

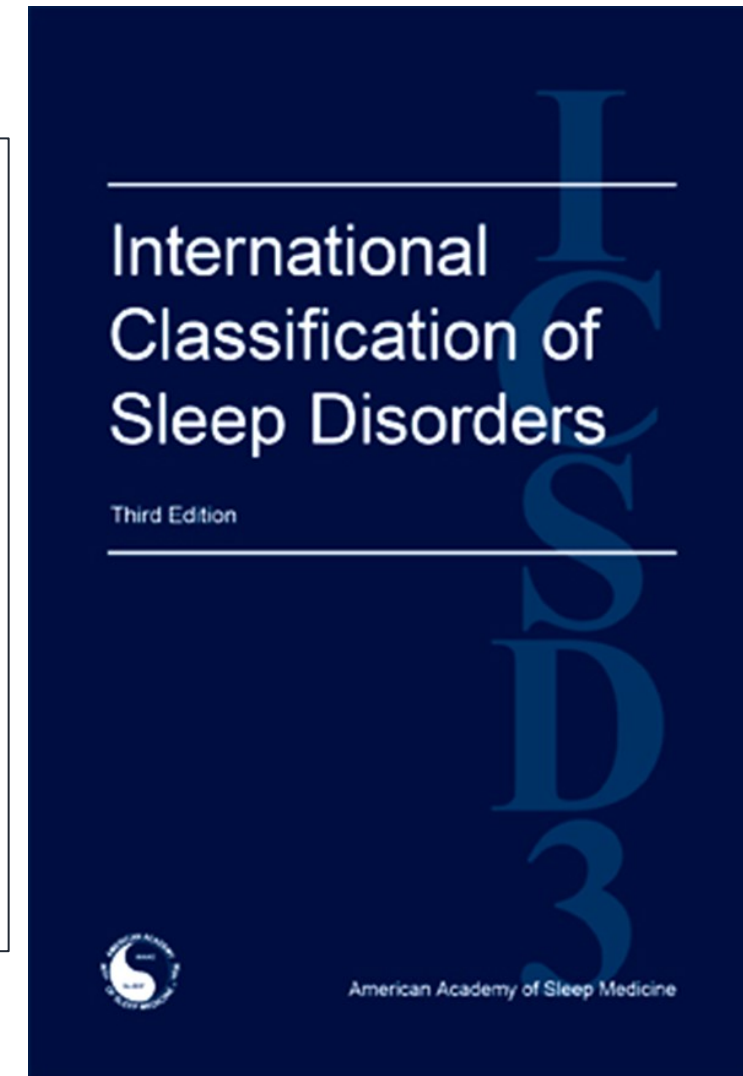
# Quels traitements prescrire dans les hypersomnies ?



# International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3)

## Central Disorders of Hypersomnolence

1. Narcolepsy type 1
2. Narcolepsy type 2
3. Idiopathic hypersomnia
4. Kleine-Levin syndrome
5. Hypersomnia associated with a psychiatric disorder
6. Hypersomnia due to medical disorder
7. Hypersomnia due to a medication or substance
8. Insufficient sleep disorder



