

CENTRE DE COMPÉTENCE

NARCOLEPSIES ET HYPERSONNIES RARES

📍 CHU LILLE 🏢 INSTITUT CŒUR POUMON

FILIÈRE BRAIN-TEAM



filieres de santé

maladies rares

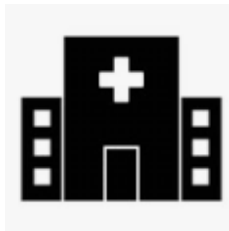


QUAND DEUX MALADIES AUTO-IMMUNES SE RENCONTRENT

Dr Maria Ciravegna CCA-AHU
Service de Neurophysiologie
Clinique
CHU LILLE

30/05/2026

34 ♂

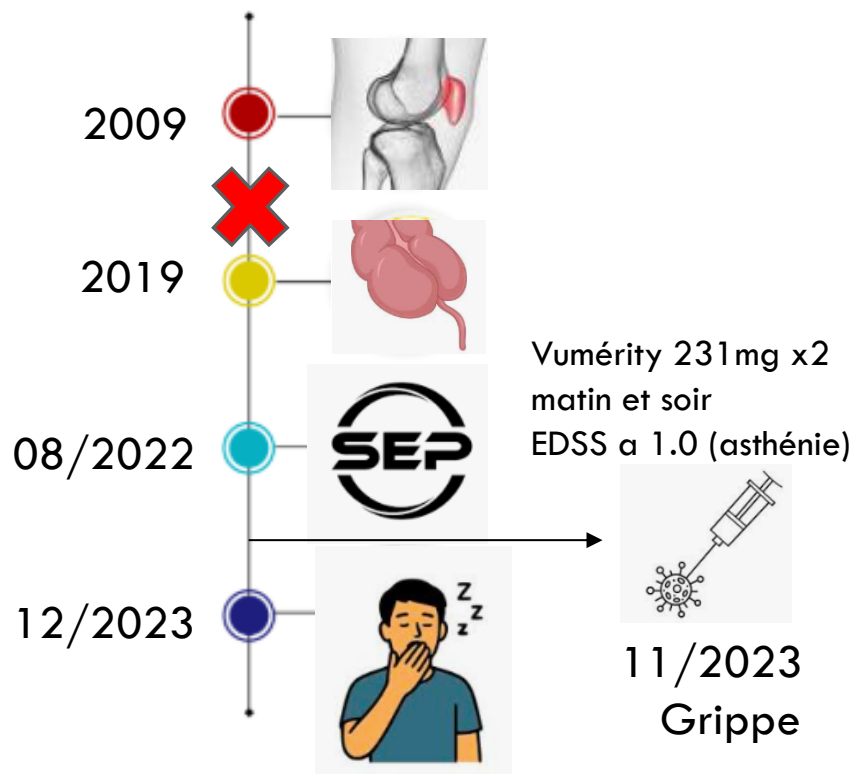


J'ai envie de dormir toute la journée, comme si mes batteries étaient à plat."

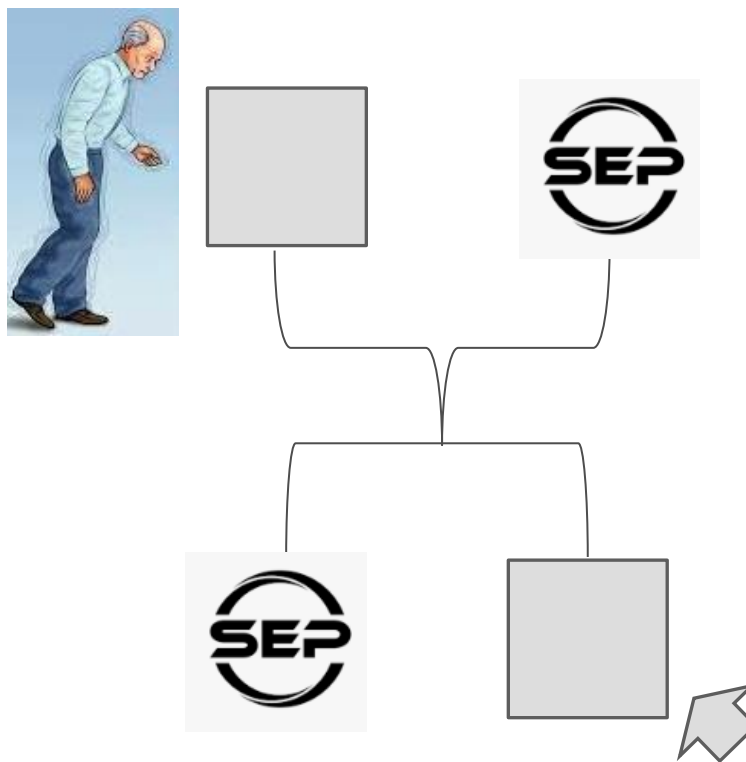
"Quand je ris, mes bras s'en vont"

- + cauchemars quotidiens
- + siestes longues rafraichissantes

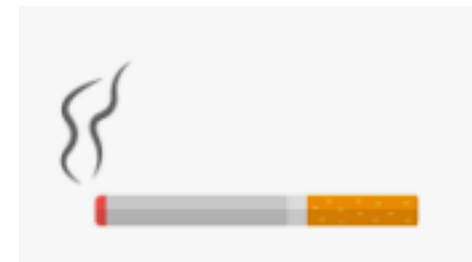
ATCD personnels



ATCD familiaux



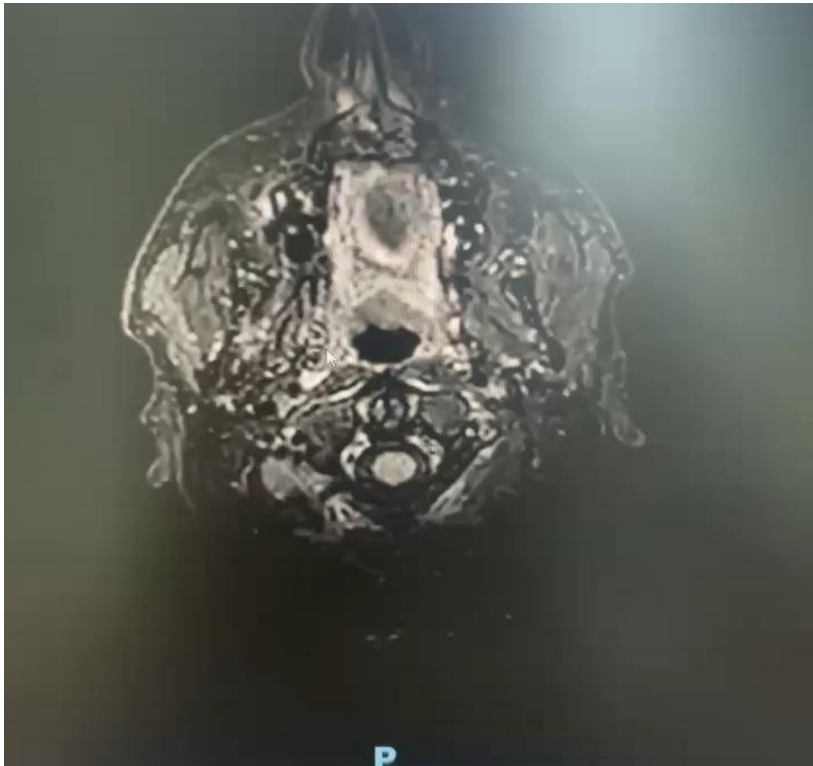
Mode de vie




2 UAP sevré
Cannabis sevré depuis 6 ans

Kinésithérapie de formation en invalidité, marié
1 enfant en bonne santé

IRM ENCÉPHALIQUE EN JUILLET 2022



AGENDA DE SOMMEIL (11/2023)

		12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																							
 <p>Indiquer par ↓ votre heure de coucher et par ↑ votre heure de lever</p> <p>Indiquer par une zone hachurée votre temps de sommeil ou de sieste</p> <p>Indiquer par une zone vide un long réveil</p> <p>Indiquer votre sommeil entrecoupé par de nombreux petits éveils (R)</p>																																																	
		Comment avez-vous trouvé votre nuit ?												Vous êtes-vous senti reposé en vous réveillant ?												Avez-vous été anxieux dans la journée ?												Avez-vous pris des hypnotiques aujourd'hui ?											
		1 - bonne												1 - pas du tout												1 - pas du tout												1 - oui											
		2 - moyenne												2 - un peu												2 - beaucoup												2 - non											
		3 - mauvaise												3 - très																								2 - non											
Jour	Date																																																
Lun	1/09	Exemple																																															
1	Lun 16/10	[Handwritten sleep diary entries with symbols and numbers]																																															
2	Mer																																																
3	Mer																																																
4	Jeu																																																
5	Ven																																																
6	Sam																																																
7	Dim																																																
8	Lun																																																
9	Mer																																																
10	Mer																																																
11	Jeu																																																
12	Ven																																																
13	Sam																																																
14	Dim																																																
15	Lun																																																

Score d'Epworth est à 10/24 + fatigue + céphalées matinales, nycturie, somnolence

Echelle d'Horne et d'Ostberg est à 60 (matinal)

