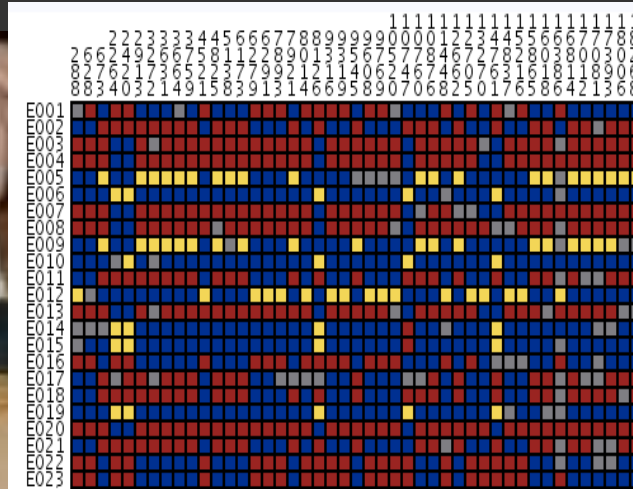


Sommeil Hors-SAS: Update en 2011



Pr Yves DAUVILLIERS

**Centre de Référence National sur Narcolepsie,
Hypersomnie, Service de Neurologie
INSERM U1061, Montpellier, France**

*Conflit d'intérêt avec UCB Pharma, Cephalon, Novartis et Bioprojet.
Article L4113-13*

Narcolepsie

**Environnement
/ Autoimmunité**

Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy

Yves Dauvilliers, MD, PhD¹; Jacques Montplaisir, MD, PhD^{2,3}; Valérie Cochen, MD, PhD¹; Alex Desautels, MD^{2,4}; Mali Einen, BA⁵; Ling Lin, MD, PhD⁵; Minae Kawashima, PhD⁵; Sophie Bayard, PhD¹; Christelle Monaca, MD, PhD⁶; Michel Tiberge, MD⁷; Daniel Filipini, MD²; Asit Tripathy, MD⁸; Bich Hong Nguyen, MD^{1,9}; Suresh Kotagal, MD¹⁰; Emmanuel Mignot, MD, PhD⁵

Table 1—Characteristics of post H1N1 narcolepsy patients

Case#	Referral/Country	Age at diagnosis (years)	Time between H1N1 exposure to cataplexy onset	H1N1 exposure (vaccine manufacturer)	Date of Vaccine	Date of EDS	Date of Cataplexy
1	Stanford/Switzerland	10	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	1/5/10	1/5/10
2	Mayo Clinic/US	3	6 weeks	H1N1/no adjuvant (MedImmune-mist and Panenza)	11/09 (mist); 1/10 (injectable)	2/26/10	3/3/10
3	Stanford/US	9	2 weeks	H1N1/no adjuvant (injectable)	12/09	1/10	1/10
4	Stanford/UK	3.5	15 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	1/10	4/10	4/10
5	Montpellier/France	38	2 days	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	12/09	12/09
6	Montpellier/France	19	16 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	3/10	5/10
7	Montpellier/France	14	5 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	1/10	2/10	3/10
8	Montpellier/France	14	20 weeks	H1N1/no adjuvant (Panza)	11/09	3/10	4/10
9	Montpellier/France	13	8 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	12/09	12/10	3/10
10	Montpellier/France	49	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Pandemrix)	1/10	2/10	2/10
11	Montreal/Canada	17	3 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	12/09	1/10	1/10
12	Montreal/Canada	41	13 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	11/09	1/10	3/10
13	Montreal/Canada	11	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	12/09	12/09	12/09
14	Montreal/Canada	51	4 weeks	H1N1 with adjuvant: AS03 (Arepranrix)	12/09	1/10	1/10
15	Stanford/Hong Kong	45	8 weeks	H1N1 infection likely (positive daughter)	No vaccination	10/09	1/10
16	Stanford/US	5	6 weeks	H1N1 infection documented	No vaccination	10/09	10/09
Mean		21.5	7.4 weeks				
SE		4.3	1.4 weeks				

Narcolepsie avec cataplexie typique (PSG, MSLT, HLA+, Orexine bas)

- Age de début parfois extrême, début brutal, formes sévères!
- ASLO + dans 68%, Trib2 négatif, IRM (n=6) normale

Délai Exposition vaccin et narcolepsie: 2-8 sem

Bilan cas Français (n=32) – 29/08/2011

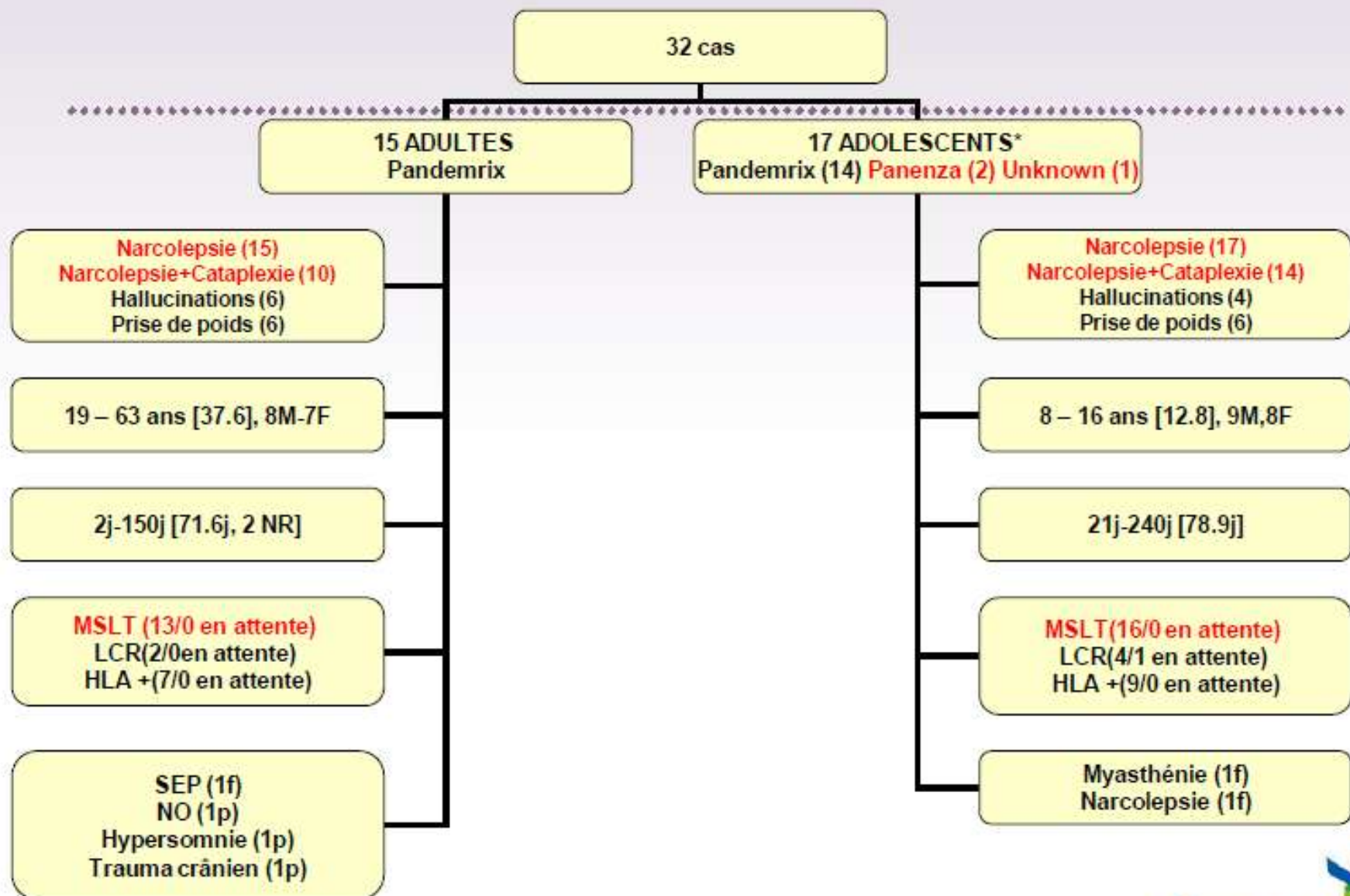


Table 3. The diagnoses of narcolepsy (ICD-10 G47.4), age (in years) according to the calendar year

Age* group	2006	2007	2008	2009	2010
0-4	0	0	0	1	0
5-9	0	1	0	0	18
10-14	2	1	5	3	29
15-19	3	4	9	6	15
20-24	3	10	6	14	3
25-29	2	8	4	7	7
30-34	5	5	4	8	2
35-39	1	3	6	5	4
40-44	6	3	3	3	4
45-49	4	6	3	4	4
50-54	2	4	3	3	0
55-59	3	6	4	3	3
60-64	3	4	6	1	5
65-69	3	2	4	3	6
70-74	3	1	1	3	2
75-79	2	1	2	2	0
80-	2	0	0	2	0
Total	44	59	60	68	102

FINLAND CASES

Proportion élevée
de cas pédiatriques!!

Courtesy of M Partinen!

En Europe

-Prévalence de la narcolepsie avec cataplexie :
20-30 cas pour 100 000 personnes

-Incidence annuelle estimée:
7 à 8 nouveaux cas par million de personnes
soit en France l'apparition d'environ 400 nouveaux cas par an

Dans le monde:

- 31 millions de doses Pandemrix (47 pays)
- 4.2 millions vaccin Pandemrix en France et 1.4 Panenza!: dû à AS03?
- 178 cas de narcolepsie rapportée à ce jour post pandemrix!

Table 4. Notified narcolepsy cases after having received Pandemrix / Arepanrix

Country	Notified cases	Vaccinated 4-19 year olds	Cases / 100 000 vaccinated
Island	3	31 958	9,4
Finland	54	668 000	8,1
Sweden	58	1 193 000	4,9
Norway	8	510 000*	1,6
The Great Britain	2	295 000**	0,7
Germany	5	928 000***	0,5
Canada	2	~ 2 000 000	0,1

* 5-18 years of age

** 5-16 years of age

*** 0-17 years of age



Surtout en Suède, Finlande et Islande!! Et surtout des enfants ?