# TRAITEMENTS DISPONIBLES EN BELGIQUE



Narcolepsy  
Type 1

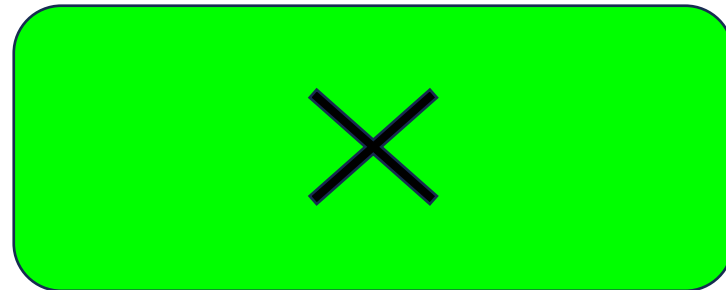
Traitement remboursé



**Rilatine (*méthylphénidate*)**  
**Provigil (*modafinil*)**  
**Xyrem (*oxybate sodium*)**  
**Wakix(*pitolisant*)**

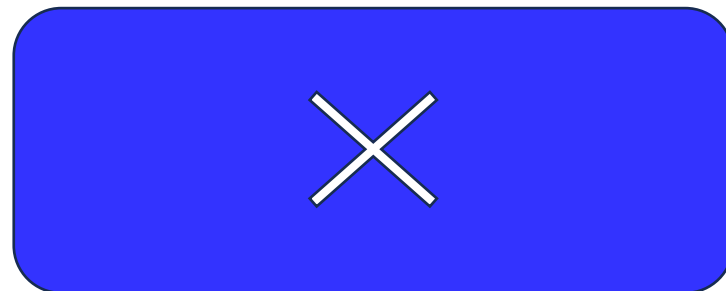
Narcolepsy  
Type 2

Traitement remboursé



Idiopathic  
hypersomnia

Traitement remboursé



## REMBOURSEMENT PROVIGIL COMPR. 90 X 100 MG (SOURCE: INAMI)

## REMBOURSEMENT RILATINE COMPR. (SÉC.) 20 X 10 MG (SOURCE: INAMI)

 - Formulaire de demande "non-spécifique" (non obligatoire)

elle a été administrée pour le traitement de la narcolepsie et qu'elle satisfait à toutes ces conditions simultanément :

a) diagnostic de narcolepsie établi sur base d'une polysomnographie avec Multiple Sleep Latency Test (MSLT) démontrant un temps moyen d'endormissement de moins de 8 minutes et au moins 2 épisodes sleep-onset REM (SOREM),

b) répondre au moins **2 des 3 critères suivants** :

un test d'Epworth dont le résultat est supérieur à 15 malgré une bonne hygiène de sommeil

présence de **cataplexie**

un test HLA positif pour le **HLA DR2 ou DQB1\*0602**

**Délai de plus de 5 ans est décrit entre l'apparition de la somnolence et de la cataplexie.**

c) exclusion de toutes autres causes d'hypersomnie ou troubles du sommeil. Dans les cas exceptionnels de double diagnostic, comme par exemple narcolepsie et apnées du sommeil, l'autre affection doit être dans un premier temps traitée de manière adéquate,

d) exclusion de toute influence de facteurs médicamenteux et toxiques,

e) patients insuffisamment aidés par des mesures d'hygiène de sommeil essayées pendant une durée minimale d'un mois.

Sur base d'un rapport circonstancié établi par un neurologue ou un neuropsychiatre qui joint à sa demande le protocole de la polysomnographie et atteste que toutes les conditions susmentionnées sont remplies, le médecin conseil délivre au bénéficiaire une attestation dont le modèle est fixé sous ?b? de l'annexe III du présent arrêté, et dont la durée de validité est limitée à **12 mois maximum**.

Cette autorisation de remboursement peut être renouvelée pour de nouvelles périodes de 12 mois sur base d'un rapport circonstancié établi par le médecin visé ci-dessus, qui démontre que la continuation du traitement est médicalement justifiée.

**HLA DQB1\*0602 présent  
chez 88 à 98 % des narcolepsies de type 1,  
chez 41 % des narcolepsies de type 2,**

**II – Eléments à attester par un médecin spécialiste en neurologie, psychiatre ou pneumologie :**

**□ Concerne la première demande**

Je soussigné, médecin, reconnu spécialiste en neurologie, psychiatre ou pneumologie déclare que le patient mentionné ci-dessus est âgé d'au moins 18 ans et souffre de narcolepsie de type 1:

6 ans pour le Pitolisant

- a) Une hypersomnie pendant une période d'au moins 3 mois est établie
- et**
- b) l'hypersomnie ne peut pas être expliquée par la médication et l'usage de médicaments
- et**
- c) la présence de **cataplexie** (définie comme un épisode soudain et transitoire de perte de tonus musculaire provoqué par l'émotion, est établie sur base de l'anamnèse.



