3)	17.4 (4.2)	18.2 (4.8)
Cataplexy index ^b , mean (SD)	38.8 (16.9)	48.4 (22.8)	32.7 (20.8)	41.2 (28.8)
Sleep quality score ^c , mean (SD)	1.7 (2.7)	1.6 (2.9)	1.8 (2.6)	1.8 (2.7)
Time per hour Stage N2/REM, mean (SD)	8.9 (2.8)	8.2 (2.9)	8.1 (4.1)	9.6 (6.6)
From Stage N2/REM	12 (30)	7.8 (2.0)	8.1 (4.8)	8.8 (6.4)
From REM	16.8 (10.9)	14.8 (8.1)	14.2 (7.2)	12.7 (9.2)



Prise en Charge dans Conditions Particulières

- Patients réfractaires
- Enfants: Deux études:
 - Xyrem finalisé: Acceptation aux US: bientôt EU officiellement
 - Pitolisant: En cours chez l'enfant
- Grosse: Contre indication des médicaments++ (Modiodal)
- Anesthésie
- Sujets Agés
- Prise en charge avec les années
 - Beaucoup de Comédications ... Peu d'études

Prise en charge de l'enfant

Individual drugs	All patients (n = 40)	Prepubertal onset (n = 19)	Peripubertal onset (n = 14)	Postpubertal onset (n = 7)
Modafinil (Provigil)	93 → 78; (84)	84 → 68; (81)	100 → 93; (93)	100 → 71; (71)
Sodium oxybate (Xyrem)	85 → 68; (79)	89 → 68; (76)	79 → 64; (82)	86 → 86; (100)
Venlafaxine (Effexor)	70 → 48; (68)	63 → 37; (58)	71 → 57; (73)	86 → 57; (83)
Methylphenidate (Ritalin)	63 → 0; (0)	74 → 0; (0)	57 → 0; (0)	43 → 0; (0)
Methylphenidate (Concerta)	25 → 5; (20)	37 → 5; (14)	14 → 0; (0)	14 → 14; (100)
Fluoxetine (Prozac)	30 → 7.5; (25)	37 → 0; (0)	21 → 14; (66)	29 → 14; (50)
Other SSRIs*	15 → 0; (0)	11 → 0; (0)	21 → 0; (0)	14 → 0; (0)
Tricyclic antidepressants*	20 → 2.5; (13)	11 → 0; (0)	21 → 7; (33)	43 → 0; (0)
Atomoxetine (Strattera)	15 → 5; (33)	5 → 5; (100)	29 → 7 (25)	14 → 0; (0)
Others†	7.5 → 0; (0)	5 → 0; (0)	0 → 0; (0)	29 → 0; (0)

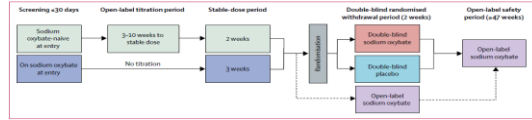
International trial on Xyrem/pitolisant in children with narcolepsy type 1

Used off-label

Aran et al SLEEP 2011

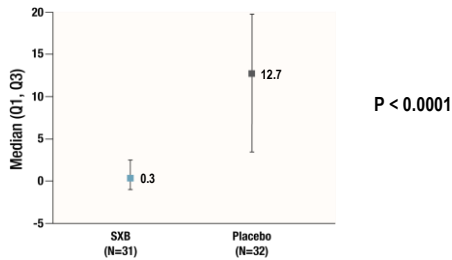
Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation

Chagnac-Velazquez, G, et al. *Narcolepsy: From Diagnosis to Care*. Elsevier; 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813445-5.ch014>