ORIGINAL ARTICLE

Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59®-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy

THEODORE F. TSAI, ANTONIO CRUCITTI, PANTALEO NACCI, UWE NICOLAY, GIOVANNI DELLA CIOPPA, JOHN FERGUSON & RALF CLEMENS

*From Novartis Vaccines and Diagnostics, Cambridge, MA***Table I. MF59-adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccine clinical trials explored for narcolepsy-related preferred terms.**

Vaccine	Antigen	Description
Fluad	H1N1, H3N2, B	MF59-adjuvanted seasonal vaccine
Agrippal®	H1N1, H3N2, B	Non-adjuvanted seasonal vaccine
Fluvirin®	H1N1, H3N2, B	Non-adjuvanted seasonal vaccine
Optaflu®	H1N1, H3N2, B	Non-adjuvanted cell culture-derived seasonal vaccine
Celtura®	H1N1	MF59-adjuvanted cell culture-derived pandemic vaccine
Focetria	H1N1	MF59-adjuvanted pandemic influenza vaccine
Fluvirin (H1N1)*	H1N1	Non-adjuvanted pandemic influenza vaccine
FCC-H5N1	H5N1	MF59-adjuvanted cell culture-derived pandemic vaccine
Aflunov®	H5N1	MF59-adjuvanted pandemic/pre-pandemic vaccine

*Formulations with MF59 adjuvant were also studied.

Données Pharmacovigilance Novartis: 23.2 Millions doses (Argentine: 10 M)

➔ Effets secondaires entre 1 semaine et 3 mois : 5305 effet secondaires

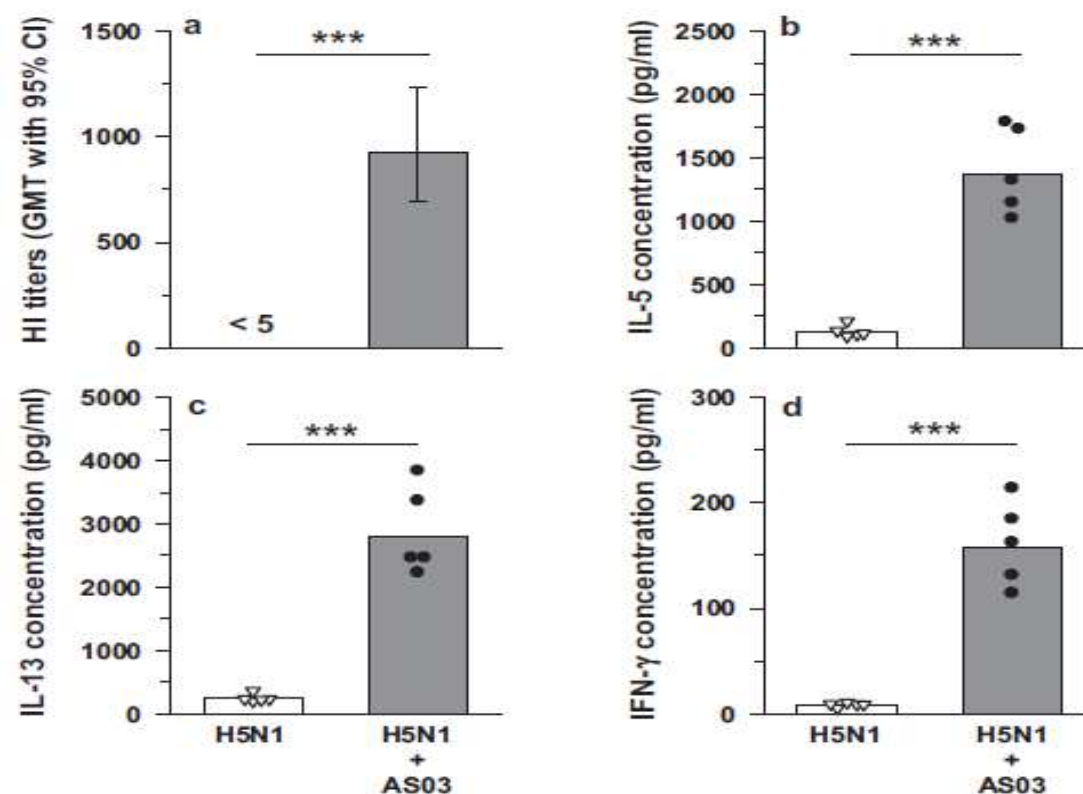
Narcolepsie = 0

Adjuvant System AS03 containing α -tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity

Sandra Morel^{a,*}, Arnaud Didierlaurent^{a,1}, Patricia Bourguignon^a, Sophie Delhaye^a, Benoît Baras^a, Valérie Jacob^a, Camille Planty^a, Abdelatif Elouahabi^a, Pol Harvengt^a, Harald Carlsen^b, Anders Kielland^b, Patrick Chomez^a, Nathalie Garçon^{a,2}, Marcelle Van Mechelen^{a,2}

Pandemrix contient AS03 + α -tocophérol + squalène

- Nouvelle génération de vaccin pour grippe saisonnière
- Plus efficace dans le temps / sels d'aluminium



AS03 augmente la production

- Cytokines au niveau du site d'injection /gg lymph
- Anticorps dans sang

Nombreuses questions persistent!!

1. Augmentation de l'incidence de la maladie??

- Si oui : liée à quoi ?? Média, Recrutement... ou H1N1/AS03 ?
 - Cas récents diagnostiqués plus vite
- Ou réelle augmentation du nombre de cas?

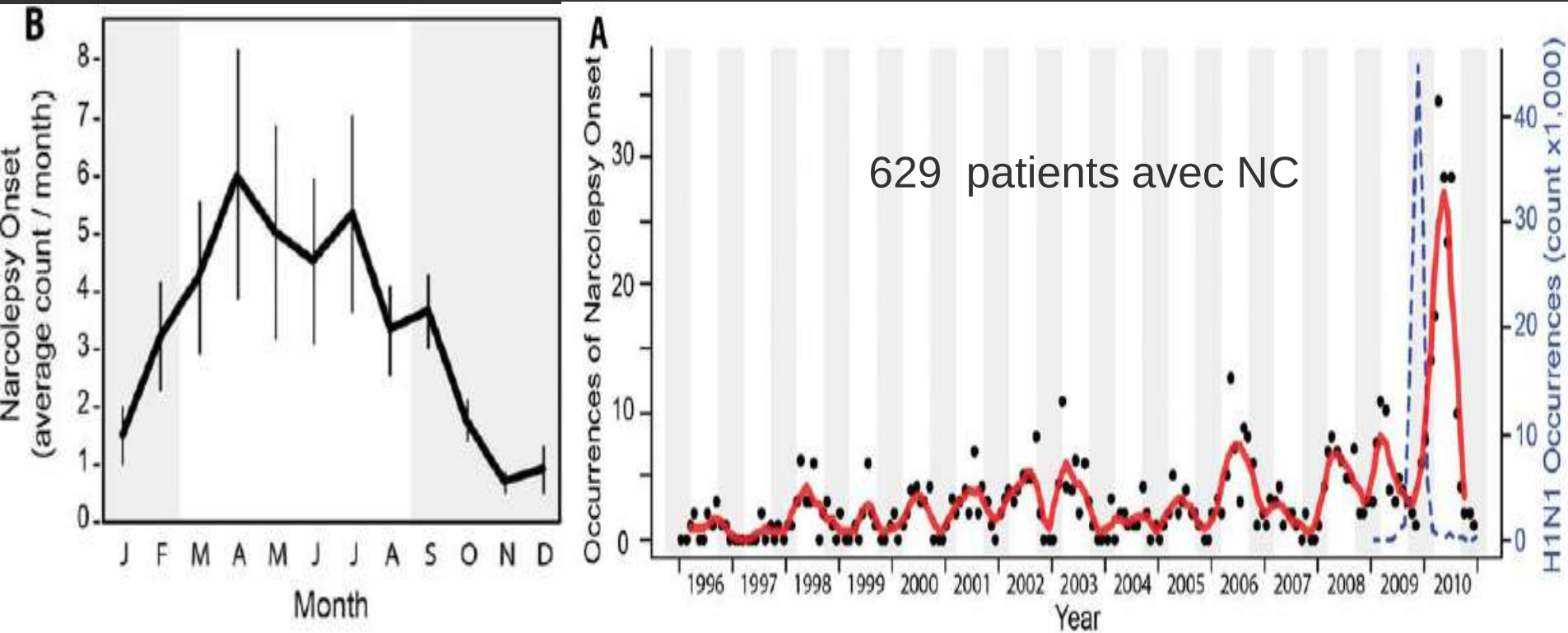
2. Lien avec H1N1: infection / vaccin/ AS03??

- Réel facteur de risque ?
- Effet du vaccin uniquement ou H1N1 lui-même?
ou autres FDR associés (ASLO, AS03...)
- CAT: Supprimer l'adjuvant? OUI!
Que chez sujets HLA DQB*0602?
= Intérêt de la vaccino-génomique ?