De plus le diagnostic de narcolepsie est confirmé par

- a) un Multiple Sleep Latency Test (MSLT) réalisé à la suite d'une polysomnographie démontrant un temps moyen d'endormissement de moins de 8 minutes
- et**
- durant le MSLT, au moins 2 épisodes sleep-onset REM (SOREMP = Sleep Onset Rapid Eye Movement Period dans les 15 minutes de l'endormissement)
- or**
- au moins 1 SOREMP sur la polysomnographie la nuit précédant le MSLT Et au moins 1 SOREMP sur le MSLT.



- b) une valeur **d'hypocrétine-1** dans le liquide céphalo-rachidien de moins de 110 pg/ml ou < 1/3 de la valeur moyenne normale.



De plus, le patient présente

- a) **au moins 7 crises** de cataplexie par semaine durant 4 semaines consécutives
- et**
- b) une amélioration insuffisante par des mesures d'hygiène adaptées pendant au moins un mois.

De plus, une polysomnographie a été réalisée afin d'exclure un syndrome d'apnée obstructive du sommeil sévère sous-jacent ou associé et, de la sorte, de pouvoir si nécessaire le traiter.

J'atteste qu'en date du \_\_/\_\_/20\_\_ le poids et la taille du patient étaient les suivants :

Poids du patient : .....kg

Taille du patient : .....cm

Sur base des éléments mentionnés ci-dessus, j'atteste que ce patient nécessite de recevoir le remboursement de la spécialité XYREM durant une période de 12 mois (maximum 37 flacons).