Echelle HAD à 0/2

PSG DE 48H

N1 :

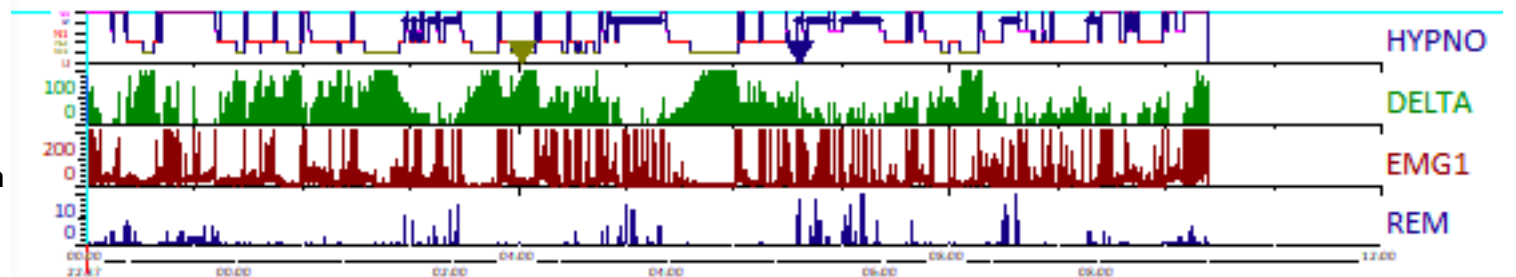
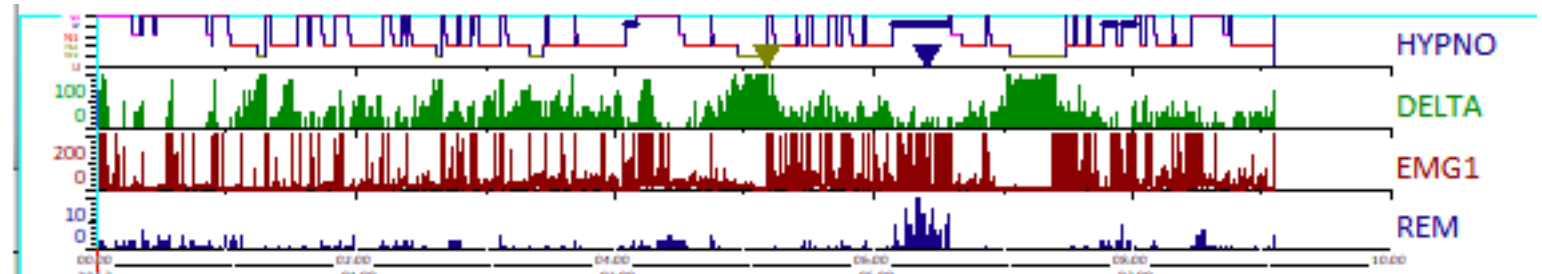
16 min	N1	IAH α 9,3/h
--------	----	-------------

SP α 244,5 min. / TST : 400 min (~6h) / MPJ : 2,1/h

N2 :

13,5 min	N1	IAH α 9,7/h
----------	----	-------------

SP α 176,5 min. / TST : 500 min (~8h) / MPJ : 3,5/h



TILE : latence moyenne d'endormissement : 14,8 min sans SP

TST : 557 min

Conclusion : SAS léger positionnel -> PASULDO + pas d'hypersomnie centrale selon la PSG mais dosage sanguin du typage génétique de type HLA DQB1*06:02 en cours et si positif PL Fatigue et somnolence sur le compte de la SEP

MAIS...

« J'ai encore des petits lâchages d'une ou deux secondes tous les jours, surtout quand je ris. Ma mâchoire décroche ou mes bras et mon dos deviennent mous, mais c'est bref et je gère bien. »

Typage génétique de type HLA DQB1*06:02 positif

01/2025 : dosage de l'hypocrétine dans le LCR : 183 pg/ml (intermédiaire)

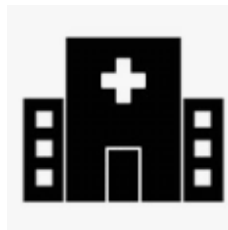
Normal > 200 pg/ml / pathologique < 110 pg/ml

- Bas si inférieur à 110pg/ml
- Intermédiaire entre 110pg/ml et 200pg/ml.
- Normal si supérieur à 200pg/ml.

Changement du VULMERITY -> KESIMPTA = ↓ accès de somnolence diurne

Proposition d'introduire de la VENLAFAXINE (EFFEXOR 37,5 mg le matin) pour cataplexies mais patient n'a pas souhaité

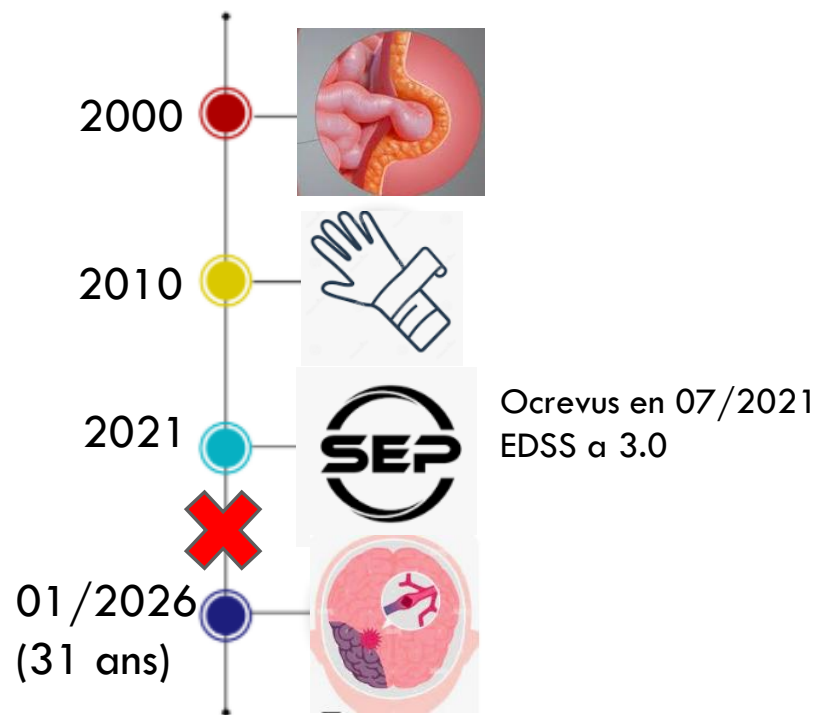
29 



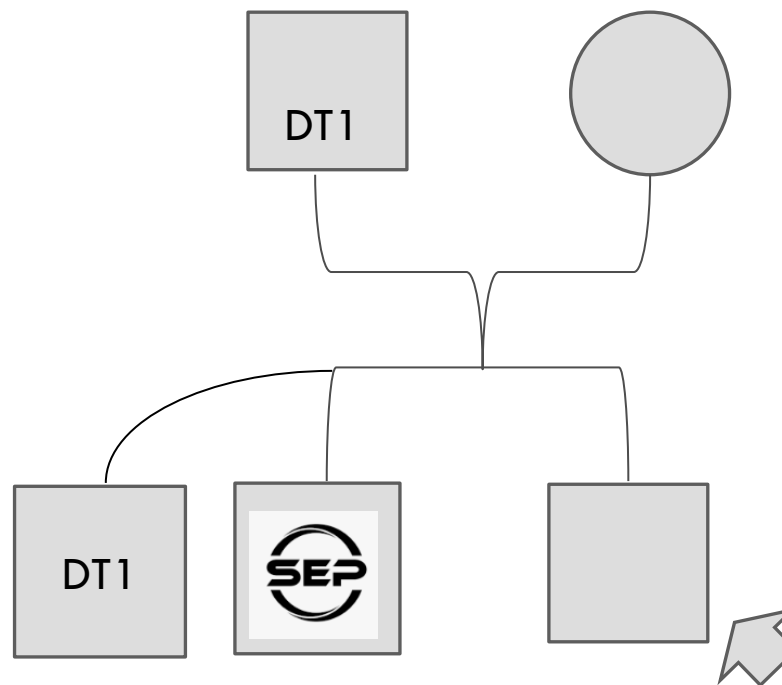
« J'ai besoin de 10h de sommeil par jour. »

« Le réveil est un vrai calvaire. Je suis dans le tel brouillard que j'ai l'impression que mon cerveau est éteint »