3. Phénotype similaire ?, réponse au TTT identique? IVIg ?

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

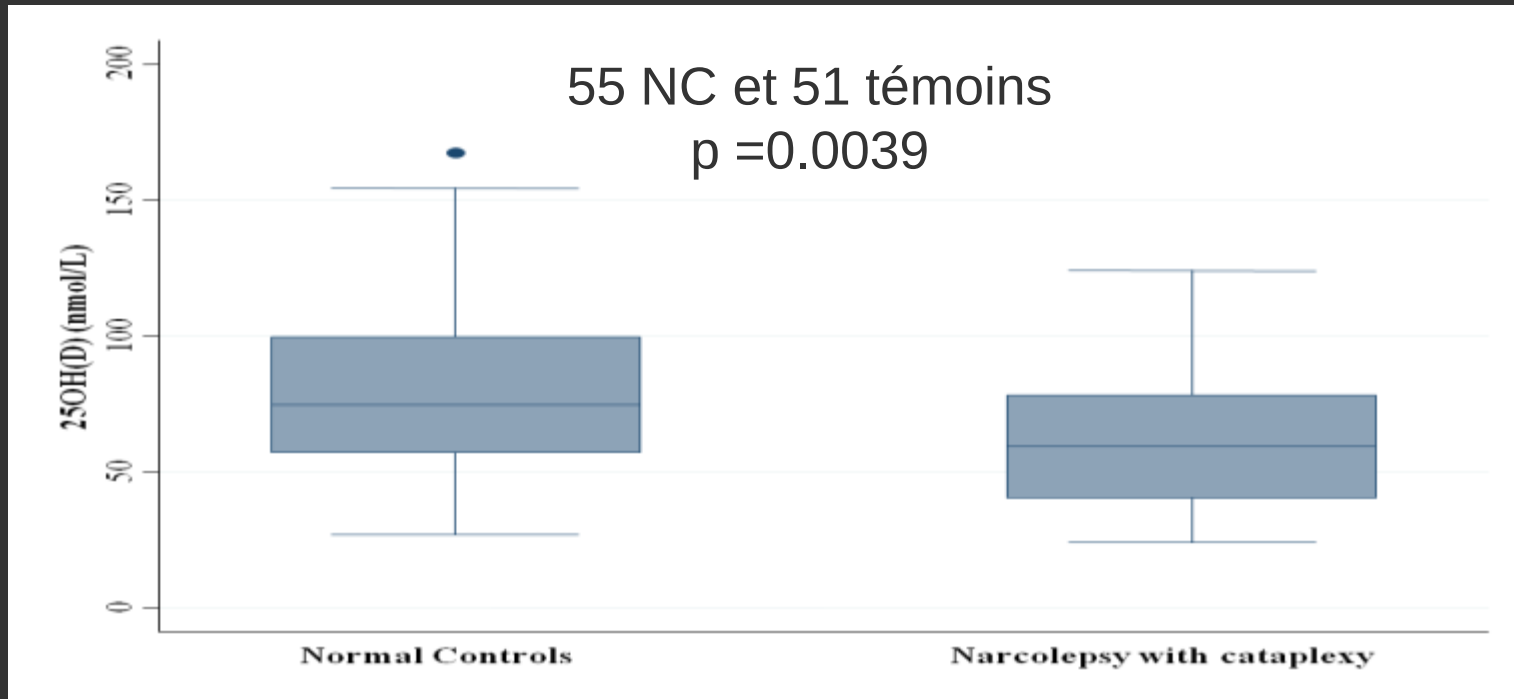
Fang Han, MD,¹ Ling Lin, MD, PhD,² Simon C. Warby, PhD,² Juliette Faraco, PhD,² Jing Li, BS,¹ Song X. Dong, MD,¹ Pei An, BS,¹ Long Zhao, BS,¹ Ling H. Wang, MD,¹ Qian Y. Li, MD,¹ Han Yan, MD,¹ Zhan C. Gao, MD,¹ Yuan Yuan, MD,¹ Kingman P. Strohl, MD,³ and Emmanuel Mignot, MD, PhD²



Augmentation du risque d'être narcoleptique en 2009-10/ 1996-2008₁₀
 n=173 / 53 estimés... (OR: 3,2) et 12 avec vaccination H1N1 !!

Low Vitamin D in Narcolepsy with Cataplexy

Bertrand Carlander¹, Anne Marie Puech-Cathala², Isabelle Jaussent³, Sabine Scholz¹, Sophie Bayard^{1,3}, Valérie Cochen¹, Yves Dauvilliers^{1,3*}



VIT D divisé en quartiles:

Risque d'être NC qd taux bas de VIT D (< 45, OR: 3.6, p=0.01)

Rôle de cette baisse dans physiopathologie ? Autoimmunité!

Rôle de substitution en VIT D chez ces patients ?

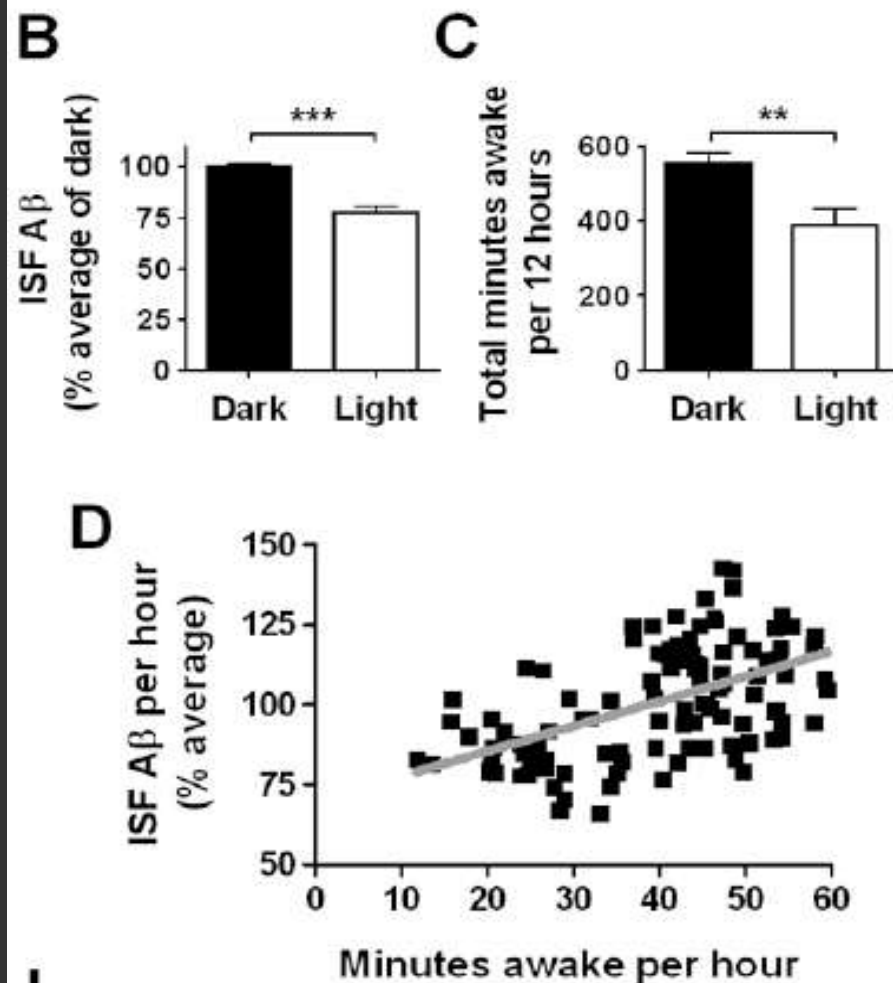
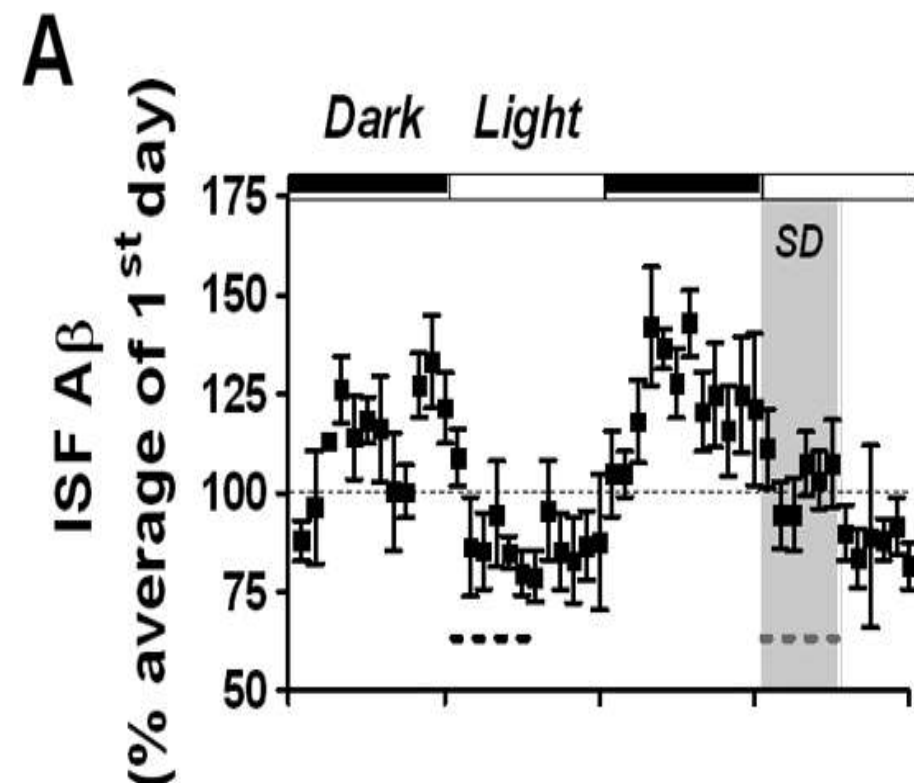
Hypocrétine et Alzheimer