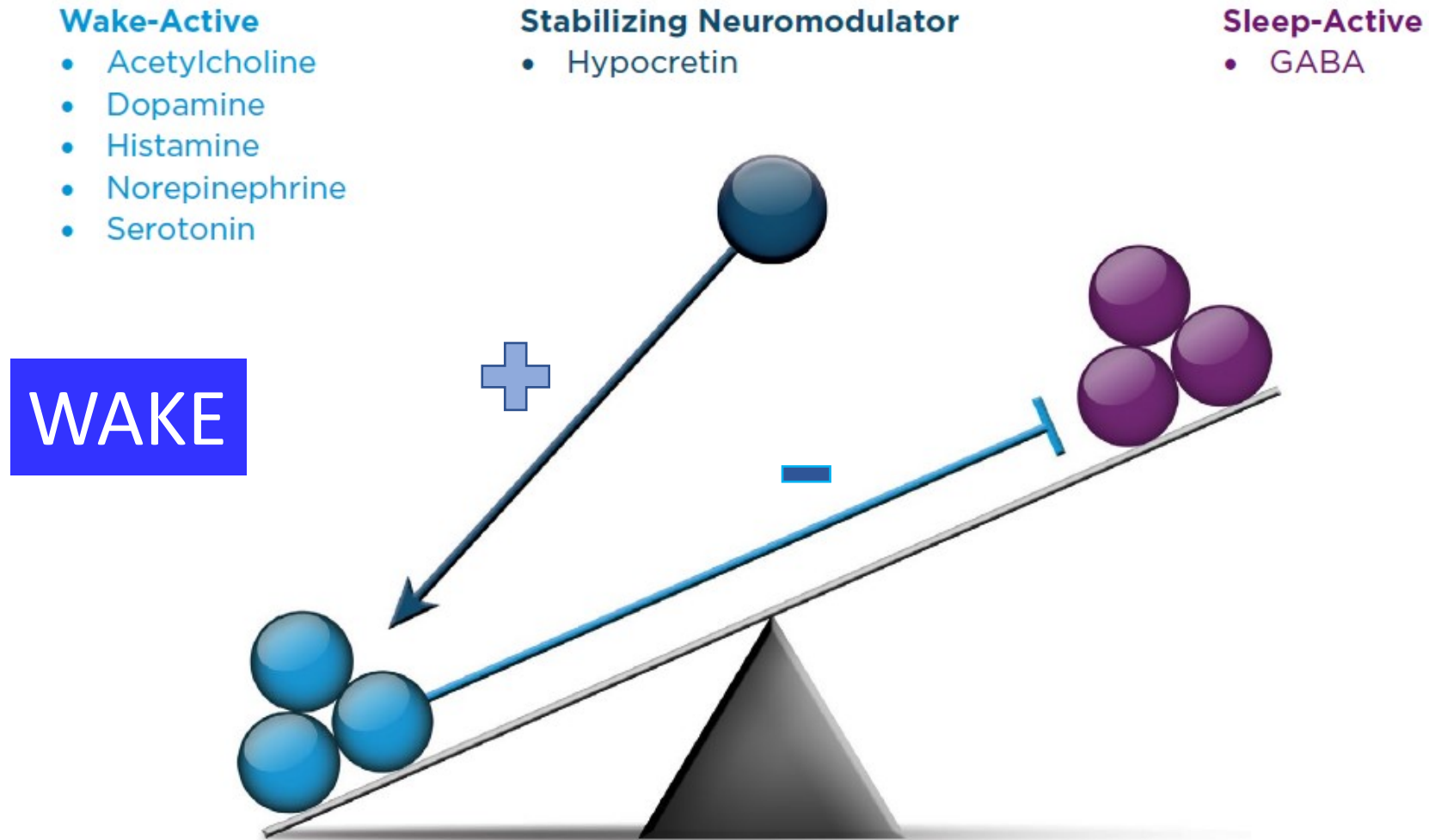
# Therapy of Narcolepsy

W

Flip-flop switch

S

# Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms



# Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms

## Wake-Active

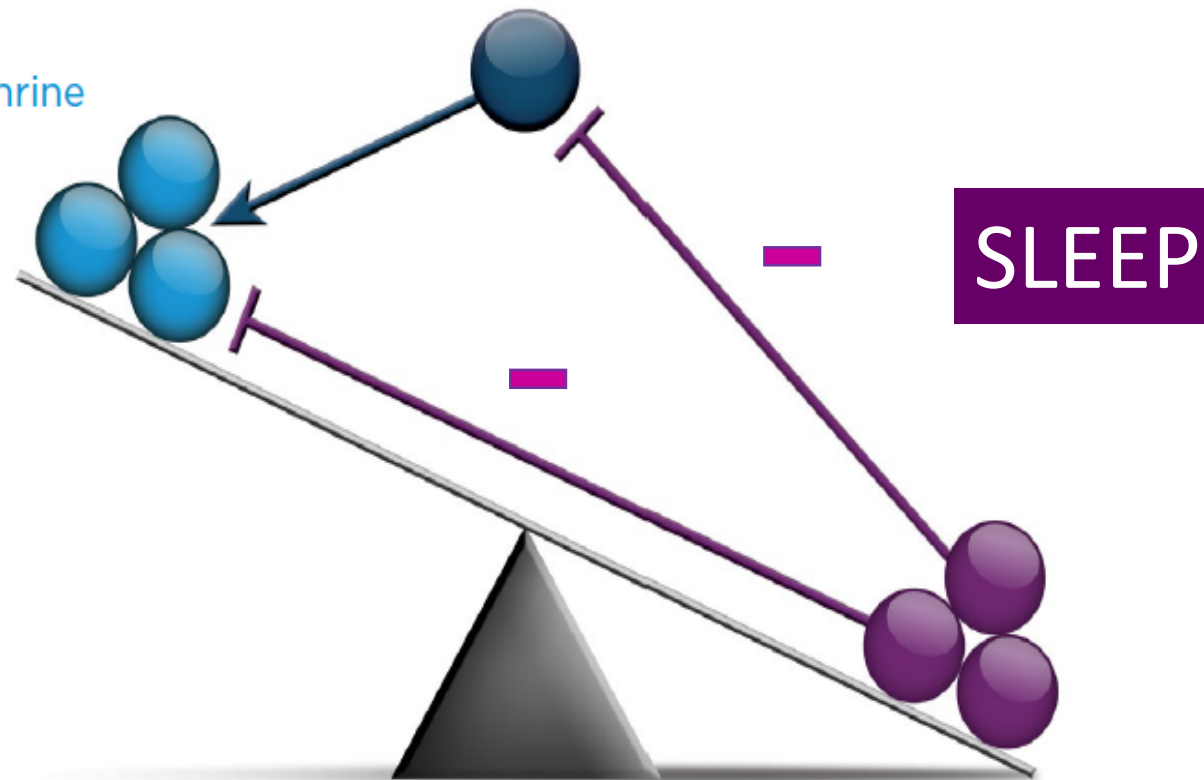
- Acetylcholine
- Dopamine
- Histamine
- Norepinephrine
- Serotonin