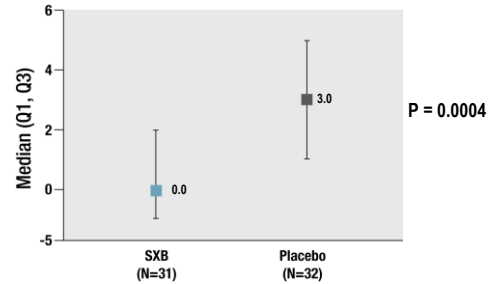
	Efficacy population		Enrolled population (N=106)
	Placebo (n=32)	Sodium oxybate (n=31)	
Age (years)			
Mean (SD)	11.8 (2.5)	11.6 (2.5)	11.8 (2.4)
Median (range)	12.0 (7-16)	12.0 (7-16)	12.0 (7-16)
Age group (years)			
7-11	14 (44%)	12 (39%)	38 (36%)
12-17	18 (56%)	19 (61%)	68 (64%)
Sex			
Male	17 (53%)	18 (58%)	63 (59%)
Female	15 (47%)	13 (42%)	43 (41%)
Sodium oxybate status at study entry			
Naive	19 (59%)	20 (65%)	74 (70%)
Taking sodium oxybate	13 (41%)	11 (35%)	32 (30%)
Previous sodium oxybate use (months)			
n	14	11	33
Mean (SD)	19.93 (14.4)	24.64 (19.2)	18.2 (16.0)
Median (range)	12.5 (7.0-52.0)	15.0 (2.0-49.0)	12.0 (2.0-52.0)

Changement sur la fréquence des cataplexies



Rank based ANCOVA with treatment and baseline cataplexy as a covariate; Change in cataplexy from stable dose period to double-blind period; SXB, sodium oxybate

Changement sur Epworth CHAD



XYREM accepté aux USA dans la narcolepsie chez l'enfant en 2018
Attente en EU pour 2019
Etude en cours à Montpellier-Yale dans Hypersomnie Idiopathique

NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS NT1 ?

Arrêt de destruction neuronale?
Immunothérapie

Immunothérapie: Quelle population? Quand? Quel Traitement?



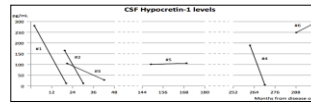
Y. Dauvilliers, MD, PhD
B. Ahadi, MD
E. Maa, MD, PhD
F. Michel, MD
M. Tafti, MD

NORMALIZATION OF HYPOCRETIN-1 IN NARCOLEPSY AFTER INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT
In May 2006, a 28-year-old woman abruptly experienced excessive daytime sleepiness (EDS) and 2 to 3

level that completely reversed after IVIg treatment shortly after disease onset, given additional arguments that narcolepsy might be an autoimmune disease. Another striking finding was the improvement of both cataplexy and EDS after IVIg perfusions. As hypocretin

Longitudinal Cerebrospinal Fluid Hypocretin-1 and Histamine Changes in Narcolepsy

Regis Lopez^{1,2,3}, Lucie Barateau^{1,2,3}, Elisa Evangelista^{1,2,3}, Sofiene Chenini^{1,2,3}, Isabelle Jaussent^{2,3}, Yves Dauvilliers^{1,2,3*} SLEEP 2017



Population cible

- Début récent
- NT1 avec orexine « limite »?
- Clones lymphocytaires activés ?
- **Inflammation dans SNC? PET MG**
- Nouveau vaccin ?

NOUVEAUX TRAITEMENTS DANS NT1 !

Arrêt de destruction neuronale?
Immunothérapie

Agoniste Hypocretinergique?

Arrêt de destruction neuronale?
Immunothérapie

Agoniste Hypocretinergique?

Symptomatique (SDE- cataplexie...)

Pitolisant
Xyrem LP/ Mg
Modafinil-Anticonnexe
Solriamfetol (NT1/SAS avec SDE)

Optimiser Balance Bénéfice-Risque

Patient Reported Outcomes, Sécurité...
Médecine Personnalisée

Nouveaux traitements dans Narcolepsie type 2 et Hypersomnie idiopathique

Narcolepsie Type 2: OUI

Symptomatique (SDE)
 Modafinil, Pitolisant
 Solriamfetol (NT1/2/SAS avec SDE)
FUTUR: Xyrem Mg ...Xyrem LP ??
 Agonistes récepteurs orexin

Hypersomnie idiopathique:

Pas de traitements
 AMM/remboursés

Perspectives

Symptomatique
 (Hypersomnie et SDE)
 Deux études en cours:
 Xyrem: avec PSG TME – CHU Montpellier
 Xyrem Mg: Etude JAZZ finalisée

Optimisation du SUIVI

Optimiser Balance Bénéfice-Risque
 Efficacité, Sécurité...
 Médecine Personnalisée