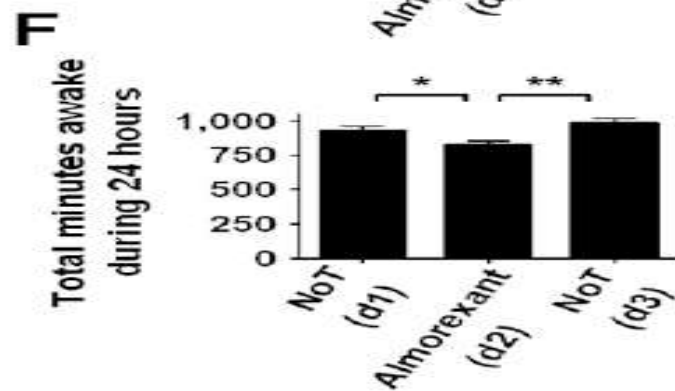
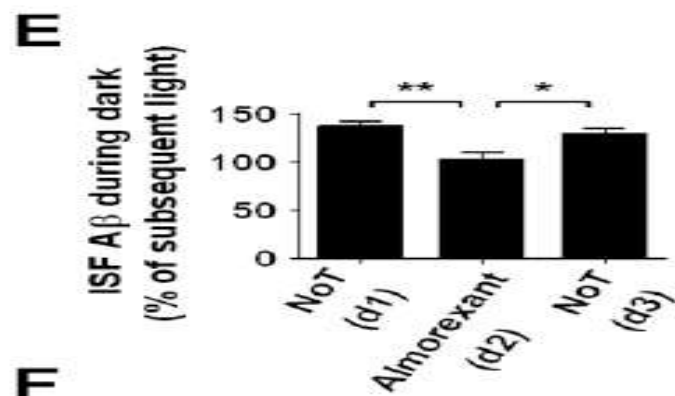
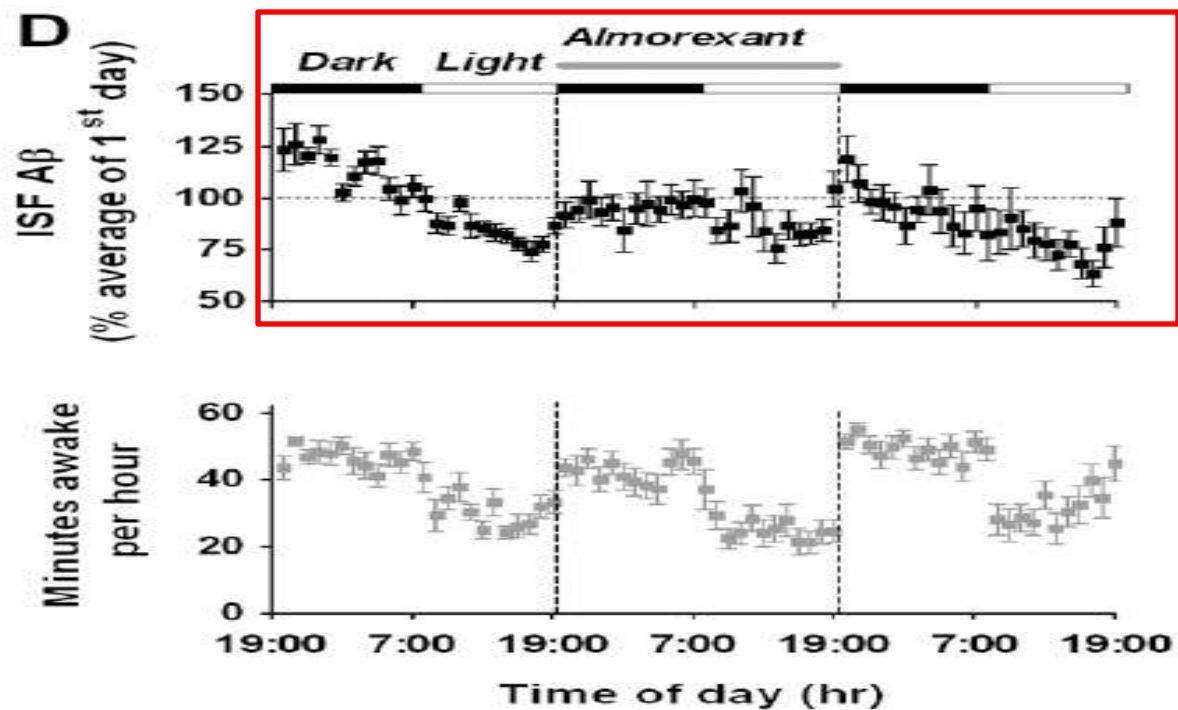
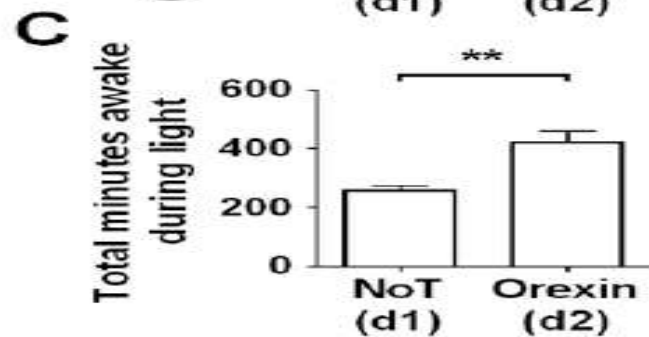
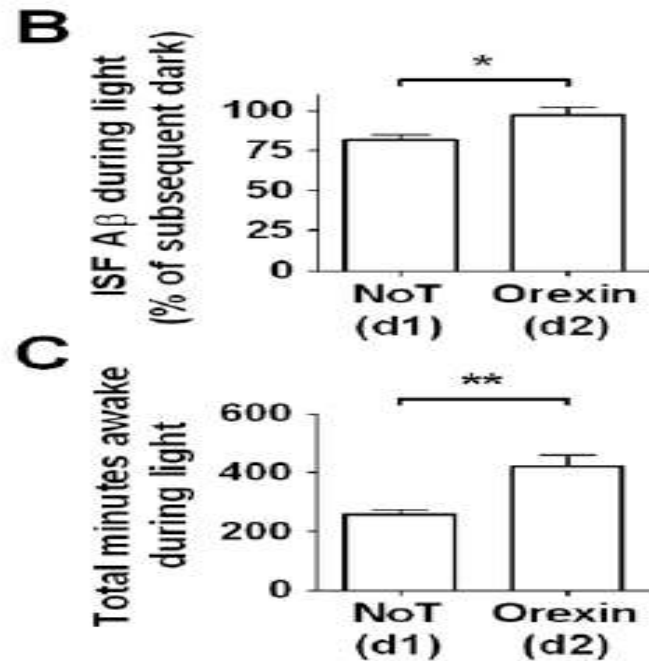
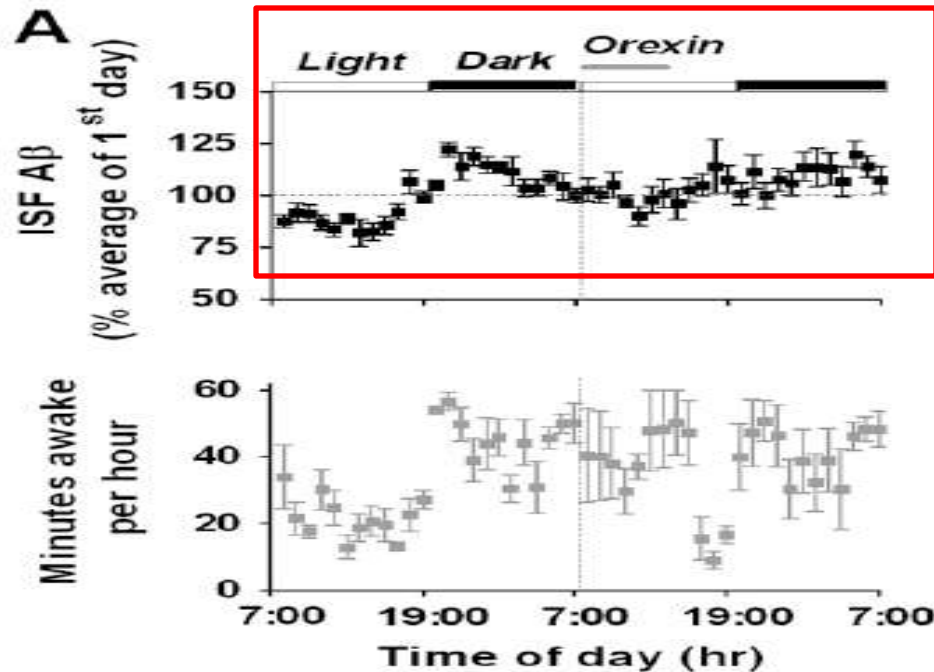
Amyloid- β Dynamics Are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle

Jae-Eun Kang,¹ Miranda M. Lim,¹ Randall J. Bateman,^{1,2,3} James J. Lee,¹ Liam P. Smyth,¹ John R. Cirrito,^{1,2} Nobuhiro Fujiki,⁴ Seiji Nishino,⁴ David M. Holtzman^{1,2,3,5*}

¹Department of Neurology, Washington University, St. Louis, MO 63110, USA. ²Hope Center for Neurological Disorders, Washington University, St. Louis, MO 63110, USA. ³Alzheimer's Disease Research Center, Washington University, St. Louis, MO 63110, USA. ⁴Sleep and Circadian Neurobiology Laboratory, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Palo Alto, CA 94304, USA. ⁵Department of Developmental Biology, Washington University, St. Louis, MO 63110, USA.