ATCD personnels



ATCD familiaux



Mode de vie

Tabac actif
6cig/j

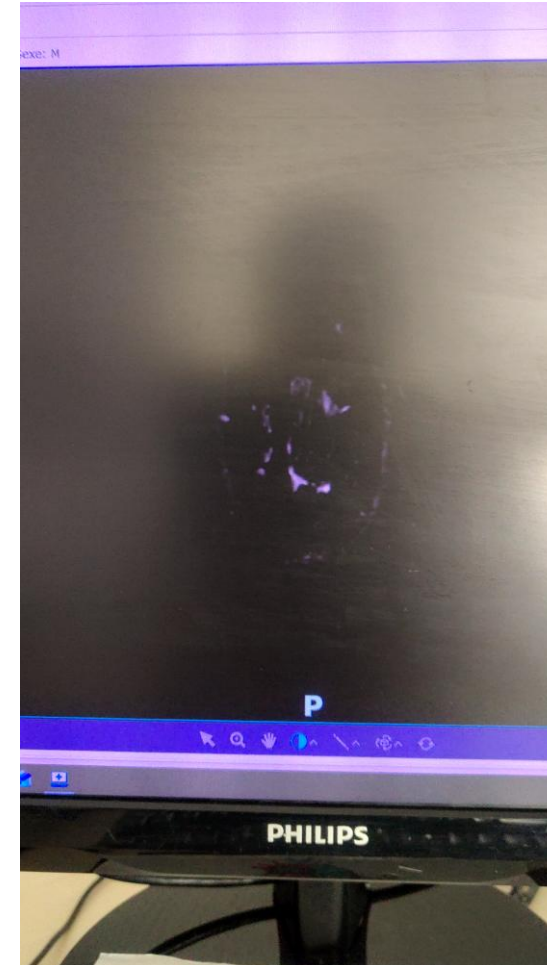
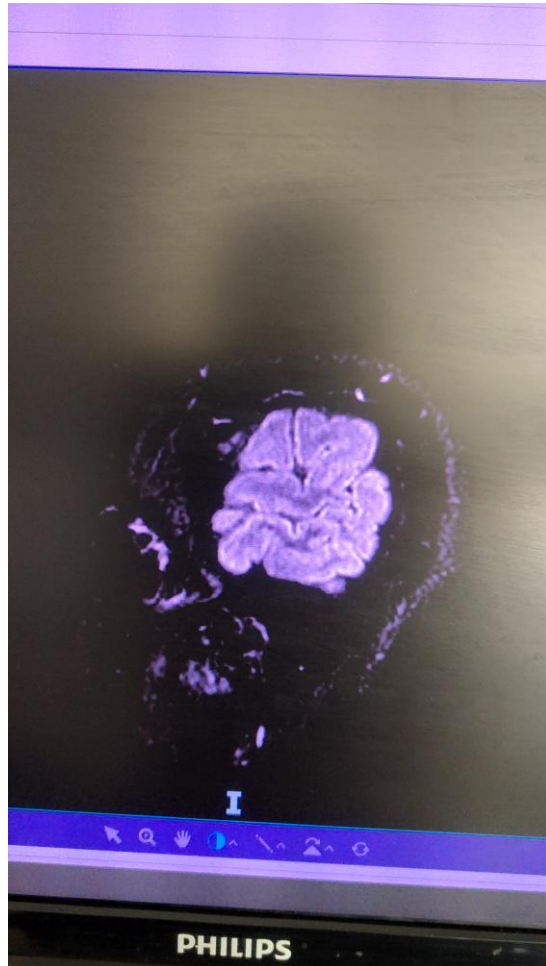
Vit chez mère
Professeur des
écoles

IMC à 21 kg/m²

Traitements

- FAMPYRA 10 mg 2x/j
- OCREVUS 1x/an

IRM ENCÉPHALIQUE 09/11/2021



AGENDA DE SOMMEIL

			Horaire de la journée et de la nuit											Comment avez-vous trouvé votre nuit ? 1 - bonne 2 - moyenne 3 - mauvaise	Vous êtes-vous senti reposé en vous réveillant ? 1 - pas du tout 2 - un peu 3 - très	Avez-vous été anxieux dans la journée ? 1 - pas du tout 2 - un peu	Avez-vous pris des hypnotiques aujourd'hui ? 1 - oui 2 - non													
Jour	Date		12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22					23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Lun	1/09																									Exemple			
2		20/03																												
3		21/03																												
4		22/03																												
5		23/03																												
6		24/03																												
7		25/03																												
8		26/03																												
9		27/03																												
10		28/03																												
11		25/03																												
12																														
13																														
14																														
15																														

Score d'Epworth est à 10/24 + fatigue diurne + nycturie, sécheresse buccale, sueurs nocturnes

Echelle d'Horne et d'Ostberg est à 42 (intermédiaire)

Echelle HAD dans les normes

PSG DE 48H

N1 :

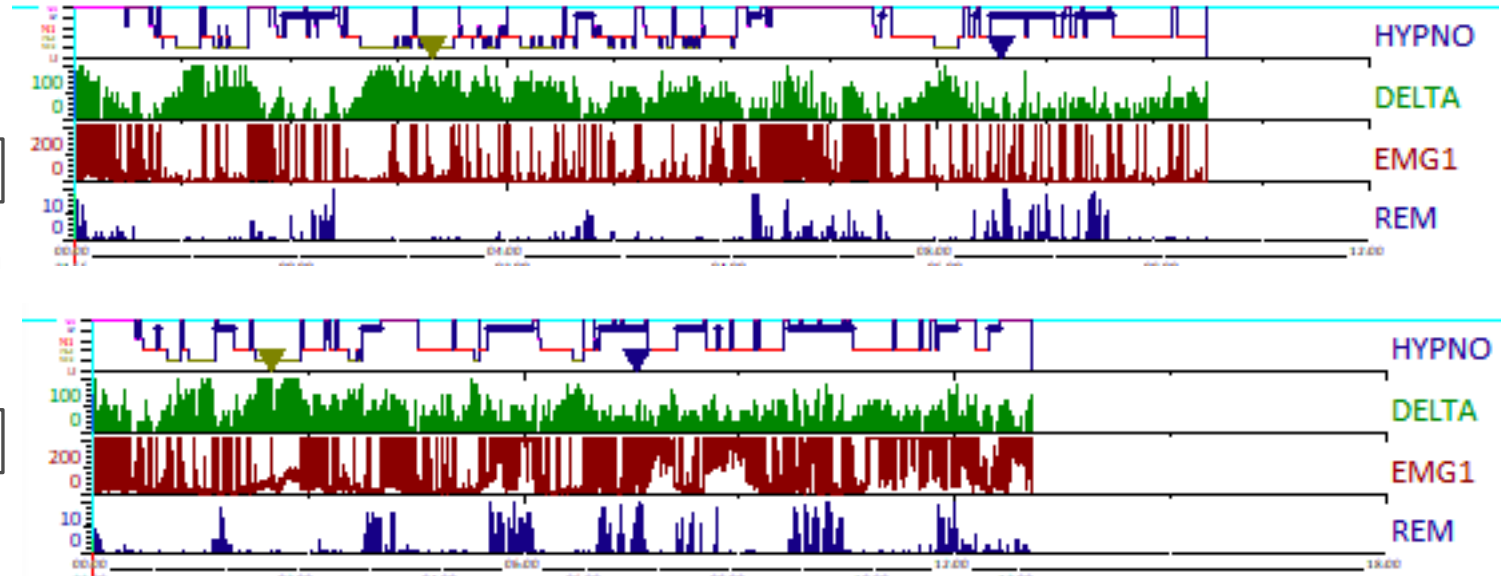


SP a 116,5 min. / TST : 476 min (~8h) / MPJ 0/h

N2 :



SP a 54,5 min. / TST : 616 min (~10h)



TILE : latence moyenne d'endormissement : 7,3 min sans SP

TST : 637 min

Conclusion : Hypersomnie d'origine centrale (narcolepsie secondaire) -> WAKIX + RITALINE

Dosage d'hypocrétine dans le LCR (05/2021) avait été déjà réalisé lors de la première poussée de SEP vu accès de somnolence diurne : 106,3 pg/ml (intermediaire) / typage HLA DQB1*06:02 négatif (06/2021)

POINTS CLÉS DES CAS CLINIQUES

Points communs :

- Lien temporel entre la SEP et la narcolepsie
- Dosage d'hypocrétine dans le LCR intermédiaire (110-200 pg/ml)
- Lésions dans l'hypothalamus de SEP et/ou lésions de la connectivité neuronale en lien avec l'hypothalamus