## Stabilizing Neuromodulator

- Hypocretin

## Sleep-Active

- GABA





# Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms

Provigil

Wakix

Sunosi

## Wake-Active

- Acetylcholine
- Dopamine
- Histamine
- Norepinephrine
- Serotonin

## Stabilizing Neuromodulator

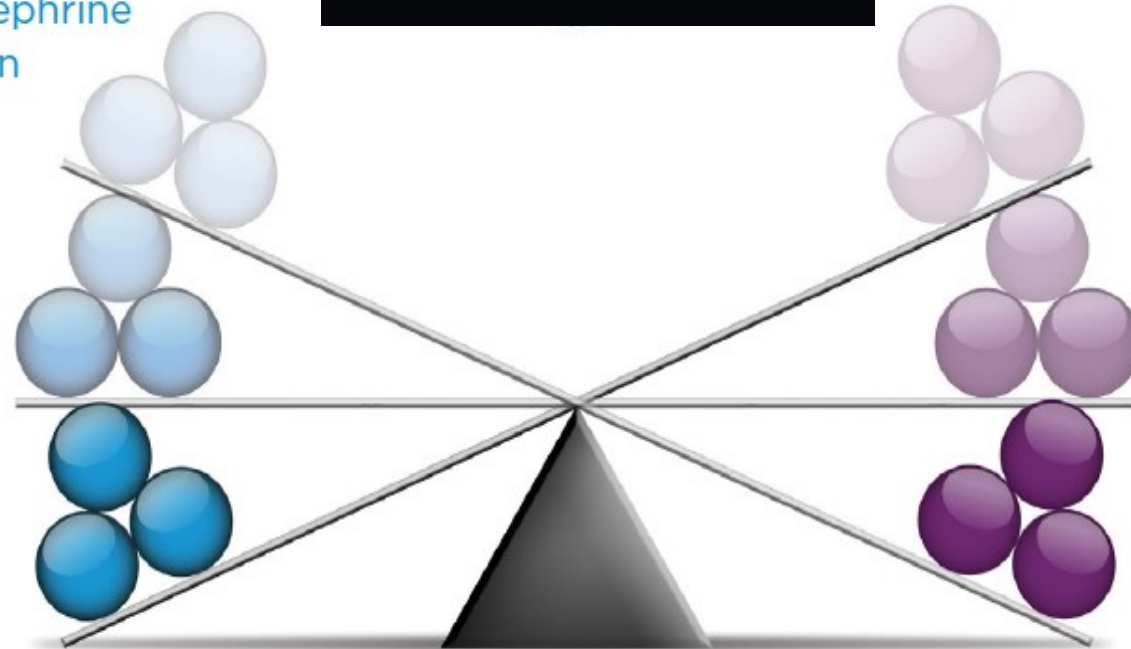
- Hypocretin (Narcolepsy)

## Sleep-Active

- GABA

Xyrem

**NARCOLEPSY**



# XYREM

Sel de sodium du  $\gamma$ -hydroxybutyrate, métabolite endogène d'un neurotransmetteur inhibiteur (GABA)

Agoniste GABA<sub>B</sub> recepteur dans l'hypothalamus et les noyaux de la base

Action au niveau des neurones thalamo-corticaux noradrenergiques et dopaminergiques

Augmente le NREMS, supprime le REMS et améliore la continuité du sommeil

# PROVIGIL

Inhibiteur du transporteur de la dopamine: inhibe le re-uptake de dopamine

Modulation de l'expression de la connexine 30 des astrocytes impliquée dans la régulation V-S

# WAKIX

Pitolisant (recherche française, Bioprojet Pharma)