Science 2009

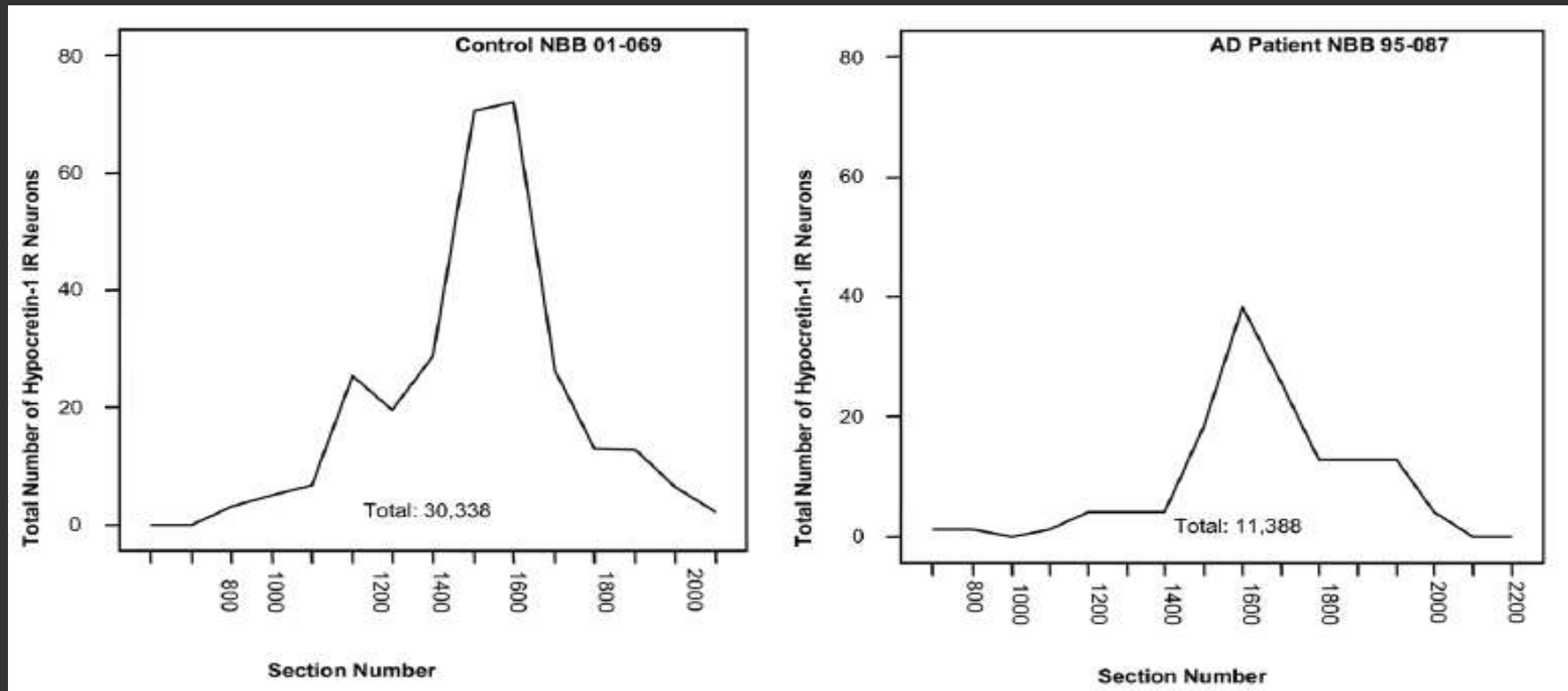




Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease

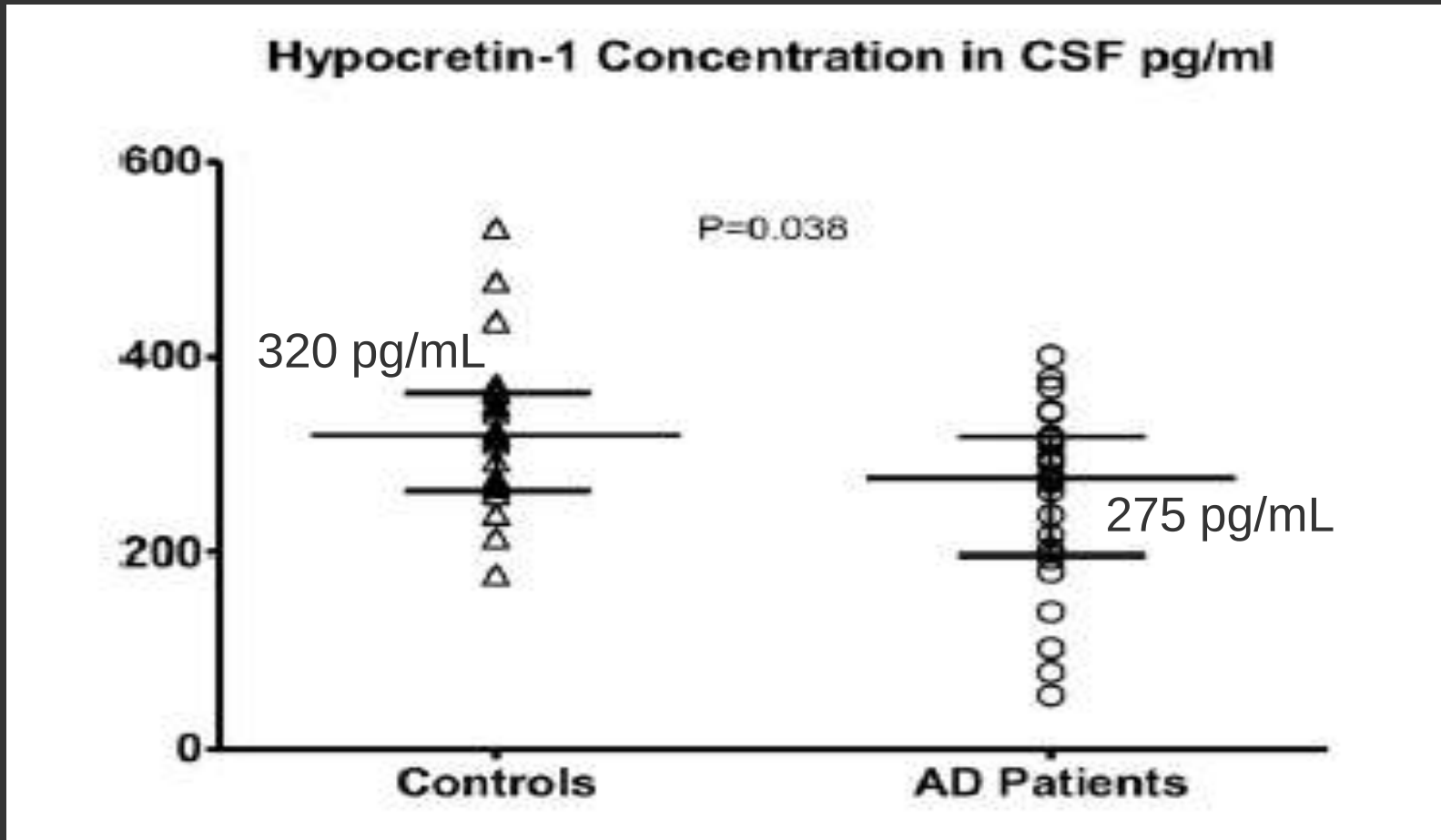
Rolf Fronczek^{a,b*}, Sarita van Geest^{a,b}, Marijke Frölich^c, Sebastiaan Overeem^d,
Freek W. C. Roelandse^c, Gert Jan Lammers^b, Dick F. Swaab^a

Quantification des neurones à hypocrétine chez 10 AD et 10 témoins



Baisse de 40 % des neurones à hypocrétine dans AD, $P=0.049$

Quantification des neurones à hypocréatine chez 24 AD et 25 témoins !!



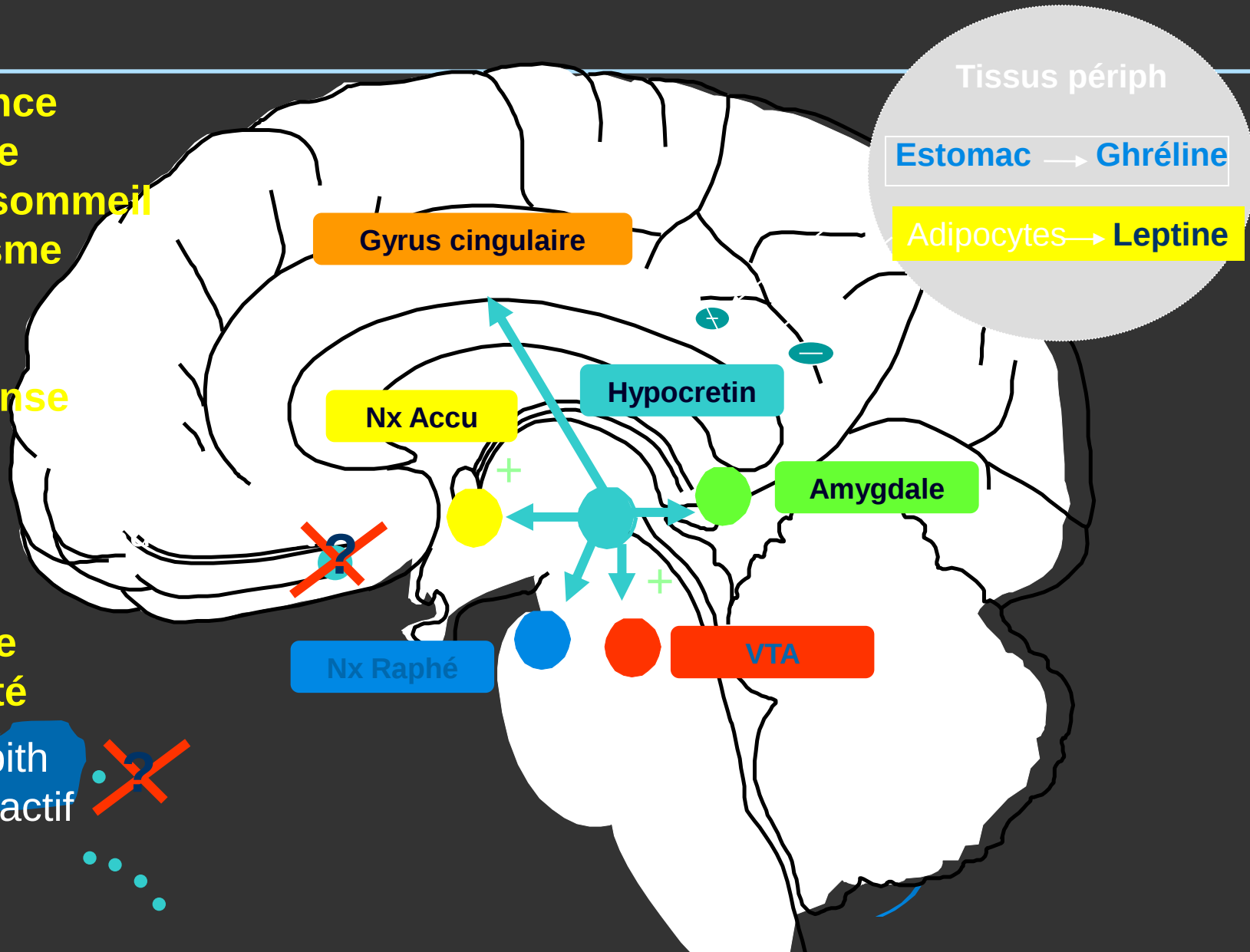
Deux patients AD et somnolents avaient des taux bas d'hypocrétine...

