



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 75

LA NARCOLEPSIE : ETUDE D'UNE SERIE DE 20 PATIENTS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Oumaima BENALI
Née le 11 Janvier 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Narcolepsie; Cataplexie; Hypocrétine; Somnolence diurne excessive;
Hypersomnie

Membres du Jury :

Monsieur Ali BENOMAR Professeur de Neurologie	Président
Monsieur Ahmed BOURAZZA Professeur de Neurologie	Rapporteur
Monsieur Rachid ABILKASSEM Professeur de Pédiatrie	Juge
Monsieur Abdelkader BELMEKKI Professeur d'Hématologie Biologique	Juge
Madame Amal SATTE Professeur Assistant de Neurophysiologie	Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ - خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ - اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ -
الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ - عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ

“Read! In the Name of your Lord, Who has created (all that exists), Has created man from a clot. Read! And your Lord is the Most Generous, Who has taught (the writing) by the pen. Has taught man that which he knew not,” [Al-‘Alaq 96: 1-5].



MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*
Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Doyen de FMPT



Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique



Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophthalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophthalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Médecine Interne

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal *

Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir

Pharmacologie

Pr.AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr.AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr.AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr.BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr.BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr.BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr.BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr.BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr.CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr.DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr.DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr.EL FATEMI NIZARE

Neuro-chirurgie

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr.EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





Dédicaces

À ALLAH le tout-puissant,

Ma foi en vous grandit chaque jour, à chaque seconde de mon existence vous me montrez à quel point vous êtes grand. Merci d'être là pour moi toute ma vie depuis mon enfance. Merci d'être là avec moi quand personne n'était. Merci d'avoir mis la foi, l'espoir, la persévérance, la passion, l'ambition, la positivité et la motivation dans mon cœur. Merci de m'avoir guidé dans la bonne voie et les bons choix qui me convenaient toujours et me conviennent toujours. Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans vous et je n'aurais pas été ici sans vous mon Allah.

Tous ces mots ne pouvaient toujours pas exprimer mon amour et combien je suis reconnaissante envers vous Allah. Merci . Merci . Je vous

remercie mon guide ALLAH

A mes très chers parents ,

A mon père Ahmed BENALI,

Cher père/father , je ne cesserai de te le dire, tu es le meilleur père que le monde a jamais témoigné. Tu es mon héros et mon modèle à suivre. Tu m'as toujours inculqué l'idée du savoir , d'être toujours curieuse, de ne jamais baisser les bras et surtout de rêver car rien n'est impossible. Ton histoire de lutte et succès , m'a toujours impressionnée et m'a donné cette espoir de rêver et de travailler ardemment car après tout ,les rêves s'ont fait pour être réalisés .

Merci de m'avoir toujours donné ce que je voulais et dont j'avais besoin . Je te promets d'être toujours à la hauteur de tes attentes .

Papa, je suis fière de t'avoir comme père.

Qu'Allah te protège , te prodigue santé, bonheur , prospérité et te garde parmi nous pendant de longues années encore Inchallah.

Je t'aime papa.

A ma mère Fatima ENNOUALI,

Chère mère , merci énormément pour tous tes sacrifices depuis qu'on était enfants. Tu as une place spéciale dans mon cœur , la plus belle , intelligente , pieuse et meilleure mère au monde. J'espère être comme toi un jour .

Je n'oublierais jamais ton soutien émotionnel et ta compréhension dans plusieurs situations .

Merci d'être formidable ainsi , je suis fière de t'avoir comme maman.

Qu'Allah te protège , te donne santé, bonheur , prospérité et te garde parmi nous pendant de longues années encore Inchallah.

Je t'aime maman.

A ma sœur Meryem,

Je dédie cette thèse spécialement à ma sœur Meryem Benali . Cette thèse , je la considère, autant la mienne que la tienne. Ma chère grande sœur , tu m'as aidé énormément tout au long de mes études médicales jusqu'à cette thèse. Je te remercie énormément et je n'oublierai jamais l'aide que tu m'as accordée .

Que Allah réalise tout tes rêves et t'accorde santé , bonheur et succès à toi et ta petite famille , ta fille , ma petite nièce adorée Inas . Ton fils , mon petit neveu chéri Iyad . Ton mari , mon beau frère Abdelwahed .

A mon frère Youness,

Frère, merci de m'encourager toujours à atteindre mon meilleur potentiel , merci de toujours me motiver. Il y a eu des moments où j'étais abattues et tu m'as aidé à me relever . Il y a eu des moments où j'étais triste et tu m'as aidé à retrouver mon sourire. Je n'oublierai jamais cela .