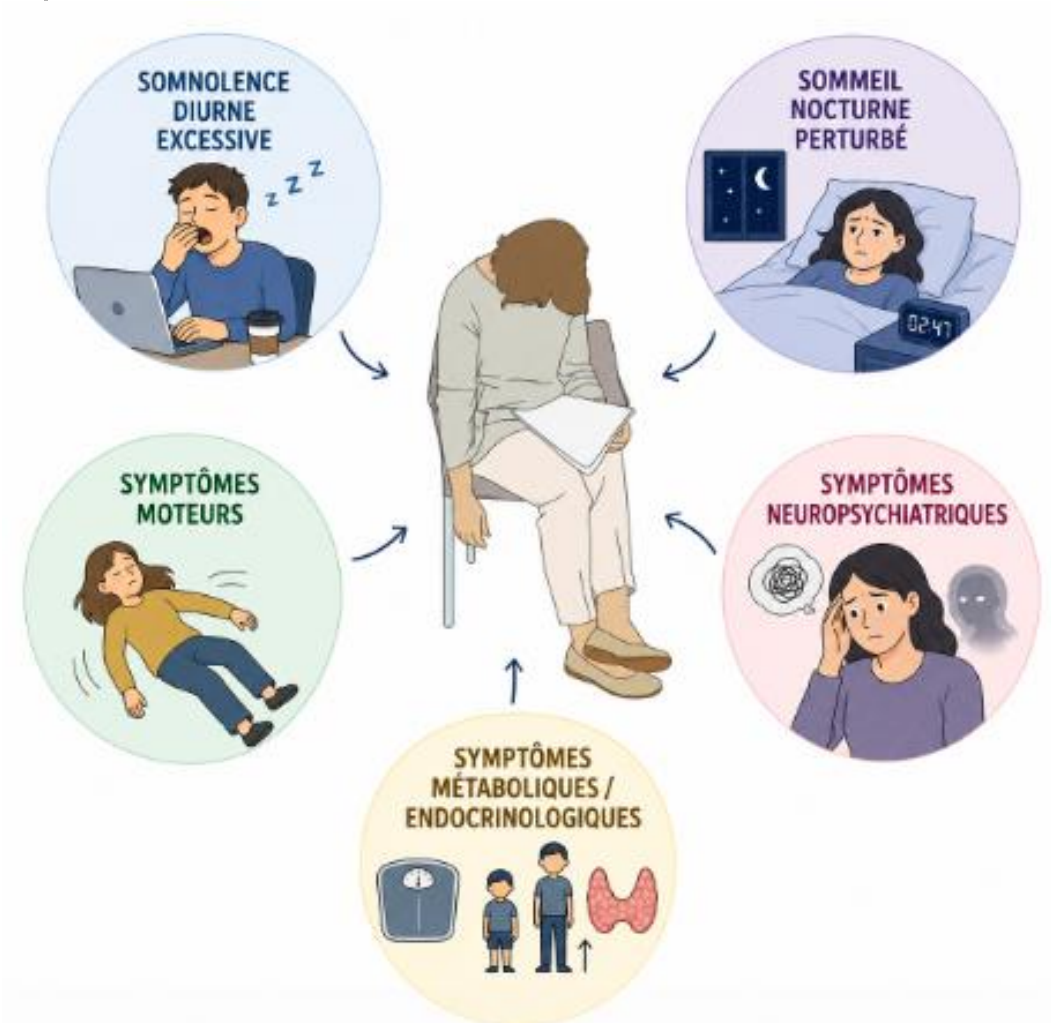
Points divergents :

- Lien de causalité ? (1^{ier} cas : SEP -> SDE / 2^{ième} cas : SDE au même temps que SEP)
- Cataplexies inconstantes
- PSG : valeurs objectifs des TILE parfois absents
- Typage HLA DQB1*06:02 pas toujours positif

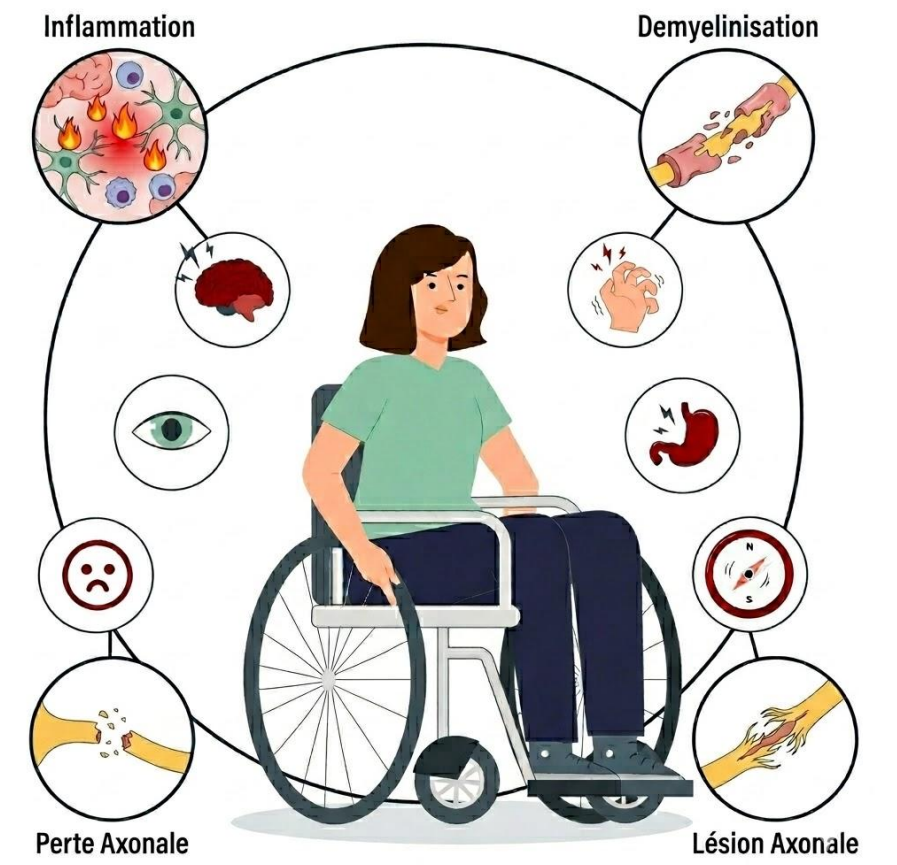
Facteurs confondants :

- Fatigue dans la SEP
- Poussée de SEP et valeurs d'hypocrétine dans le LCR
- Traitements de la SEP et leur impact sur le sommeil

NARCOLEPSIE



SEP



Fatigue : >80%
SDE : 10-30%
Fragmentation du sommeil : 30-74%

Rare : Incidence 0,6-1 / 100,000 personnes-années
Origine auto-immune suggéré

SEP ET TROUBLES DU SOMMEIL

Trouble du sommeil	Résultats de la littérature
Insomnie	Prévalence 25-50% des patients avec SEP, association avec douleur et dépression .
Syndrome des jambes sans repos	Prévalence 2-20% , prédominance féminine , SDB (comorbidité ou symptomatique).
Mouvements périodiques du sommeil	Prévalence 18-58% .
Troubles respiratoires du sommeil	Prévalence 21-58% , association avec SDE, fatigue, difficultés de concentration, troubles de l'humeur ; association avec HTA, AVC et pathologies cardio vasculaires . Effet bénéfique possible de la PPC sur la fatigue .
Fatigue	Associée à différents troubles du sommeil (insomnie, TRS, SJSR, narcolepsie).
Narcolepsie	Rare, comorbidité ou symptomatique.
Trouble du comportement en sommeil paradoxal	Associé aux atteintes cérébrales.
Nycturie	Prévalence 21-50% , souvent en secondaire neurologique.

U. Kallweit, « Les Nouvelles Textbook, 2^e édition ».

NARCOLEPSIE ET ENCEPHALITES AUTO-IMMUNES



Sleep disorders in autoimmune encephalitis

Amaia Muñoz-Lopetegi, Francesc Graus, Josep Dalmau*, Joan Santamaria*

	Tb sommeil
NMDAR (GluN1) <i>Surface</i>	Insomnie (phase aigue), hypersomnie (récupération), éveils confusionnels
AMPA (GluA1, GluA2) <i>Surface</i>	Insomnie, hypersomnie (peu documenté)
LGI1 <i>Surface</i>	Insomnie, TCSP
Caspr2 <i>Surface</i>	Insomnie, sd de Morvan
DPPX <i>Surface</i>	Insomnie, MPS, TCSP, hypersomnie, SAOS
IgLON5 <i>Autre</i>	Insomnie, parasomnie du SL, TCSP, SAOS, stridor, SDE
Ma2 <i>Intraneuronal</i>	Narcolepsie symptomatique
AQP4 <i>Autre</i>	Narcolepsie symptomatique
Hu <i>Intraneuronal</i>	Hypoventilation alvéolaire centrale

Munoz-Lopetegi et al. Lancet 2020
DIU sommeil 2026

Coexisting narcolepsy (with and without cataplexy) and multiple sclerosis

Six new cases and a literature review

Ulf Kallweit^{1,2} · Claudio L. A. Bassetti¹ · Michael Oberholzer¹ · Rolf Fronczek³ · Mathieu Béguin¹ · Matthias Strub⁴ · Gert Jan Lammers^{3,5}

N=26

2 phenotypes

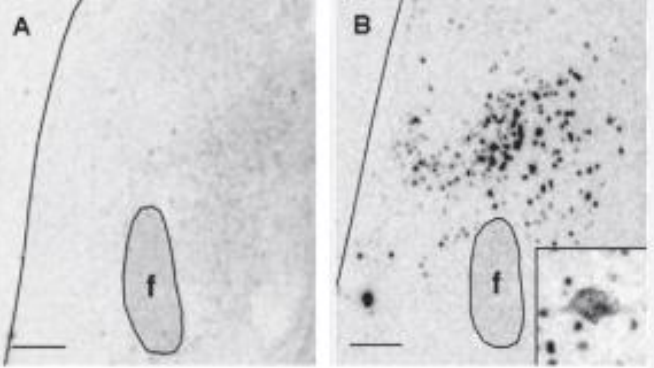
Narcolepsie puis SEP (n=5)	SEP puis narcolepsie (n=18)
Lésions de l'hypothalamus SOREM chez certains Déficit en hypocrotine chez certains Jamais de cataplexies	SOREM Pas de lésions sur l'hypothalamus Déficit en hypocrotine

Effet bénéfique de stéroïdes, IVIg, natalizumab (n=4)

Mécanismes immunologiques similaires ?