Action sur les RH3 présynaptiques en forte densité dans l'hypothalamus postérieur

Action antagoniste et agoniste inverse : bloquant l'activité auto-inhibitrice de l'histamine et effet agoniste des RH3 favorisant le release de l'histamine

# SUNOSI

Solriamfetol (75 up to 150 mg/day)

Inhibiteur sélectif des transporteurs de la dopamine et de la norépinéphrine (diminue le re-uptake) dans le striatum et le cortex préfrontal

# American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline (2021)

Intervention	Strength of Recommendation	Critical Outcomes Showing Clinically Significant Improvement*			
		Excessive Daytime Sleepiness	Cataplexy	Disease Severity	Quality of Life
Narcolepsy					
Modafinil	Strong	✓		✓	✓
Pitolisant	Strong	✓	✓	✓	
Sodium Oxybate	Strong	✓	✓	✓	
Solriamfetol	Strong	✓		✓	✓
Armodafinil	Conditional	✓		✓	
Dextroamphetamine	Conditional	✓	✓		
Methylphenidate	Conditional			✓	
Idiopathic hypersomnia					
Modafinil	Strong	✓		✓	
Clarithromycin	Conditional	✓		✓	✓
Methylphenidate	Conditional			✓	
Pitolisant	Conditional	✓			
Sodium oxybate	Conditional	✓			

“Strong” “We recommend...”

“Conditional” “We suggest ...”

Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. Kiran Maski et al. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2021

Dr Stéphane Noël, Neurologist

# Traitement de la narcolepsie

## Première ligne

Du patient , de l'importance des différents symptômes, de l'occurrence de plusieurs symptômes combinés, des comorbidités, des effets secondaires, des besoins et des habitudes circadiennes de la personne

Débuter par une monothérapie qui agit sur différents symptômes (sodium oxybate or pitolisant), ajouter éventuellement d'autres molécules en fonction des demandes, des besoins du patient

Approuvée par European Medicine Agency (EMA) et /ou Food and Drug Administration (FDA).

## Deuxième ligne

Changement de monothérapie ou de combinaison thérapeutique

# Pharmacological therapy of Narcolepsy

C. Franceschini et al.

EDS in adult	Treatment	Dosage per day	FDA	EMA
First line	Modafinil	100–400 up to 600 mg	X	X
	Armodafinil	100 up to 250 mg	X	
	Pitolisant	9 up to 36 mg	X	X
	Sodium oxybate	4.5–9 g (split dose at night)	X	X
	Solriamfetol	75 up to 150 mg	X	X
Second line	Methylphenidate	10–40 up to 60 mg	X	X
	Dextroamphetamine			X
	Adderall	5 up to 60 mg		X
	Evekeo			X



*A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. Neurotherapeutics (2021). Christian Franceschini et al.*

# Pharmacological therapy of Narcolepsy

Cataplexy in adults	Treatment	Dosage per day	FDA	EMA
First line	Sodium oxybate	4.5–9 g (split dose at night)	X	X
	Pitolisant	9 up to 36 mg	X	X
Second line	Venlafaxine	37.5 up to 225 mg		
	Fluoxetine	10–20 up to 60 mg		
	Citalopram	10–20 up to 40 mg		
	Clomipramine	10–25 up to 75 mg		



*A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. Neurotherapeutics (2021). Christian Franceschini et al.*

# European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children (2021)

## Pharmacological management

EDS unique/  
main symptom

EDS and Cataplexy

EDS, Cataplexy and DNS

1st  
LINE

**Monotherapy** (alphabetical order):

- ▶ MODAFINIL *or*
- ▶ PITOLISANT *or*
- ▶ SOLRIAMFETOL\*

**Monotherapy:**

- ▶ SODIUM OXYBATE # *or*
- ▶ PITOLISANT (*mild-moderate cataplexy*)

**Combination therapies:**

- ▶ VEN/CLO, and 1.line WPA *or*
- ▶ SXB # and 1.line WPA

**Monotherapy:**

- ▶ SODIUM OXYBATE #

**Combination therapies:**

- ▶ SXB # and/or VEN/CLO, and 1. line WPA *or*
- ▶ Any WPA, VEN/CLO and (only exceptionally and only short-term) z-drugs

European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children

Claudio L. A. Bassetti et al. Eur J Neurol. 2021;28:2815–2830

Dr Stéphane Noël Neurologie

# XYREM

> 10 %

Céphalées, nausées...