Merci énormément bro / frérot . J'espère qu'en général tu es fier de moi en tant que sœur cadette et encore plus que tu es fier de ce travail.

Qu'Allah réalise tes rêves et t'accorde tes souhaits.

A la famille,

Au reste de ma famille paternelle « BENALI » et maternelle « ENNOUALI » . Merci énormément pour votre encouragement , vos regards et sourires de fierté . J'espère être à la hauteur de vos attentes.

A mes amies,

A toutes les amies que j'ai eu durant toute ma vie et surtout au cours de mes études médicales, sans citer une par une , vous vous reconnaitrez . Merci d'être à mes côtés , surtout cette dernière année , vous êtes très chères à mon cœur , qu'Allah vous apporte tout le succès du monde dans vos vies professionnelles et personnelles.

A mes professeurs,

J'aimerai remercier tous les maîtres , instituteurs et professeurs avec qui j'ai eu l'honneur d'acquérir le savoir , la science et la curiosité de chercher et apprendre . A tous ceux qui ont cru en moi et m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même . Merci , je ne vous oublierai jamais.

Qu'Allah vous accorde toutes les bontés du monde .



Remerciements

A mon maitre et président de thèse

Monsieur le Professeur ALI BENOMAR

Professeur de Neurologie

Je vous remercie profondément Professeur BENOMAR de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury , malgré vos occupations et vos responsabilités . Votre présence m'apporte une grande fierté . Veuillez trouver dans ce modeste travail , l'expression de mon profond respect et de ma grande admiration . Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi un modèle à suivre .

A mon maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur AHMED BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance de m'avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail . Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et directives . Vous m'avez orienté , aidé et soutenu tout au long de ce travail . Je vous remercie aussi de l'écoute , de la bienveillance , de tous vos efforts et votre temps que vous avez eu à mon égard.

J'ai été marquée et touchée profondément par votre attention particulière envers ce travail et votre modestie qui n'ont d'égal que votre compétence professionnelle.

En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes , veuillez croire à l'expression de ma sincère et profonde reconnaissance.

A mon maitre et mon encadrante

Madame le Professeur Amal SATTE

Professeur de Neurophysiologie

Je tiens à vous écrire ces quelques mots pour vous remercier de vos efforts durant toute cette année de travail . Merci pour votre implication dans la réalisation de cette thèse . Merci pour vos conseils , directives et assistance pendant toute cette période.

J'espère que ce travail est ce que vous avez envisagé dès le début .

Mes sincères remerciements et gratitude envers vous .

A mon maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur RACHID ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

*Je tiens tout particulièrement à vous remercier Professeur
ABILKASSEM pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger à mon
jury de thèse . Je vous suis reconnaissante pour la disponibilité et l'accueil
agréable que vous me réserver en acceptant de juger ce travail .*

*Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma
grande estime.*

A mon maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur BELMEKKI

Professeur d'Hématologie-Biologique

Je vous remercie infiniment Professeur BELMEKKI d'avoir accepté de juger ce travail. Votre présence m'apporte une grande fierté . Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde gratitude.



***Liste
des abréviations***

Abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
Anti-H3	: Anti-histamine 3
ARN	: Acide ribonucléique
ASLO	: Antistreptolysine O
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
CD4	: Cluster de différenciation 4
CeA	: Central nucleus of the amygdala
ECG	: Electrocardiogramme
EEG	: électroencéphalogramme
EIF3G	: Eukaryotic Translation initiation Factor 3 Subunit G
H1	: Histamine 1
H1N1	: Hémagglutinine type 1 et neuraminidase type 1
HLA	: Human leukocyte antigen
IFN	: Interféron
IL-17	: Interleukine 17
IRS	: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LME	: Latence moyenne d'endormissement
LT	: Lymphocyte T axillaire
NT1 et NT2	: Narcolepsie de type (T1 : type 1, T2 : type 2)
PS	: Paralysie du sommeil
PSG	: Polysomnographie

RBD	: REM behavior disorder
REM	: Rapid eye movement
SDE	: Somnolence diurne excessive
SJSR	: Syndrome de jambe sans repos
SLP	: Sommeil lent profond
SNC	: Système nerveux central
SOREM	: Sleep Onset Rapid Eyes Movement
TC	: Tronc cérébral
TDHA	: Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TILE	: Test itératif de la latence d'endormissement
TNF	: Tumor necrosis factor
TRH	: Thyrotropin releasing hormone (hormone thyroïdienne)