En lien avec des atteintes de l'hypothalamus ?

GENE <-> ENVIRONNEMENT



Jumeaux monozygotes : discordance de 75% pour la narcolepsie

Maladie **multifactorielle** ou **penetrance faible** (Liblau, 2015)

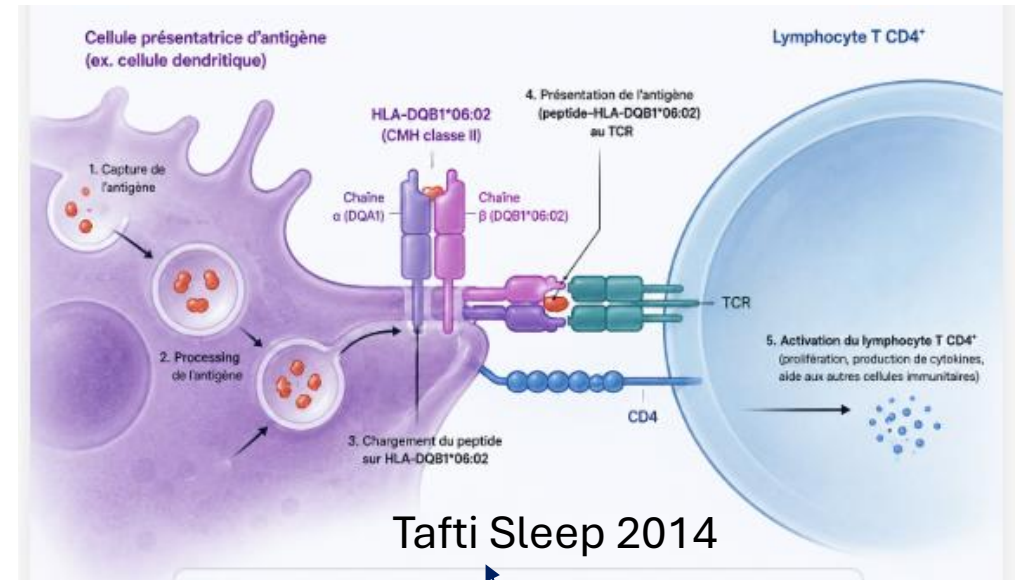


Figure 1A and B—Anti-Streptococcal Antibodies in Patients with Narcolepsy and Age Matched Controls

A: Anti-streptolysin O (ASO) antibodies

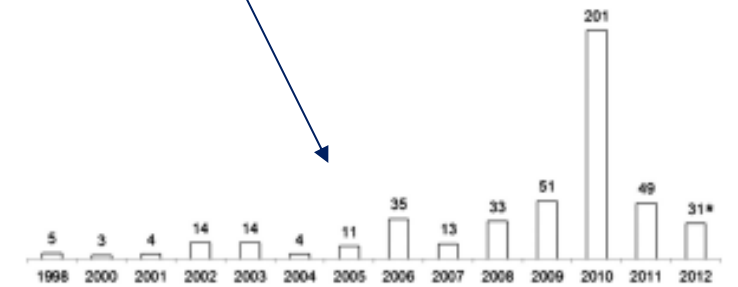
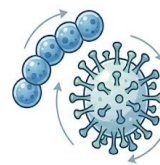
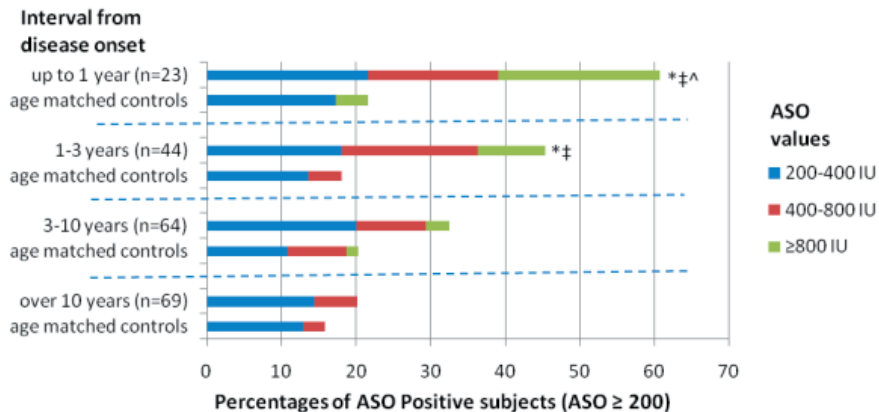
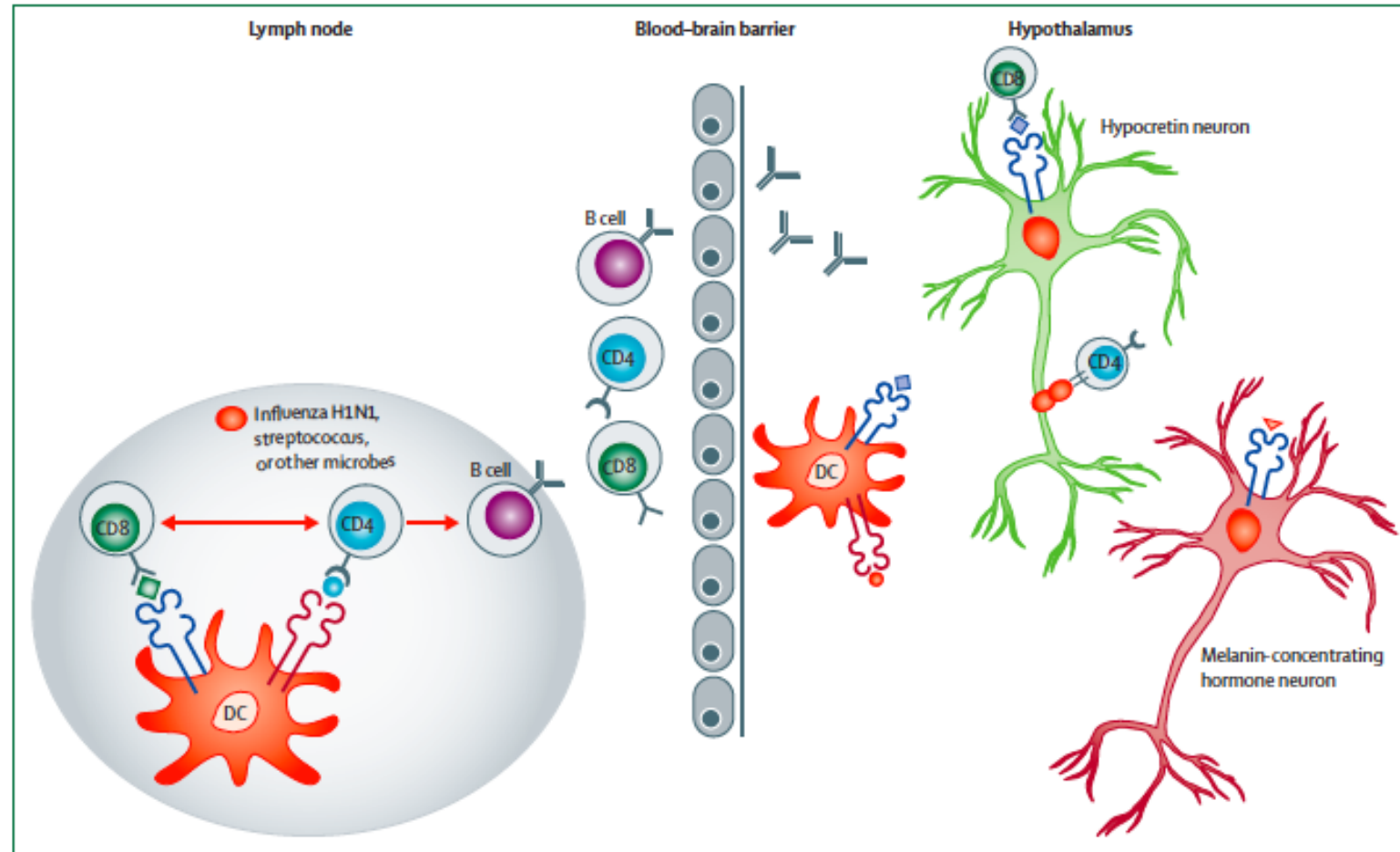
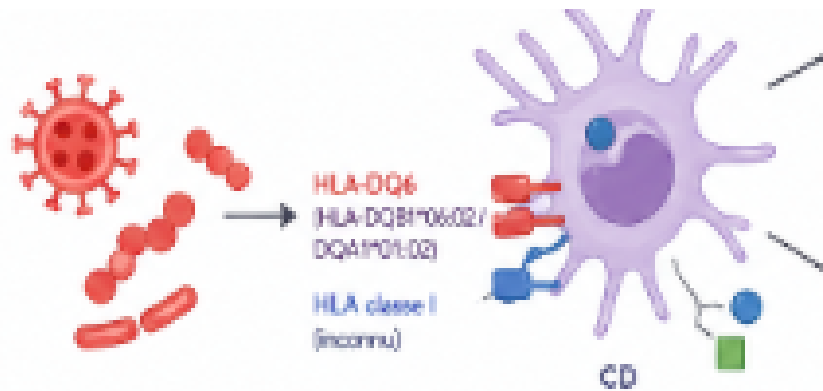