Projection du système hypocritine



Somnolence
Cataplexie
Mauvais sommeil
Métabolisme
Emotion
Jeux
Récompense
Humeur
Douleur
Mémoire
Olfaction
Vasculaire
Impulsivité

Epith
olfactif



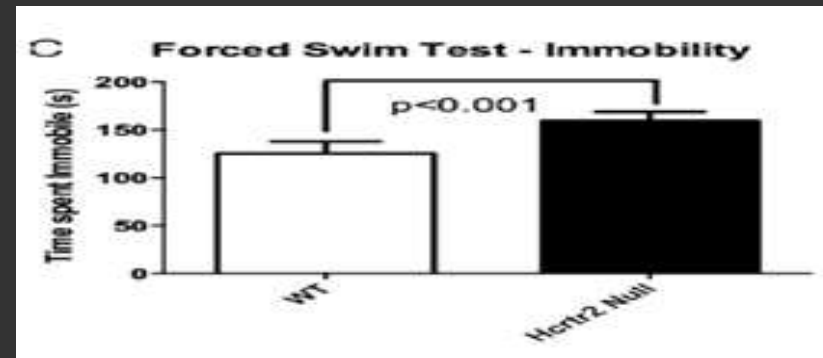
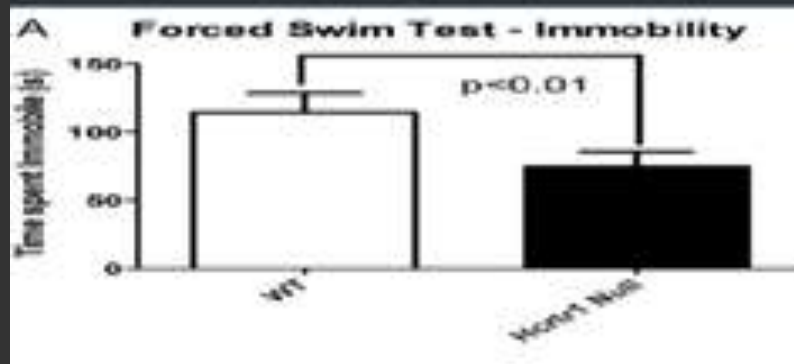
Hcrtr1 and 2 signaling differentially regulates depression-like behaviors

Michael M. Scott^{a,*}, Jacob N. Marcus^b, Ami Pettersen^c, Shari G. Birnbaum^c, Takatoshi Mochizuki^d, Thomas E. Scammell^d, Eric J. Nestler^e, Joel K. Elmquist^a, Michael Lutter^c

Système hypocrétinergique: Rôle dans dépression ?

Modèle de dépression chez la souris:

Altération du système hcrtr-1 diminue les comportements désespérés



Altération des systèmes hcrtr-1,-2: Pas de changement sur anxiété

Altération de hcrtr-2: aggrave le comportement désespéré

Action hypocrétinergique opposée sur humeur:

-Stimulant des récept -1: Effet Prodépresseur

-Stimulant des récept -2: Effet Antidépresseur

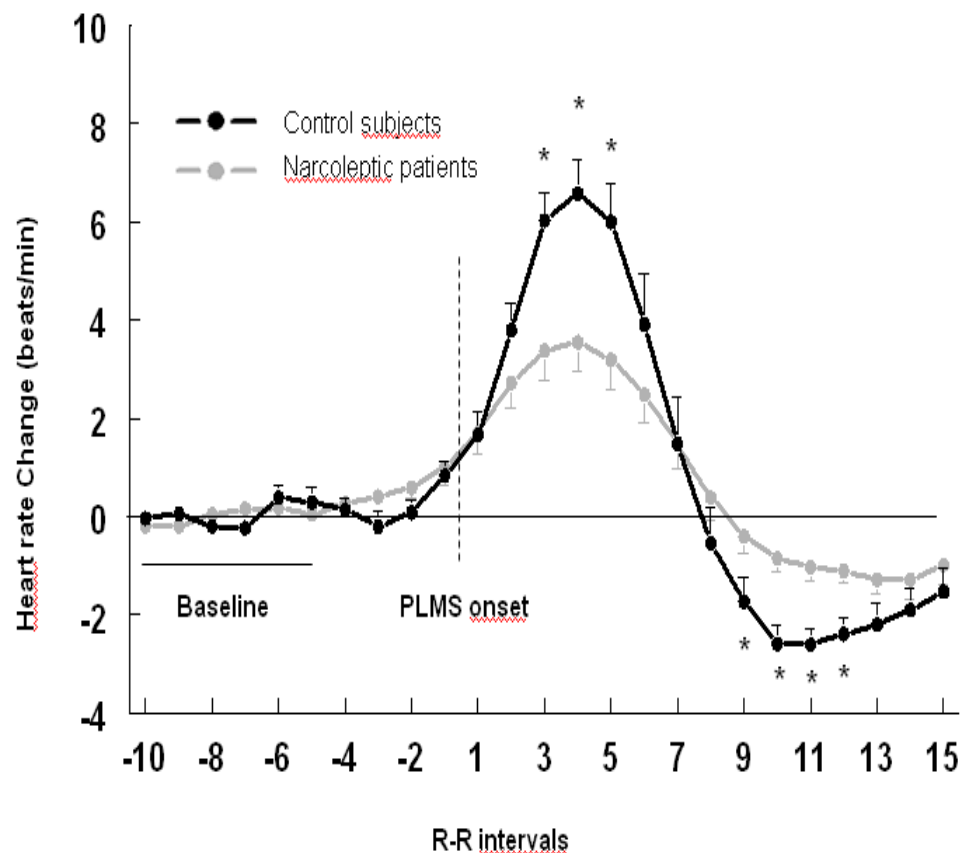
ATTENTION AUX FUTURS ANTI:PRO-OREXINE

Autonomic Response to Periodic Leg Movements during Sleep in Narcolepsy-Cataplexy

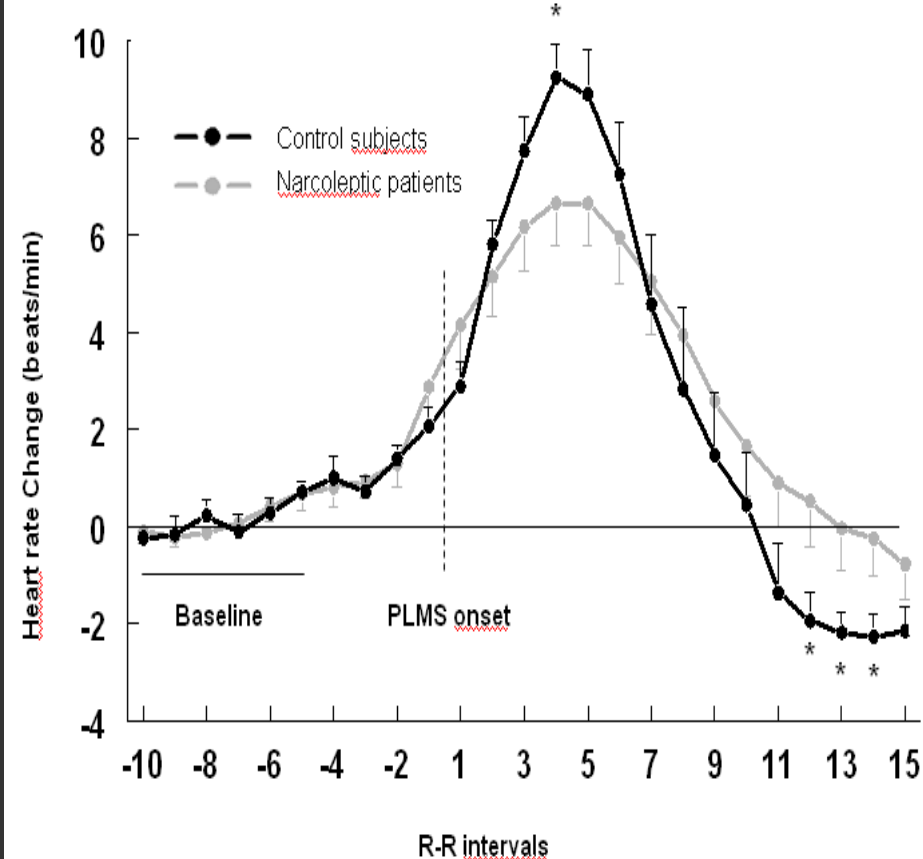
Sleep 2011

Yves Dauvilliers, MD, PhD¹; Marie-Hélène Pennestri, MPs^{2,3}; Shirley Whittom, BSc²; Paola A. Lanfranchi, MD, MSc^{2,4,5}; Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD^{2,6}