***Liste
des illustrations***

Liste des figures

Figure 1: Différences entre narcolepsie de type 1 et narcolepsie de type 2 selon ICSD-3	3
Figure 2: Les phases du sommeil	11
Figure 3: Un cycle de sommeil.....	11
Figure 4: Destruction des neurones à hypocrétines par le système immunitaire après infection à H1N1 et vaccination anti H1N1	23
Figure 5: Illustration des mécanismes de la cataplexie	26
Figure 6: Illustration résumant les mécanismes induisant les signes de la narcolepsie (SOURCE IMAGE : VECTORMINE)	27
Figure 7: Agenda de vigilance et de sommeil.....	36
Figure 8: Comparaison entre NT1, NT2 , hypersomnie idiopathique et Syndrome de Kleine-Levin	44
Figure 9: Distribution des patients selon le sexe.....	67
Figure 10: Répartition des patients selon l'âge de début.....	68
Figure 11: Distribution des patients selon l'âge du diagnostic	69
Figure 12: Le délai de diagnostic de narcolepsie par patient.....	70
Figure 13: Comparaison entre l'âge de début de la maladie et l'âge de diagnostic	71
Figure 14: La distribution des symptômes.....	73
Figure 15: Fréquence de la SDE comme signe révélateur selon l'âge.....	74

Figure 16: La fréquence de la cataplexie chez les patients de plus et moins de 18 ans.....	75
Figure 17: La fréquence des hallucinations hypnagogiques	76
Figure 18: La fréquence de la paralysie du sommeil.....	77
Figure 19: La fréquence de la prise de poids chez les patients	78
Figure 20: La fréquence de la protraction de la langue chez les patients de plus et moins de 18 ans	79
Figure 21: La fréquence des cauchemars chez les patients de plus et moins de 18 ans.....	80
Figure 22: La fréquence du RBD chez les patients	81
Figure 23: La fréquence du SJSR chez les patients.....	82
Figure 24: La fréquence de la dépression chez les patients de plus et moins de 18 ans.....	83
Figure 25: La distribution des signes cliniques chez nos patients	84
Figure 26: Résultats du typage HLA chez nos patients.....	87
Figure 27: Les fréquences de la NT1 et NT2 chez nos patients.	88
Figure 28: Les taux de prescription des différents traitements pour nos patients	89

Liste des tableaux

Tableau I: Comparaison de la NT1 et la NT2 selon la classification ICSD-3	4
Tableau II: Epidémiologie de la narcolepsie selon différentes études	6
Tableau III: Echelle d'Epworth	37
Tableau IV: Illustration de l'échelle de Karolinska	38
Tableau V: Médicaments responsables de la somnolence diurne excessive	48
Tableau VI: Le taux de la réalisation des examens complémentaires chez nos patients.	85
Tableau VII: illustration les moyennes des résultats de la PSG de nos patients	86
Tableau VIII: Résultats de la moyenne des paramètres du TILE chez nos patients ...	86
Tableau IX: Comparaison des prévalence , incidence et âge de survenue de la narcolepsie dans différentes séries.....	92
Tableau X: Comparaison du sexe ratio , âge de début et âge de diagnostic de la narcolepsie entre notre série et autres séries	93
Tableau XI: Comparaison des signes clinique de la narcolepsie entre notre série et d'autres séries	95
Tableau XII: Comparaison entre la réalisation des examens complémentaires dans notre série par rapport au reste du monde	97
Tableau XIII: Comparaison entre les résultats du TILE dans notre série et d'autres séries.....	98



Sommaire

I-Introduction générale	2
1-Rappel sur la narcolepsie	2
1.1/Définition	2
1.2/Classification de la narcolepsie selon l'international classification of sleep disorders (ICSD3)	3
1.3/Epidémiologie	5
2- Physiopathologie	7
2.1/Physiologie du sommeil normal	7
2.1.1/Définition du sommeil	7
2.1.2/ Phases du sommeil	8
2.1.2.1-Sommeil léger	8
2.1.2.1.1-STADE 1 : Endormissement	8
2.1.2.1.2-STADE 2 : Sommeil lent léger	8
2.1.2.1.3-STADE 3 ET 4 : Sommeil lent profond	9
2.1.2.2-Sommeil paradoxal : Stade REM (rapid eye mouvement)	9
2.1.2.3-Phase intermédiaire	10
2.1.3/ Les circuits du sommeil et de l'éveil	12
2.1.3.1/Les neurotransmetteurs et circuits de l'éveil	12
2.1.3.1.1)Les circuits monoaminergiques	12
➤ Neurones noradrénergiques	12
➤ Neurones histaminergiques	13
➤ Neurones sérotoninergiques	13