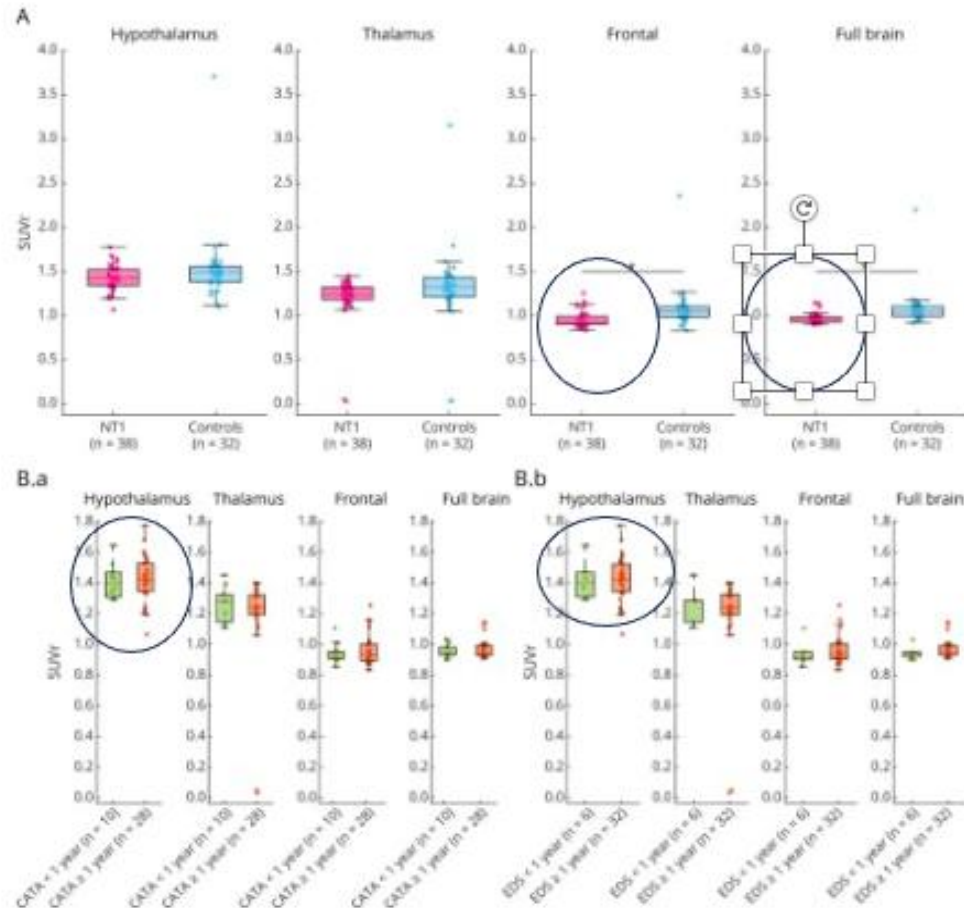
FIGURE: Yearly counts of new narcolepsy onset occurrences (diagnosed within 1 year) in 468 patients with narcolepsy/hypocretin deficiency diagnosed at the People's Hospital, Beijing University, China. *Data curtailed after September 1, 2012.



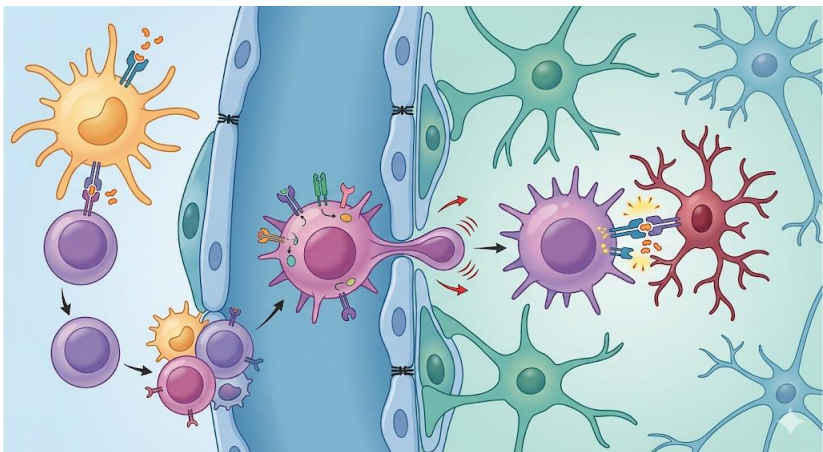
DYSFONCTIONNEMENT IMMUNITAIRE



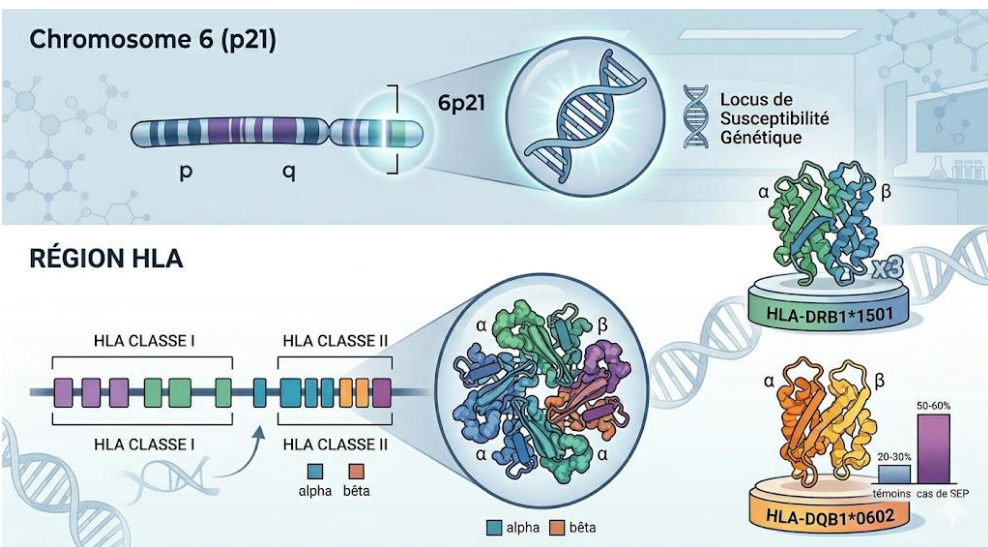
NARCOLEPSIE ET INFLAMMATION CENTRALE ?



- **PET-CT cérébral**
- **Pas d'augmentation** : La densité microgliale *in vivo* n'est pas augmentée chez les NT1.
- **Processus Ciblé** : La destruction est extrêmement spécifique aux neurones oréxinerghiques.
- **Même précocement** : Ce résultat est observé même proche du début de la maladie.
- Limites : NT1



SEP : DYSFONCTIONNEMENT IMMUNITAIRE



HLA	Zhang	Rolim Lima*	Rojas	Qiu	Mohajer
DRB1*15	2.59 (2.34-2.87)	2.08 (1.80-2.40)	2.28 (1.69-3.08)	1.39 (1.00-1.93)	1.60 (1.25-2.05)
DQB1*06:02		1.91 (1.52-2.41)	2.49 (1.67-3.71)		
DRB1*01	0.69 (0.60-0.79)	0.76 (0.62-0.92)		0.64 (0.47-0.86)	
DRB1*09	0.59 (0.41-0.84)	0.36 (0.23-0.56)			
DRB1*11	0.72 (0.64-0.80)	0.63 (0.52-0.78)			
DRB1*12	0.55 (0.42-0.73)	0.65 (0.43-0.99)			
DRB1*16	0.71 (0.54-0.94)	0.61 (0.39-0.96)			
DRB1*04	0.82 (0.70-0.95)	1.28 (1.07-1.52)			1.12 (0.87-1.43)
DRB1*03	1.06 (0.92-1.23)	1.30 (1.08-1.56)			
DRB1*08	1.12 (0.94-1.34)	1.07 (0.83-1.36)			
DRB1*14	0.53 (0.42-0.66)	0.78 (0.54-1.12)			
DRB1*07	0.75 (0.64-0.87)	0.86 (0.72-1.03)			
DRB1*13	0.76 (0.70-0.83)	0.99 (0.69-1.44)			
DRB1*10	1.29 (0.94-1.34)	0.53 (0.20-1.43)			