PLMS without Micro-arousals



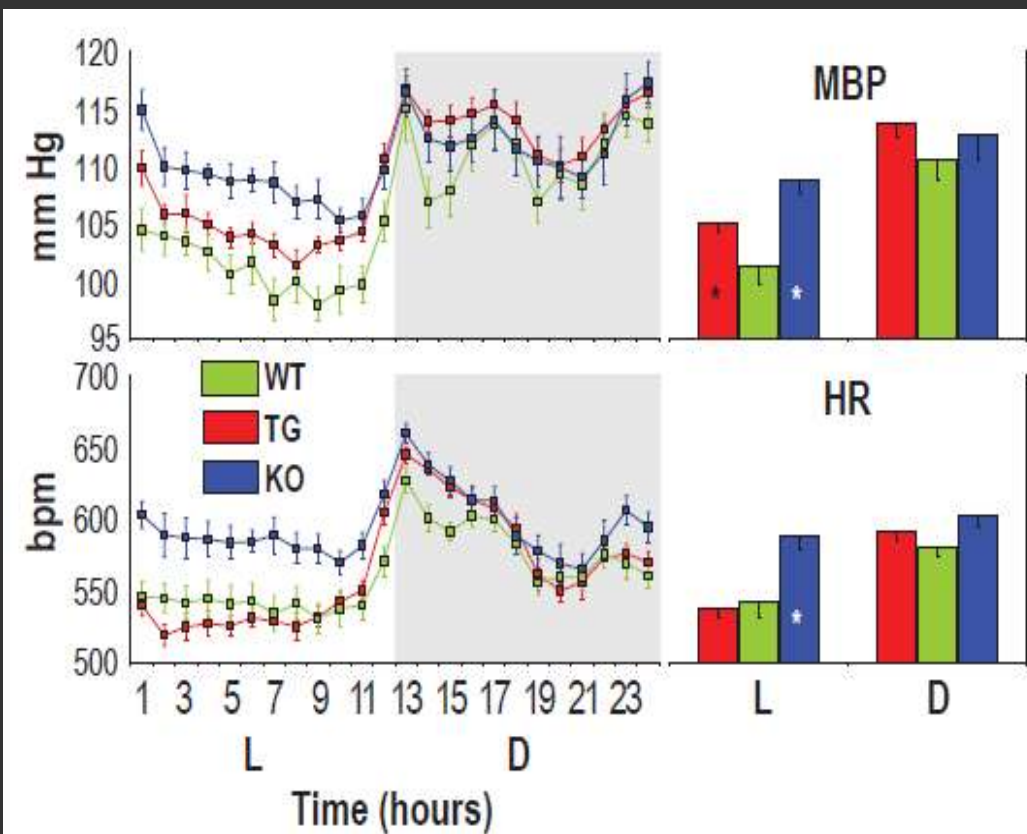
PLMS with Micro-arousals



Sleep Related Changes in Blood Pressure in Hypocretin-Deficient Narcoleptic Mice

Stefano Bastianini, MSci^{*1}; Alessandro Silvani, MD, PhD^{*1}; Chiara Berteotti, PhD¹; Jean-Luc Elghozi, MD, PhD²; Carlo Franzini, MD¹; Pierluigi Lenzi, PhD¹; Viviana Lo Martire, MSci¹; Giovanna Zoccoli, MD, PhD¹

Souris hypocretine-ataxin3 (n= 12), hypocretin gene (n= 8), WT (n = 10)



Measure	State	Strain		
		WT	TG	KO
MBP (mm Hg)	W	116 ± 2	117 ± 1	118 ± 2
	NREMS	96 ± 1	100 ± 1*	104 ± 1*
	REMS	100 ± 2	111 ± 1*	112 ± 2*



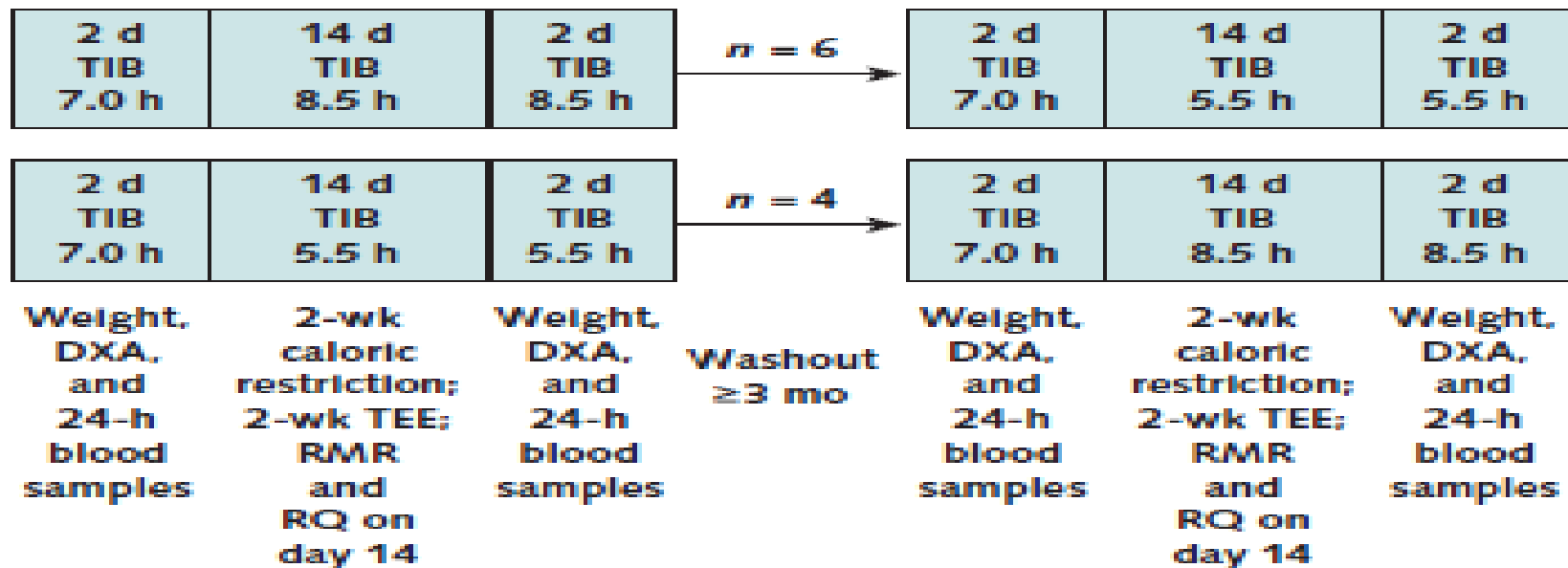
TA plus haute en SL et SP chez KO et TG sans différence pour veille
Augmentation du risque de statut « non dipper » chez TG et KO

Autres articles majeurs
« non narcolepsie »
« non SAOS »

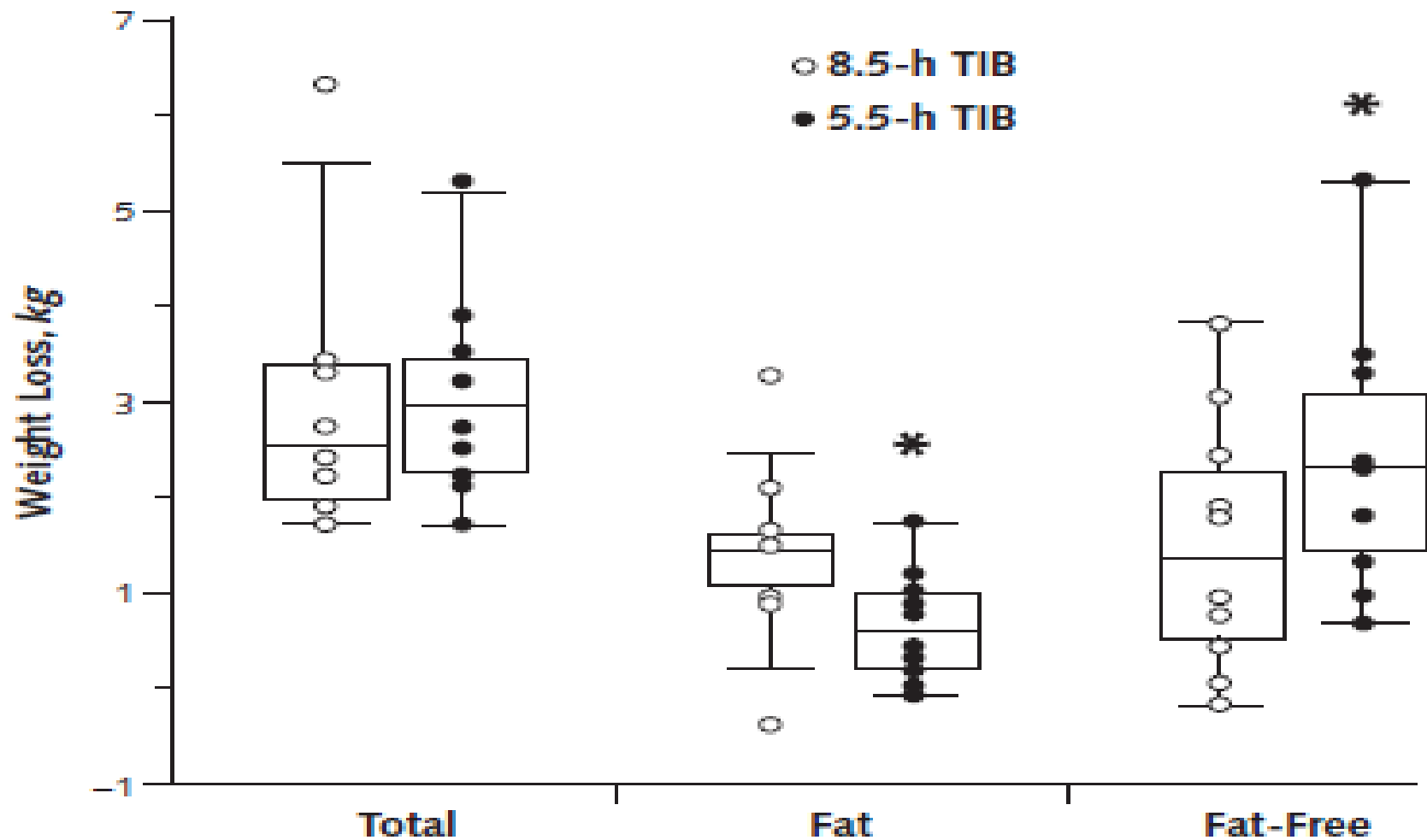
Insufficient Sleep Undermines Dietary Efforts to Reduce Adiposity

Arlet V. Nedeltcheva, MD; Jennifer M. Kilkus, MS; Jacqueline Imperial, RN; Dale A. Schoeller, PhD; and Plamen D. Penev, MD, PhD

Characteristic	8.5-h TIB	5.5-h TIB
Baseline		
Body weight, kg	82.0 (11.2)	80.5 (10.3)
Body mass index, kg/m^2	27.5 (2.2)	27.1 (2.0)
Body fat, kg	26.4 (6.4)	25.0 (6.3)
Fat-free body mass, kg	55.6 (11.5)	55.5 (11.2)



Restriction calorique à 90% du métabolisme de base: ↓ 400 kcal / jour 22



Perte de masse grasse dans groupe à 8.5 h de sommeil

Intérêt +++ mais généralisation dans SAOS, Obèse ?