➤ Neurones dopaminergiques	13
2.1.3.1.2)Les neurones orexinergiques	14
2.1.3.1.3)Les neurones cholinergiques	14
2.1.3.1.4)Les neurones glutaminergiques	14
2.1.3.2/Les neurotransmetteurs du sommeil	15
2.1.3.2.1/Les neurotransmetteurs du REM	15
2.1.3.2.2/Les neurotransmetteurs du NREM	15
2.1.4/Cycle veille/sommeil	16
1-La pulsion homéostatique	17
2-Le facteur circadien	17
2.2-Physiopathologie de la narcolepsie avec cataplexie	18
2.2.1/La dysrégulation du système hypocrétinergique	18
2.2.2/Système histaminergique	18
2.2.3/Rôle du système auto immun	19
2.2.3.1/Système auto-immun et Système HLA	19
2.2.3.2/Preuves du mécanismes auto-immun	20
• Encéphalite léthargique	20
• Narcolepsie après H1N1/Vaccin	21
• Réponse au traitement immunosuppresseur au début de la maladie	24
2.3- Physiopathologie de la cataplexie	24

3-Diagnostic positif	28
3.1-Diagnostic clinique	28
3.1.1/Signes principaux	28
3.1.1.1-Somnolence diurne excessive et accès de sommeil	28
3.1.1.2-Cataplexie	29
3.1.2/Signes accessoires	30
3.1.2.1-Protraction de la langue	30
3.1.2.2-Paralysie du sommeil	30
3.1.2.3-Hallucinations du sommeil ou hallucinations hypnagogiques ..	31
3.1.2.4-Rêves lucides	32
3.1.2.5-Cauchemars	33
3.1.2.6-Prise de poids	33
3.1.2.7-Syndrome de jambe sans repos SJSR	34
3.1.2.8-Trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal (RBD)	35
3.1.2.9-Dépression	35
3.1.3/Agenda du sommeil	36
3.1.4/Echelle d'Epworth	36
3.1.5/Echelle de karolinska	37
3.2-Examens paracliniques	39
3.2.1/Enregistrement polysomnographique	39
3.2.2/Test itératif de latence d'endormissement (TILE).....	40
• Définition	40

• Critères TILE de la narcolepsie	40
3.2.3/Typage HLA	41
3.2.4/Dosage de l'oréxine(Hypocrétine)	41
o D'autres examens complémentaires	42
3.2.5/IRM	42
3.2.6/Actimétrie	42
3.2.7/Test de maintien de l'éveil	42
4-Diagnostic différentiel	43
4.1/Hypersomnie idiopathique	43
4.2/Syndrome de kleine-Levin	43
4.3/Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS).....	45
4.4/Syndrome des jambes sans repos	45
4.5/Syndrome de retard de phase (Trouble du rythme circadien).....	46
4.6/Privation de sommeil	46
4.7/Hypersomnies liées aux pathologies psychiatriques	46
4.8/Prise médicamenteuse	47
4.9/Crise épileptique atonique	49
5- Traitement	50
5.1/But	50
5.2/Moyens	50
5.2.1/Traitement curatif	50
5.2.2/Traitement non médicamenteux	50

-Hygiène du sommeil et de vie	50
-Soutien psychologique	51
-Mesures d'adaptation – aménagements	51
5.2.3-Traitement symptomatiques	51
5.2.3.1-Modafinil (MODIODAL ®)	51
5.2.3.2-Pitolisant (WAKIX ®)	52
5.2.3.3-Les antidépresseurs	53
-Clomipramine (ANAFRANIL ®)	53
-Venlafaxine	54
-Amitriptyline (LAROXYL®)	55
5.2.3.4-Méthylphénidate(RITALINE ®)	56
5.2.3.5-Dextroamfétamine (DEXAMFETAMINE ®)	57
5.2.3.6-Oxybate de sodium (XYREM ®)	57
5.2.4-Autres thérapeutiques	59
5.2.4.1-Armodafinil	59
5.2.4.2-Sélégiline	59
5.2.4.3-Réboxétine	59
5.2.4.4-Thérapie endocrine	60
5.2.4.5-Thérapie par hypocréline	60
5.2.4.6-Immunothérapie	60
6– Evolution-Pronostic	61
7/Suivi des patients souffrants de narcolepsie	62