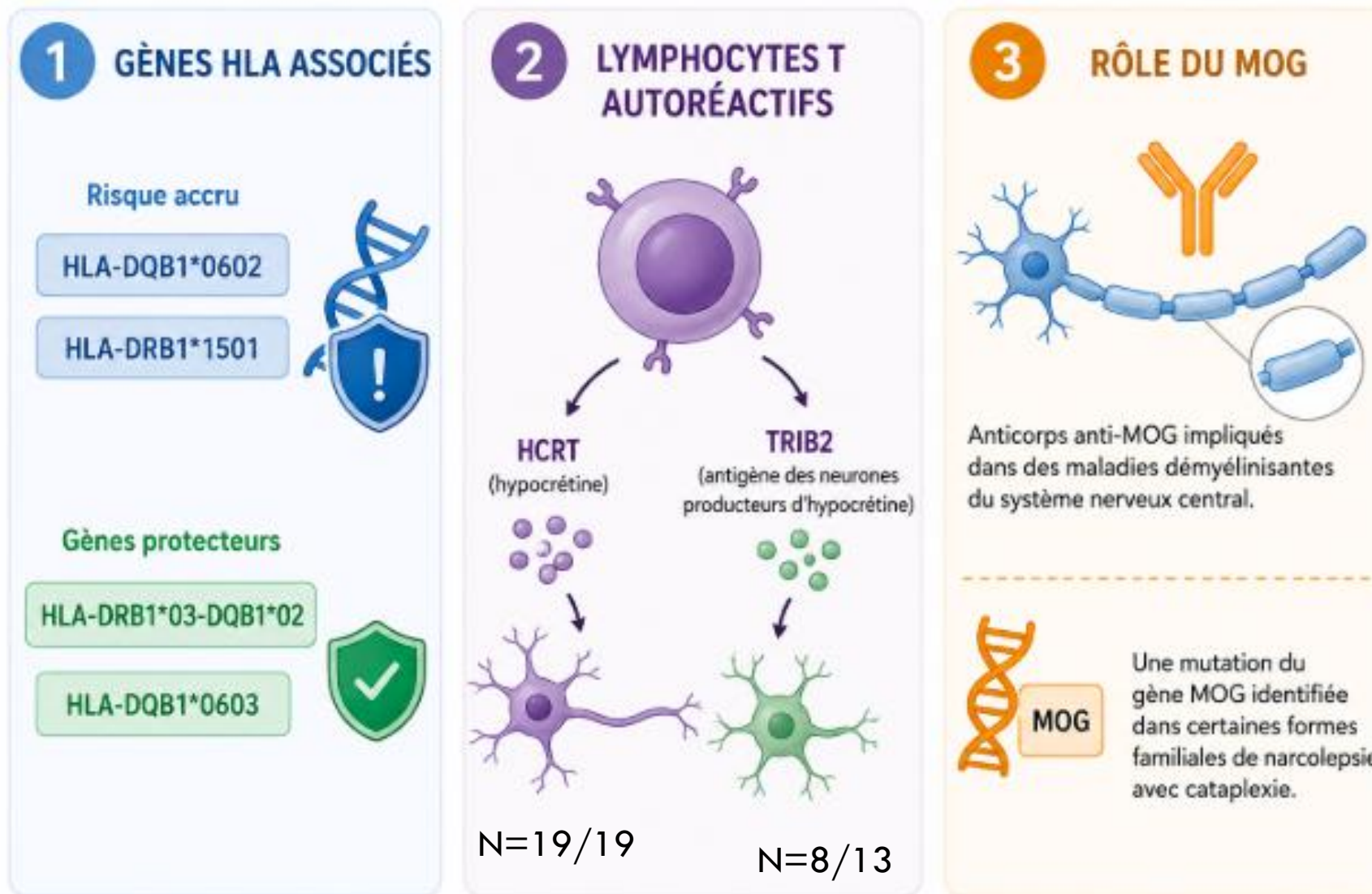
FIGURE 3: Association between MS susceptibility/protection and HLA-DRB1 alleles and HLA-DQB1*06:02. Dark grey Odds Ratio (OR) indicates the disease-predisposing alleles, and light grey OR indicates the protective alleles. White bold OR indicates those alleles that are protective in some ethnicities or predisposing in other ones. White OR indicates nonsignificant results.



SEP & NARCOLEPSIE

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

Daniela Latorre^{1,2,10}, Ulf Kallwei^{3,4,10}, Eric Armentani¹, Mathilde Foglierini^{1,5}, Federico Mele¹, Antonino Cassotta^{1,2}, Sandra Jovic¹, David Jarrossay¹, Johannes Mathis¹, Francesco Zellini¹, Burkhard Becher¹, Antonio Lanzavecchia¹, Ramin Khatami¹, Mauro Manconi^{2,6}, Mehdi Tafii², Claudio L. Bassetti^{7*} & Federica Sallusto^{7,8*}



Latorre, Nature,
2018
Hor, 2011

GÈNE MOG ET NARCOLEPSIE

A Missense Mutation in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein as a Cause of Familial Narcolepsy with Cataplexy

Hyun Hor,^{1,8} Luca Bartesaghi,² Zoltán Kutalik,^{2,3} José L. Vicário,⁴ Clara de Andrés,⁵ Corinne Pfister,¹ Gert J. Lammers,⁶ Nicolas Guex,³ Roman Chrast,² Mehdi Tafti,^{1,7,9,*} and Rosa Peraita-Adrados^{5,9,*}

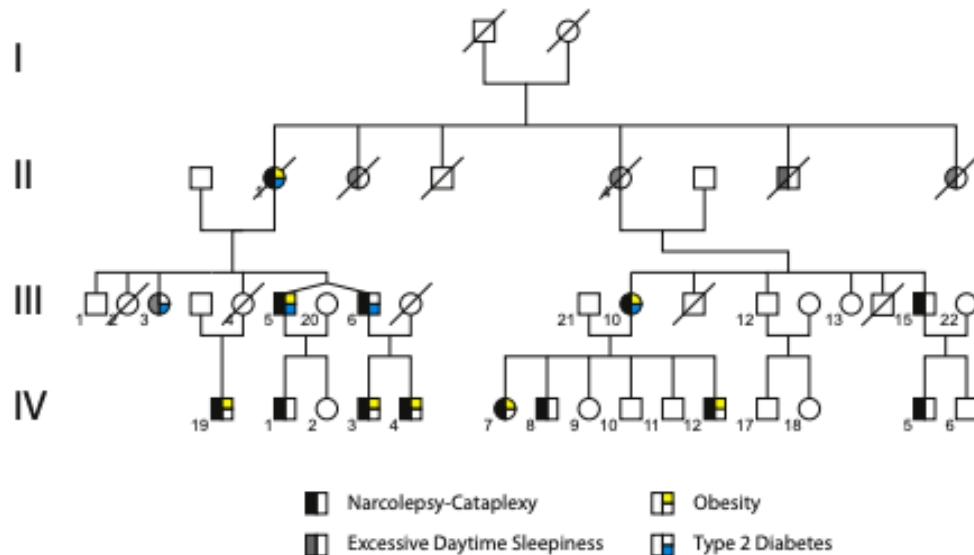


Figure 1. Family Pedigree
Four-generation pedigree of the Spanish family including the dizygotic twin pair concordant for narcolepsy-cataplexy in the third generation; the distribution of the disorder indicates an autosomal-dominant transmission of the disease-causing gene. The family consists of 13 (12 living) family members affected with narcolepsy-cataplexy. Note that individual III-3 did not fulfill the full diagnostic criteria though the clinical characteristics of this person could not exclude the possibility of narcolepsy-cataplexy. Seven family members were also affected with obesity and four with type 2 diabetes. Individuals III-5 and III-10 (as well as II-1) were diagnosed for all three conditions.

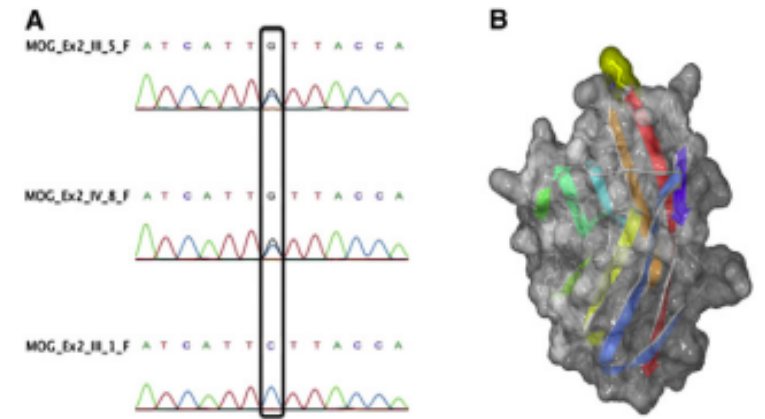


Figure 2. MOG Mutation
Chromatograph example displaying the identified heterozygous mutation (A) in the second exon of MOG (C398G) in two affected (III-5, IV-8) and one healthy family member (III-1). A model of the Ig-like domain of human p.Ser133Cys MOG mutant (B). Secondary structure elements are colored from blue (N terminal) to red (C terminal), and the location of the p.Ser133Cys mutation is highlighted on the molecular surface in yellow, at the top of the image. The image was prepared with Swiss-PdbViewer and rendered with POV-Ray.