< 10 %

## Dépression

Confusion, hallucinations, anxiété

## Psychose

## Parasomnie

Dépression respiratoire

Crises d'épilepsie

Apnées du sommeil

## Incontinence urinaire nocturne



**Apport de sodium** : si insuffisance cardiaque, hypertension artérielle ou altération de la fonction rénale, ne pas dépasser 2,4 g de sodium par jour

**Arrêt brutal de la prise** : syndrome de sevrage

**Mésusage du GHB** : sédation rapide, amnésie, particulièrement en association avec de l'alcool

**Eviter** durant la grossesse et l'allaitement  
Éviter < 18 ans et > 65 ans (insuffisance hépatique, rénale, cardiaque..)



# WAKIX



> 10 %

Céphalées, insomnie

Allongement de l'intervalle QT : faire un ECG , surtout chez les patients avec une maladie du rein ou du foie

Diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux : utilisation d'un autre type de contraception pendant la prise de pitolisant et jusqu'au 28 ième jour après l'arrêt du traitement

Co-administration d'antidépresseur (paroxétine, fluoxétine, venlafaxine, le duloxétine, bupropion) augmente significativement la Cmax du pitolisant d'environ 47% à 105%.

# PROVIGIL



Céphalées, insomnie, tension interne, hyperactivité psychomotrice, anxiété, irritabilité, agressivité, dépression, psychose, hallucinations, idées suicidaires,