II-Matériel et méthode	64
A-Type d'étude	64
B- Critères d'inclusion	64
C- Critères d'exclusion.....	64
D-Fiche d'exploitation	64
III-Résultats	67
A/Sexe	67
B/Age de début	68
C/ Age moyen de diagnostic	69
D/Délai diagnostic	70
E/Antécédants familiaux	72
F/Signes révélateurs	72
G/Symptômes	73
a-Somnolence diurne excessive	74
b-Cataplexie	75
c-Hallucinations hypnagogiques	76
d-Paralysie du sommeil	77
e-Prise de poids	78
f-Protraction de la langue	79
g-Cauchemars	80
h-Trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal (RBD)	81
i-Syndrome des jambes sans repos	82

j-Dépression	83
G/Examens complémentaires	85
a-Polysomnographie	85
b-TILE	86
c-Typage HLA,DR15,DQB1*06 :02	87
d-Dosage de l'hypocrétine	88
H/Diagnostic	88
I/Suivi	88
J/Traitements	89
K/Evolution	90
IV-DISCUSSION	92
1.Aspects épidémiologiques	92
2.Aspects cliniques	94
3.Examens complémentaires	97
4. Traitement-Evolution	99
V- Conclusion	102
Résumés	104
Bibliographie et webographie	108



***Introduction
générale***

I-Introduction générale

1-Rappel sur la narcolepsie :

1.1/Définition :

La narcolepsie avec cataplexie ou maladie de Gélineau, a été découverte par Dr. Westphal en 1877 sous forme d'un trouble de l'éveil chez une mère et son fils et décrite par Dr. Gélineau en 1880. En effet, le médecin militaire français Jean-Baptiste Gélineau est le premier à en avoir donné une description en 1880 dans *la Gazette des Hôpitaux*, créant ainsi le terme de « narcolepsie » composé de deux mots narco et lepsie . En référence aux termes grecs. Narco (*narkê, narcosis*) qui veut dire « engourdissement » ou « somnolence » et lepsie (*leptis, lepticos*) se définissant comme « saisir » ou « prendre subitement ».

Il avait aussi noté sur le personnage, après des éclats de rire, une « faiblesse soudaine des jambes qui se dérobent sous lui » .

L'année suivante, en 1881, Dr. Gélineau publie l'ouvrage *De la narcolepsie* (Imprimerie de Surgères, 1881), où il fait pour la première fois une description complète de la narcolepsie avec la cataplexie. (1)(2)

La narcolepsie est une maladie neurologique chronique, un trouble du sommeil qui se manifeste par une difficulté à maintenir les états de veille et de sommeil pour une longue période causant un sommeil diurne excessif. D'autres signes peuvent s'y ajouter tels que la cataplexie NT1 ,les paralysies du sommeil, les hallucinations hypnagogiques ...

La narcolepsie sans cataplexie NT2 associe les mêmes signes du syndrome de Gélineau mais sans cataplexie.

1.2/Classification de la narcolepsie selon l'international classification of sleep disorders (ICSD3) :

Actuellement, la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD3) (3) (4) distingue deux types de narcolepsie selon la présence ou non de cataplexie. La Narcolepsie de type 1 (NT1) et narcolepsie de type 2 (NT2) :