Séquençage de l'exome : X6,
mutation faux sens

Pas d'anticorps anti MOG

Rôle de la myéline et
oligodendrocytes dans la
narcolepsie

D'UN POINT DE VUE PRATIQUE

Received: 7 May 2021 | Revised: 20 June 2021 | Accepted: 24 June 2021

DOI: 10.1111/ane.13497

ORIGINAL ARTICLE

Acta
Neurologica
Scandinavica WILEY

Fatigue, insomnia and daytime sleepiness in multiple sclerosis versus narcolepsy

Kalle Johansson¹ | Pontus Wasling^{1,2} | Markus Axelsson^{1,2}

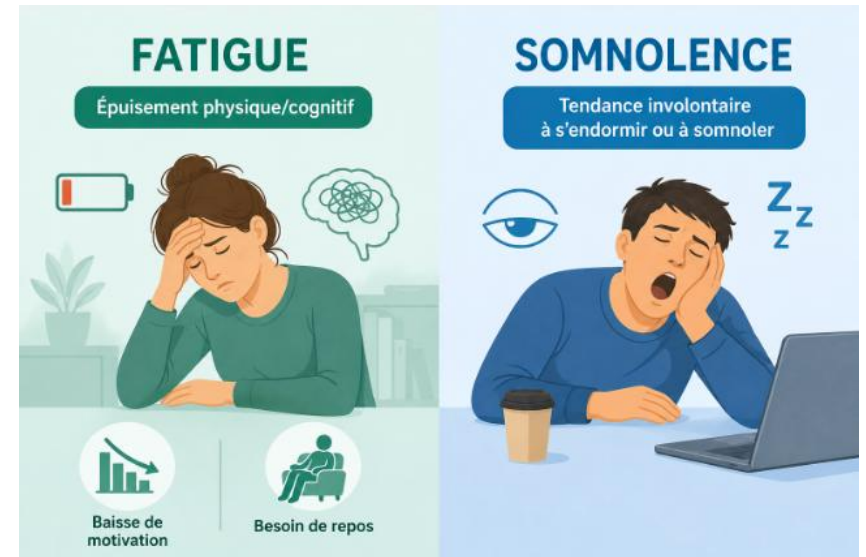
Interrogatoire : “je manque d’énergie” vs “je m’endors involontairement”

- **L’insomnie** est le facteur le plus fortement associé à la fatigue dans la SEP
- Dans les **formes sévères**, fatigue non expliquée uniquement par sommeil, dépression ou activité physique
- Les stimulants centraux ont une **efficacité limitée** sur la fatigue de SEP

ESS (Epworth Sleepiness Scale) → mesure la somnolence diurne

FSS (Fatigue Severity Scale) → mesure la fatigue **fonctionnelle** (impact quotidien)

Echelle de Pichot → mesure la fatigue subjective **globale**



LA FENÊTRE D'OPPORTUNITÉ THÉRAPEUTIQUE

Immunoglobuline IV

Plasmapherese

Rituximab (antiCD20)

Natalizumab

Alemtuzumab ?

Roland S. Liblau^{1,2,3,4}, Daniela Latorre^{5,6}, Birgitte R. Kornum^{7,8}, Yves Dauvilliers^{9,10,11} & Emmanuel J. Mignot^{12,13}

Clinical/Scientific Notes

NORMALIZATION OF HYPOCRETIN IN NARCOLEPSY AFTER INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT

In May 2009, a 28-year-old woman abruptly developed excessive daytime sleepiness (EDS) and cataplexy. Her symptoms completely resolved after IVIg treatment shortly after disease onset, given additional responses after rituximab might be an encouraging observation. This case indicates that the improvement of both cataplexy and EDS after IVIg perfusions. As hypocretin levels were completely normalized after IVIg treatment, this case suggests that the improvement of both cataplexy and EDS after IVIg perfusions. As hypocretin levels were completely normalized after IVIg treatment, this case suggests that the improvement of both cataplexy and EDS after IVIg perfusions.

NT1, HLA+, Hypocretin = 0
IVIg at D15: Improvement of cataplexy and EDS
M4 post-IVIg: Hypocretin =339 pg/ml
 Normalization of CSF hcr1 and symptoms
 Autoimmune process may be reversible at onset with IVIg ?

CSF orexin-A levels after rituximab treatment in recent onset narcolepsy type 1

Pomus Wang, MD, PhD; Cao Naimenxin, MD, PhD; and Hq Binzhou, MD, PhD

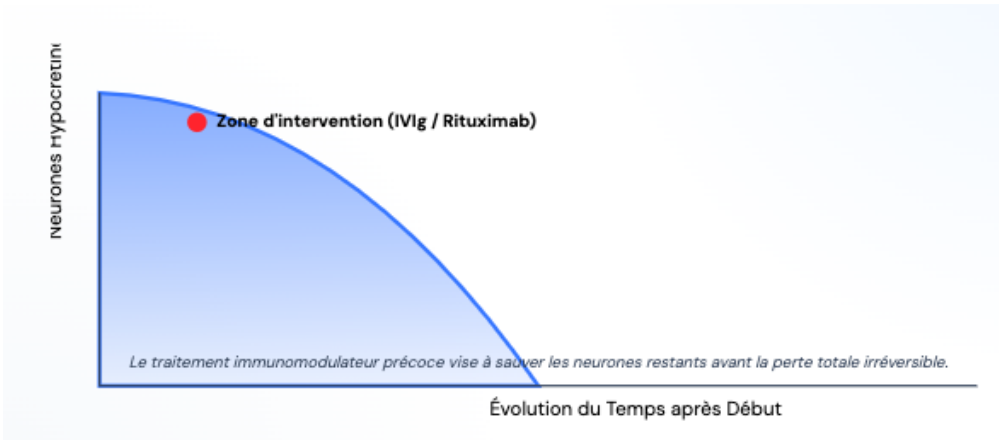
Correspondence: Dr Wang (pomus.wang@pku.edu.cn)

Treatment with immune modulators in a child with recent-onset type 1 narcolepsy

Qidi Ding¹ · Fulong Xiao¹ · Xiaosong Dong¹ · Jun Zhang² · Fang Han¹

LETTER TO THE EDITOR Treatment of narcolepsy with natalizumab

Thomas E. Scammell^{1*}, Guo Luo², Priya Borker^{1,2}, Lee Sullivan¹, Kelsey Biddle^{1,3} and Emmanuel Mignot¹



Dauvilliers, Neurology, 2009
 Liblau, Nature, 2023

LA FENÊTRE D'OPPORTUNITÉ THÉRAPEUTIQUE

ORIGINAL ARTICLE

Temporal Changes in the Cerebrospinal Fluid Level of Hypocretin-1 and Histamine in Narcolepsy

Régis Lopez, MD¹⁻³; Lucie Barateau, MD^{1,3}; Elisa Evangelista, MD^{1,3}; Sofiene Chenini, MD^{1,3}; Philippe Robert, PhD, PharmD⁴; Isabelle Jaussent, PhD^{2,3}; Yves Dauvilliers, MD¹⁻³

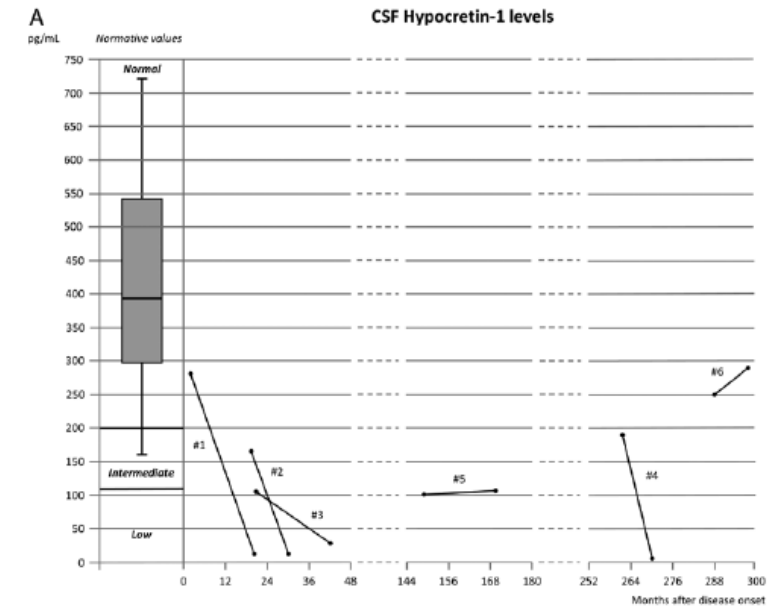
¹Unité des Troubles du Sommeil Service de Neurologie, Centre National de Référence Narcolepsie Hypersomnies, Hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier F-34000, France; ²Inserm U1061, Montpellier F-34000, France; ³Université de Montpellier, Montpellier F-34000, France; ⁴Bioprojet-Biotech, Saint Grégoire F-35760, France

n = 155 (95 males, 60 females, 36 children) or atypical cataplexy (n = 15, 4 males, 3 children)



Début Récent

Phase "Recent Onset" où le stock de neurones n'est pas encore totalement épuisé.



•**Fenêtre thérapeutique** : Ces résultats soulignent l'existence d'une fenêtre très courte au début de la maladie où des traitements immunomodulateurs pourraient potentiellement stopper la destruction neuronale avant qu'elle ne soit totale.

CENTRE DE COMPÉTENCE

NARCOLEPSIES ET HYPERSOMNIES RARES

CHU LILLE INSTITUT CŒUR POUMON

MERCI POUR VOTRE ATTENTION, DES
QUESTIONS ?