Dépendance, abus,

Arythmie, tachycardie, hypertension artérielle,

Syndrome de Stevens–Johnson syndrome, angioedème,

Diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux

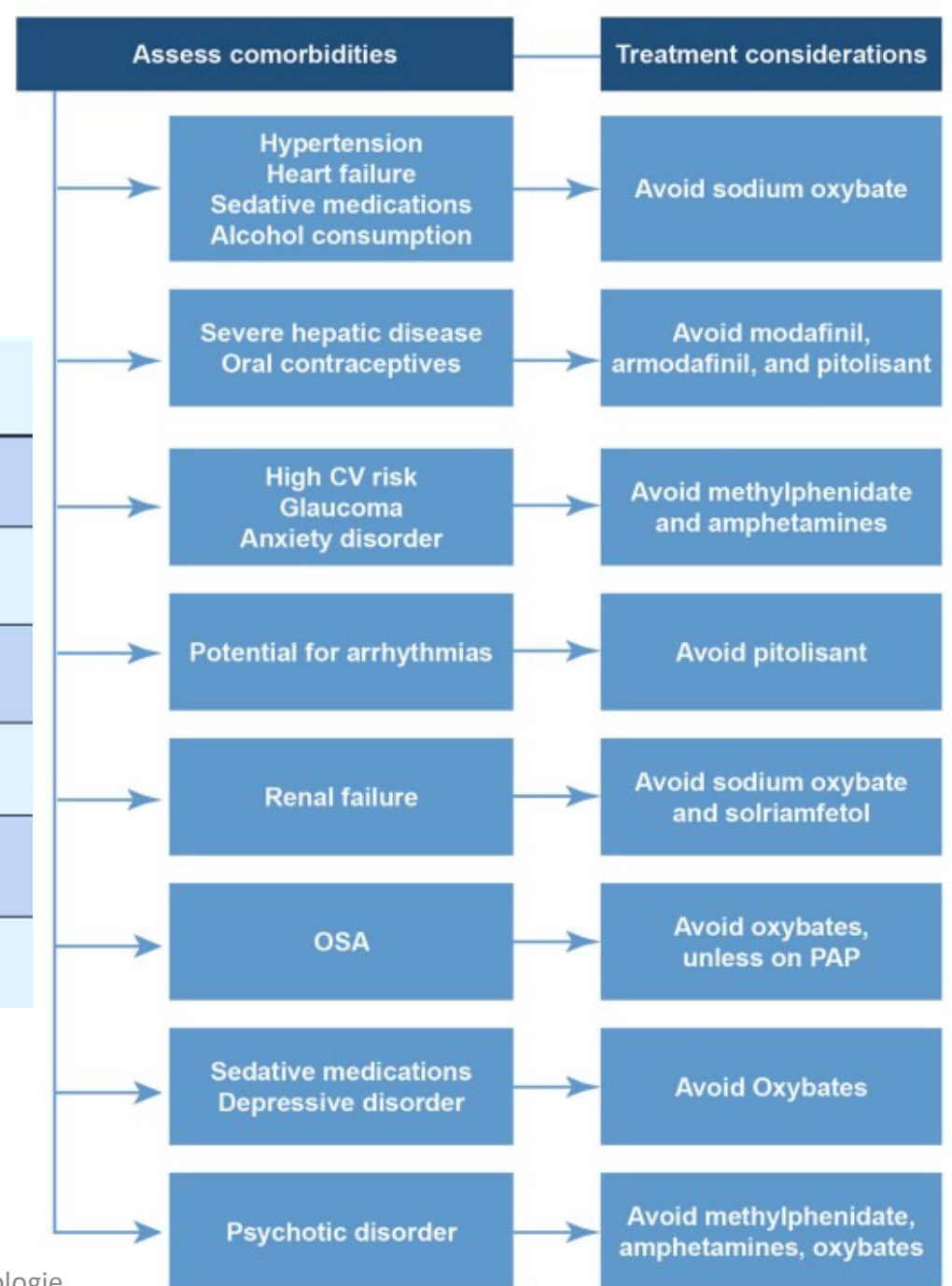
# SUNOSI

- Effets secondaires : céphalées, nausées, diminution de l'appétit, sécheresse buccale, anxiété..
- Avantage : pas d'effet sur la contraception, pas d'influence sur le QT...



Drug	EDS	Cataplexy	DNS
Modafinil	↑↑	↓↓	
Pitolisant	↑↑	↑-	
Sodium Oxybate	↑↑	↑↑	↑↑
Solriamfetol	↑↑*	↓↓	
Venlafaxine / Clomipramine		↑↑#	
Methylphenidate / Amphetamines	↑-	↓↓	

**XYREM** : le seul à pouvoir constituer une monothérapie de la narcolepsie (impact sur la sommoelnce, la cataplexie, la dyssomnie des narcoleptiques, les hallucinations hypnagogiques et les paralysies du sommeil).



Low-sodium oxybate (Xywav)

FT-218, formule CR de l'oxybate de sodium, 1 fois par nuit

TAK-925, TAK-994 : agoniste des R hypocrétine (OX2R)

AXS-12 Reboxetine (Edronax) ,

THN102, une combinaison de modafinil et de flecaïnide

SUVN-G3031 (Samelisant) = agoniste inverse des RH3 Histamine

Duloxetine (Cymbalta) and Milnacipran

Viloxazine (Vivalan) Atomoxetine (Strattera)

Bupropion (Wellbutrin)

Peptide de l'orexine, transplantation neuronale, cellules souches, thérapie génique

Corticoïdes, IVIg, plasmaphérèses, alemtuzumab et rituximab





## Idiopathic hypersomnia

- **Modafinil** : *“the first-line treatment option recommended in 2017 French hypersomnia treatment guidelines and the only strongly recommended treatment in 2021 AASM guidelines”*
- **Methylphenidate, amphetamines, pemoline, mazindol** : *“Hypersomnia Foundation’s online registry between 2016 and 2018 demonstrated that 51% of individuals were taking at least one of these stimulants”*
- **LXB** approved by the US FDA (2021)
- **SXB** not approved
- **Clarithromycin** : negative allosteric modulator of GABA A receptors
- **Flumazenil**
- **Pitolisant**



# **RECLASSIFICATION DES TROUBLES DE L'HYPERSOMNOLENCE**