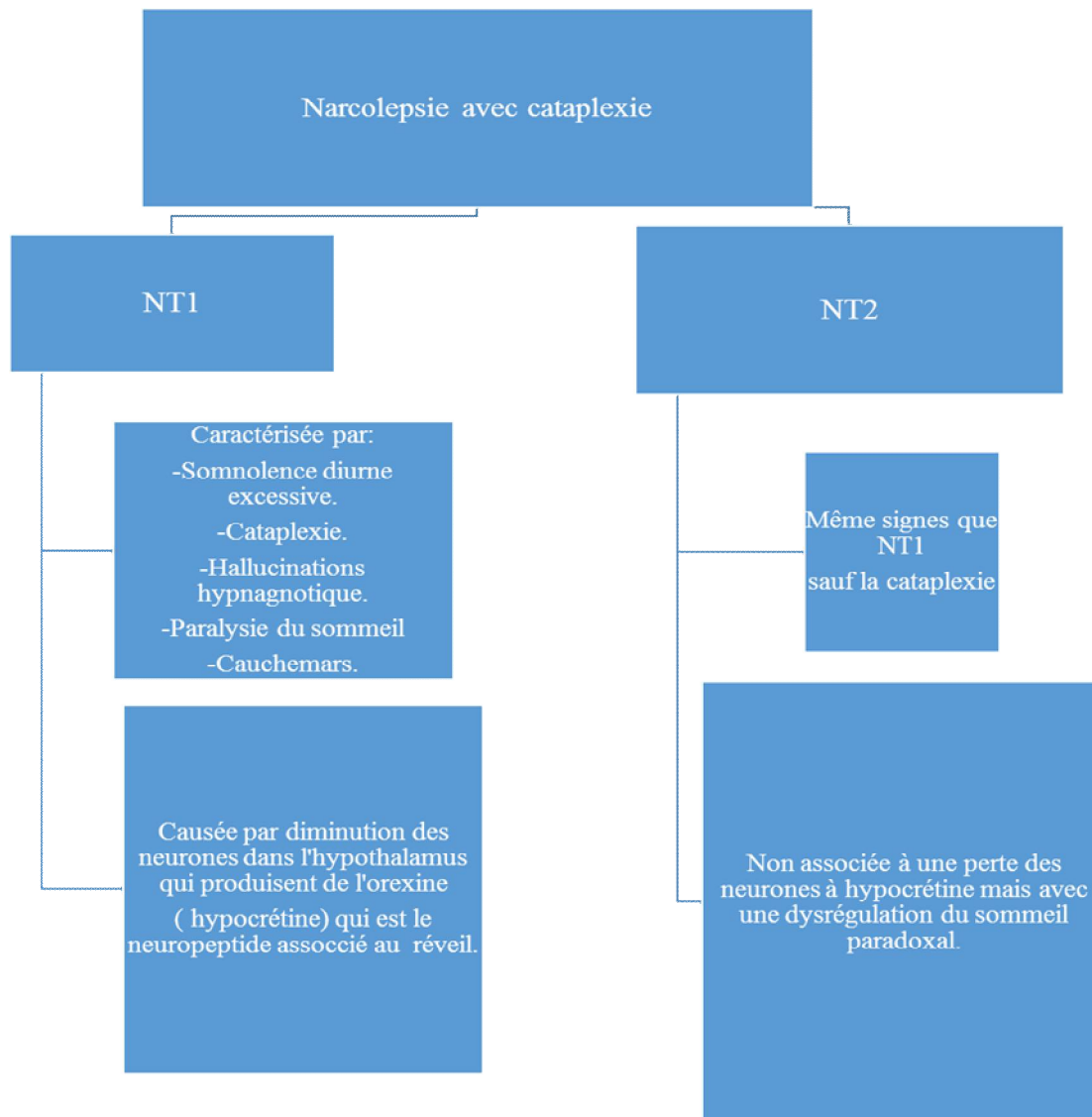


Figure 1: Différences entre narcolepsie de type 1 et narcolepsie de type 2 selon ICSD-3 (3)

Tableau I: Comparaison de la NT1 et la NT2 selon la classification ICSD-3 (4)

Critères ICSD-3	Narcolepsie de type 1 (NT1)	Narcolepsie de type 2 (NT2)
Somnolence diurne excessive évoluant depuis plus de 3 mois	oui	oui
Cataplexie	oui	non
Latence moyenne d'endormissement < 8 minutes aux test itératif de l'endormissement	oui	oui
Au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (aux test itératif de l'endormissement et/ou polysomnographie)	oui	oui
Taux d'hypocrétine inférieur à 110 pg/MI dans le liquide céphalorachidien.	oui	non

1.3/Epidémiologie :

Trois études épidémiologique ont montré des données différentes par rapport à l'incidence et la prévalence de la narcolepsie chez la population mondiale.

Billiard(2013) (5) a montré que l'incidence de la narcolepsie se situe entre 0,6 et 1,4 par an et par 100000 personnes et se caractérise par une prévalence de 20 et 40 pour 100000 individus avec deux exceptions , une prévalence supérieure à 100 par 100000 habitants dans la population japonaise et une prévalence inférieure à 1 par 100000 personnes en Israël.

Slowik (2019)(6) a trouvé que la prévalence est de 14 par 100000 personnes pour la narcolepsie. L'âge de début a deux pics 15 et 35 ans avec une prédominance féminine. Alors que l'incidence est de 65,4 par 100000 personnes /an.