Type de stade de sommeil privé modifiant le métabolisme ?

Durée optimale de temps du sommeil pour « bien maigrir » ?

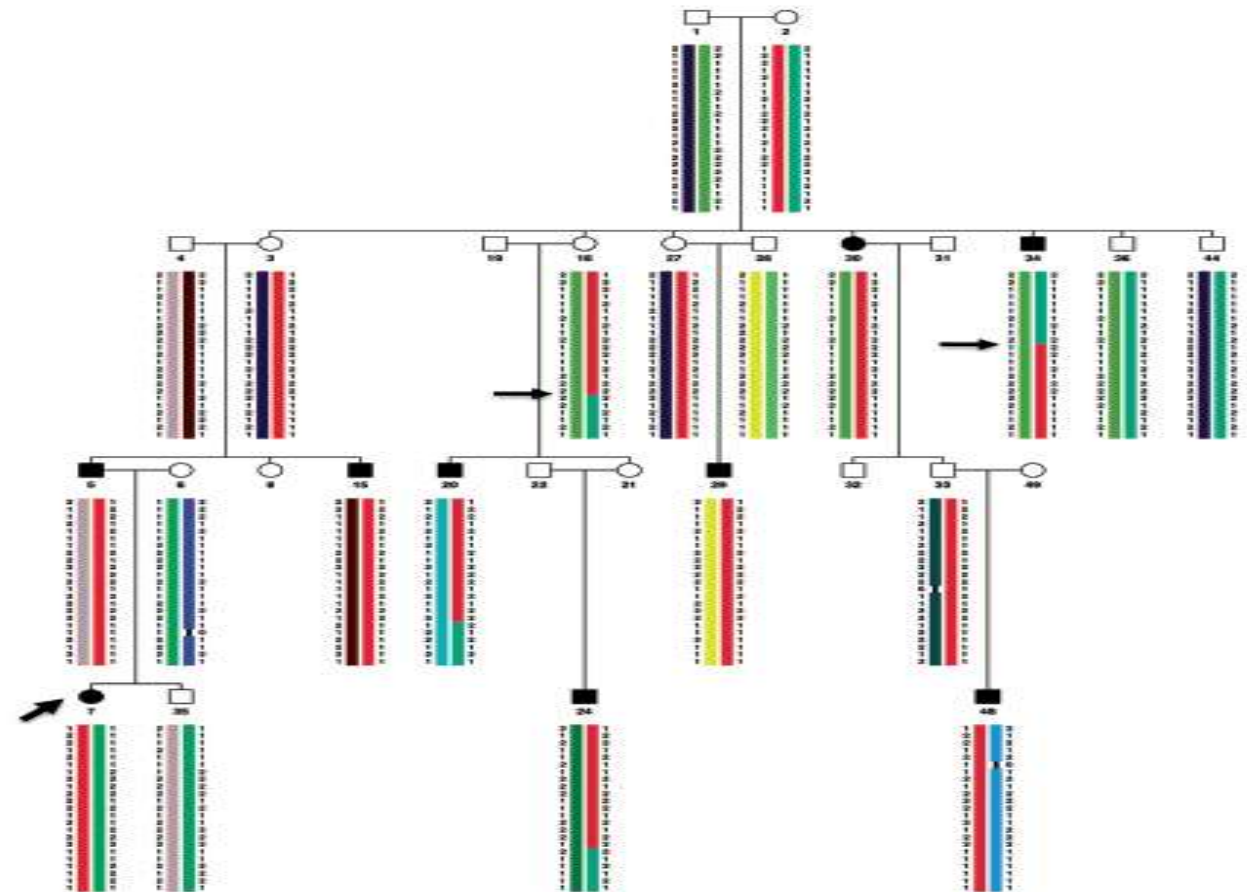
Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking

A.K. Licis, MD
D.M. Desruisseau, BS
K.A. Yamada, MD
S.P. Duntley, MD
C.A. Gurnett, MD, PhD

ABSTRACT

Background: Sleepwalking is a common and highly heritable sleep disorder. However, inheritance patterns of sleepwalking are poorly understood and there have been no prior reports of genes or chromosomal localization of genes responsible for this disorder.

Objective: To describe the inheritance pattern of sleepwalking in a 4-generation family and to



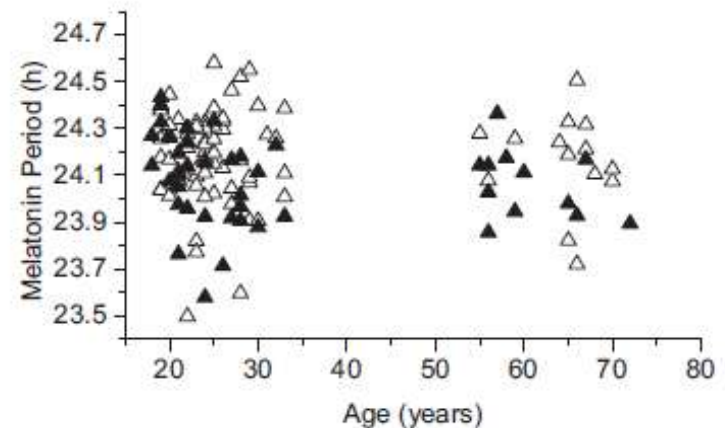
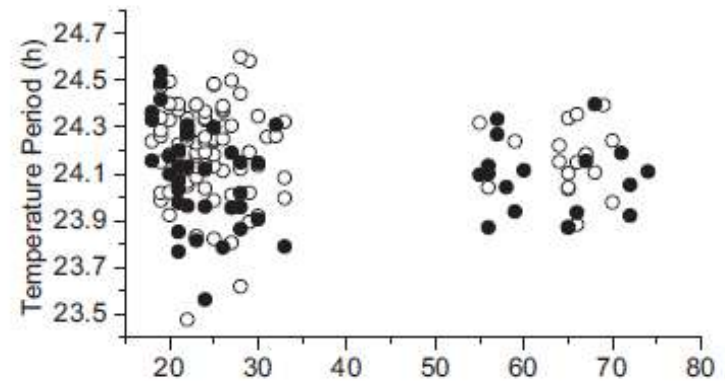
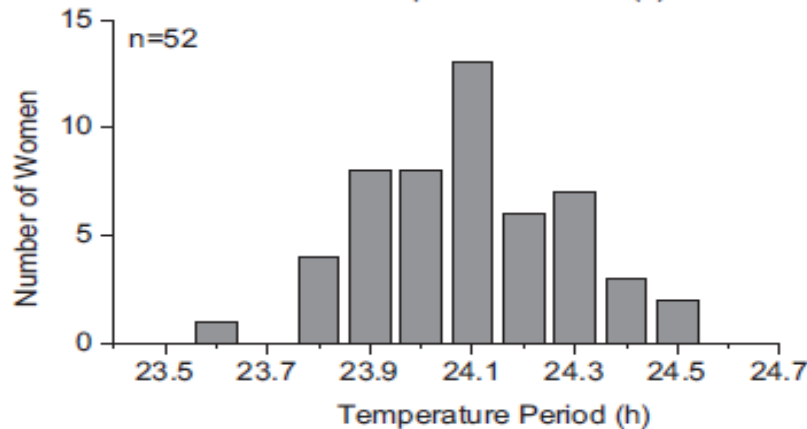
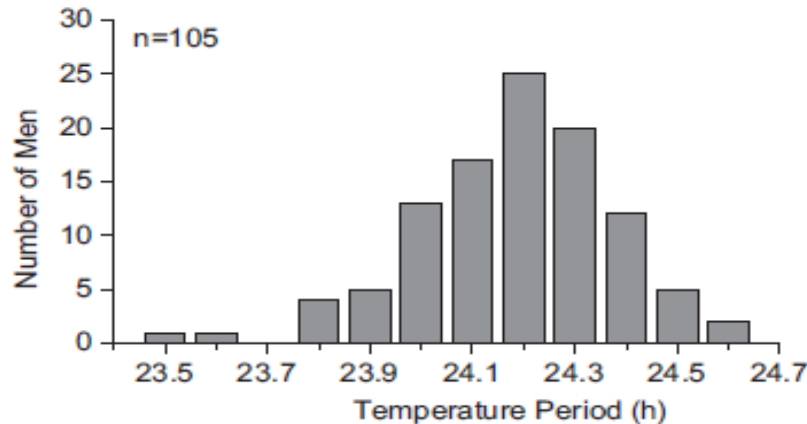
A haplotype consisting of 7 single nucleotide polymorphism markers on chromosome 20q12-q13.12 (red) segregates with all affected individuals with history of sleepwalking. Affected individuals are shaded black. The proband is indicated with an oblique arrow. Meiotic recombinants in individuals 34 and 18 delineate the critical linkage interval to 5.8 cM (4.4 Mb) between SNP A-1514188 and SNP A-1518798.

LodScore: 3.44
20q12-q13.12

Pas d'association
avec ADA

Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system

Jeanne F. Duffy¹, Sean W. Cain, Anne-Marie Chang, Andrew J. K. Phillips, Mirjam Y. Münch², Claude Gronfier³, James K. Wyatt⁴, Derk-Jan Dijk⁵, Kenneth P. Wright, Jr.⁶, and Charles A. Czeisler¹



➡ Période plus courte chez la femme: 24: 09 vs 24:19
35% des femmes ont une période < 24h vs 14% des hommes²⁵