Mesures d'Efficacité

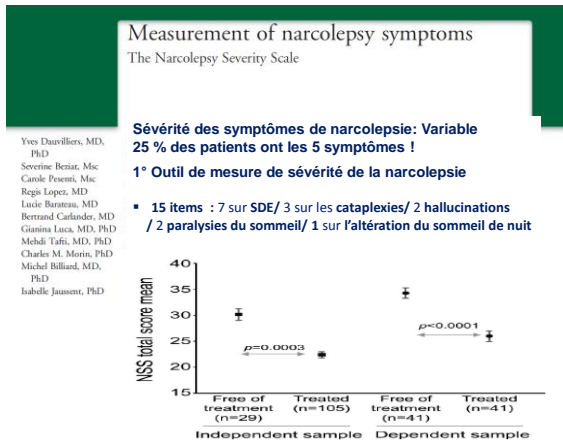
- Clinique: Chaque 6 mois- 1 an
- Interview clinique + Questionnaires
 - ESSSF-36, EQ5D, BDI...
 - Performances (Ecole/ Professionnel....) ?
 - Echelle spécifique: **NSS et IHSS**



Neurophysiologique = TME: Chaque 5 ans ou changement de traitement
 -Pour évaluer les risques (conduite), comorbidités

Mesures de Sécurité / Tolérance

- Examen clinique: IMC, TA...
- Risque de dépression
- Risque cardiovasculaire: MAPA...



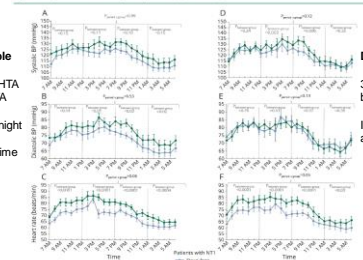
Effect of psychostimulants on blood pressure profile and endothelial function in narcolepsy

Antonio Basso, PhD, Régis Lopez, MD, PhD, Lucie Barthelemy, MD, Sofiane Chentou, MD, Corinne Pateuil, MSc, Jean-Louis Pépin, MD, PhD, Isabelle Jacquot, PhD, and Yves Dauvilliers, MD, PhD
 Neurology 2020;39(4):e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000004411

Correspondence: Dr. Dauvilliers, yves.dauvilliers@chu-montpellier.fr

To assess on ABPM and endothelial functioning in 160 NT1 patients:

Figure Twenty-four-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring



Independent sample

68 untreated: 40% HTA
 54 treated: 58% HTA

Increased 24h,day night DBP and HR
 Mostly during nighttime

Dependant sample

38 evaluated twice before /after medication

Increased 24h SBP and HR in treated group

Patients with NT1 treated with psychostimulants had higher DBP and HR
 At risk for CVD: Careful follow-up and specific management

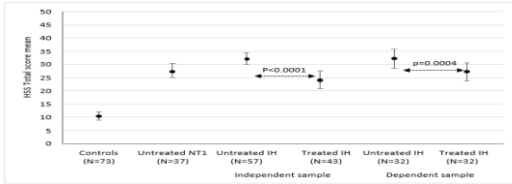
Measurement of Symptoms in Idiopathic Hypersomnia: The Idiopathic Hypersomnia Severity Scale

Y Dauvilliers,^{1,2} E Evangelista^{1,2}, L Barateau^{1,2}, R Lopez^{1,2}, S Chenini¹,
C Delbos¹, S Beziat^{1,2}, J Jausse²

Neurology 2019

Echelle à 14-item :

5 items sur Sommeil de Nuit /Inertie et 9 items sur le Jour/Performances
Echelle reproductible, robuste



IHSS permet

- Quantification des symptômes liés à IH
- Identification et suivi des patients, et améliorer prise en charge

CONCLUSION - PERSPECTIVES

- Mieux comprendre l'Epidémiologie des Hypersomnolences "Stables"
- Mieux quantifier symptômes (Outils!), Meilleur diagnostic !
- Diminuer le délai au diagnostic et le handicap personnel et sociétal
- Trouver des biomarqueurs - OMIC des Hypersomnies centrales
- Mieux comprendre la cause de la mort des neurones à hypocretine
- Envisager une **Médecine de Précision: Personnalisée - Préventive**
avec un bon rapport Bénéfice-Risque

110