D'après Nallu (2019)(7), la narcolepsie affecte 0,02% des adultes dans le monde. La prévalence de la narcolepsie dans certaines populations est 0,002% pour les arabes et les juifs israélites .

Tableau II: Epidémiologie de la narcolepsie selon différentes études :

	Billiard (2013) (5)	Slowik (2019) (6)	Nallu (2019) (7)	Feketeova (2019) (8)	Scheer (2019) (9)	Vignatelli (2019) (10)
Prévalence (/100000)	20 – 40 Japan : 100 Israel : 1	14	0,025- 0,05%	10,47/millton	79,4 (F=91,8 H=65,8)	20-50
Incidence (/100000)	0,6 – 1,4	65,4	-	0,57/million	7,67	0,97/1 million
Age de survenue (ans)	15 – 35	15 – 35	10-19	16 – 36	20 – 30	15-35
Sexe	1H/1F	F +	-	hommes = 57%	F + 50%	-

2- Physiopathologie :

2.1/Physiologie du sommeil normal :

2.1.1/Définition du sommeil : (11) (12)(10)

Le sommeil est une partie essentielle de la vie, présente chez tous les êtres vivants, il s'agit d'un constituant basique du rythme circadien.

C'est un état physiologique temporaire, immédiatement réversible et reconnaissable par la suppression de la vigilance ainsi que le ralentissement du métabolisme.

Son contrôle est un phénomène actif, dépendant de la partie antéro-ventrale de l'hypothalamus.

La durée du sommeil varie selon l'âge, au fur et à mesure qu'on avance dans l'âge cette durée diminue quantitativement et qualitativement. (8)

Selon l'American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2016 :

- Chez le nouveau-né, le sommeil a une durée qui varie de 16 à 20h/j.
- Chez le jeune enfant entre 4 et 12 mois, la durée est de 12 à 16 h/j,
- Entre 1 et 2 ans : 11 à 14h/j,
- Entre 3 et 5 ans : 10 à 13 h/j,
- Entre 6 et 12 ans : 9 à 12 h/j.
- En ce qui concerne l'adolescent de 13 et 18 ans, le sommeil dure entre de 8 à 10 h/j.
- A l'âge adulte, plus de 18 ans, le sommeil a une durée de 7 à 8h/j. (9)

On distingue en EEG plusieurs stades du sommeil : (10)

2.1.2/ Phases du sommeil :

2.1.2.1-Sommeil léger : (11) (12)

2.1.2.1.1-STADE 1 : Endormissement :

L'endormissement est la première étape du sommeil. Il est composé de deux stades : 1A (sommolence) et 1B(Assoupissement). Ce stade est le début ou la porte d'entrée du sommeil, c'est une phase transitoire entre l'état d'éveil et celui du sommeil. Cette étape est caractérisée par le relâchement du corps, par une diminution du tonus musculaire ainsi que le rythme cardiaque. Les personnes réveillées pendant cette période oublient le fait d'avoir dormi. Cette étape représente 5% de la période totale du sommeil.

EEG : Mixtes de faible voltages associées à des ondes alpha lentes (8Hz) et à des ondes thêta (4-7Hz). L'activité EEG de type alpha laisse place à une activité plus lente de la bande thêta.

2.1.2.1.2-STADE 2 : Sommeil lent léger :

Il est caractérisé par la survenue d'ondes lentes. Durant ce stade, on peut noter une diminution progressive des mouvements oculaires et du tonus musculaire. De même que la respiration devient régulière. Le sujet est dès lors sensible au stimuli externe (lumière, mouvements...) ce qui rend son réveil facile. La personne est consciente d'avoir dormi. La durée du sommeil lent léger est de 60% de la période totale du sommeil. Cette période de sommeil augmente avec l'âge au détriment des phases 3 et 4.

EEG : EEG continue à ralentir, les ondes alpha disparaissent, les ondes thêta prédominent et présence de moins de 20% d'ondes lentes ou ondes delta (1-3 Hz) haut voltage. Activité de la bande thêta surchargée de fuseaux de sommeil (spindles)et de complexes K.

2.1.2.1.3-STADE 3 ET 4 : Sommeil lent profond :

Le sommeil lent profond est une phase transitoire entre le sommeil léger et le sommeil lent profond. Contrairement au stade précédent, le sujet ne répond quasiment plus aux stimuli externes donc devient difficile à réveiller. Il est caractérisé par la survenue d'ondes très lentes, ainsi qu'un ralentissement des constantes hémodynamiques, à savoir, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la température corporelle. Alors que les activités musculaire et oculaire disparaissent totalement. La durée du sommeil lent profond est de 20% du temps global du sommeil, elle diminue avec l'âge au profit de la phase 2. Ses différents rôles sont représentés par l'enregistrement des informations dans la mémoire, le renforcement de l'efficacité des défenses immunitaires, la favorisation de certaines sécrétions hormonales (exemple : l'hormone de croissance chez l'enfant).

EEG : Stade 3: Activité électrique corticale se ralentit toujours plus et on voit apparaître de grandes ondes lentes et amples de la bande delta, qui occupent moins de 50% du tracé EEG.

Stade 4: Activités EEG de type delta occupent plus de 50% du tracé

2.1.2.2-Sommeil paradoxal : Stade REM (rapid eye movement) : (13)

Ce terme est issu du paradoxe entre les signes du sommeil profond (l'atonie musculaire) et Les signes d'éveil (rapidité d'ondes électriques et mouvements oculaires). C'est une phase d'expression de rêves dont le sujet va se rappeler le plus. Le sommeil paradoxal est caractérisé par la rapidité des ondes électriques du cerveau, la disparition quasi-totale du tonus musculaire suivie d'une accélération des mouvements oculaires REM. Les constantes hémodynamiques, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire sont instables.

Le sommeil paradoxal est accompagné d'une activité onirique intense. La durée du sommeil paradoxal est 20% du sommeil global. Cette dite période augmente au cours de la nuit.

Les rôles du sommeil paradoxal sont divers. Tout d'abord, c'est un moment privilégié du sommeil, au cours duquel on peut noter une maturation du système nerveux, avec une augmentation des capacités de stockage des informations à long terme dans la mémoire. Durant le sommeil paradoxal, il y a une activité EEG thêta, on peut aussi remarquer des ondes en dents de scie, une atonie musculaire et des mouvements oculaires rapides.

EEG : activité EEG rapide et moins ample entre celle de l'éveil et l'endormissement avec un groupement d'ondes thêta et alpha lentes, l'absence de tonus musculaire l'EMG des muscles du menton et par la présence de mouvements oculaires rapides à l'EOG. L'EEG est pareil à celui du stade 1.

2.1.2.3-Phase intermédiaire :

La phase intermédiaire est une période courte de pré réveil en 3 minutes ou moins. Durant cette phase le sujet extrêmement sensible au stimulus externes. En l'absence de ces derniers, le sujet continue son sommeil par un nouveau cycle. Le sujet peut ne pas se souvenir de ces phases.

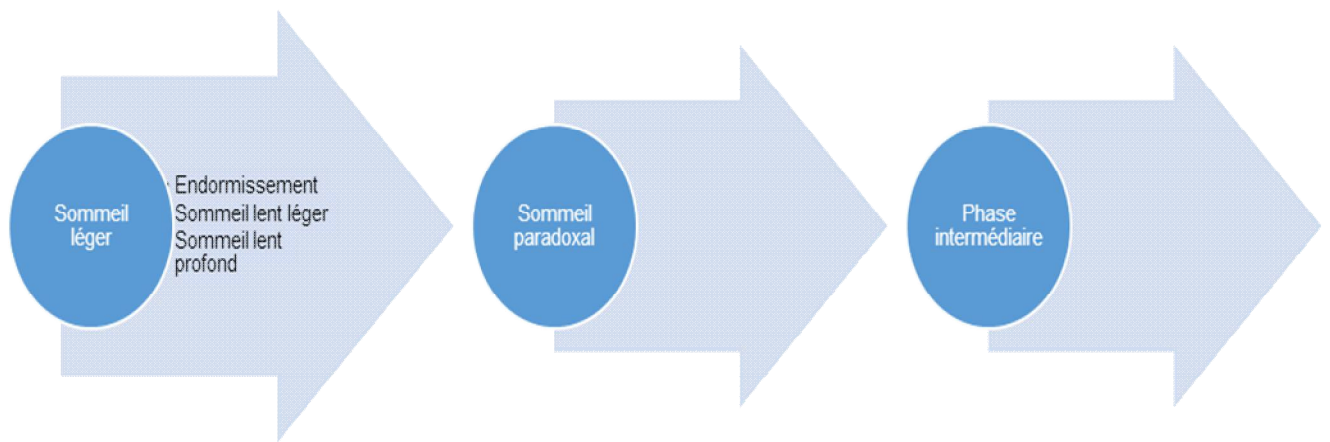


Figure 2: Les phases du sommeil

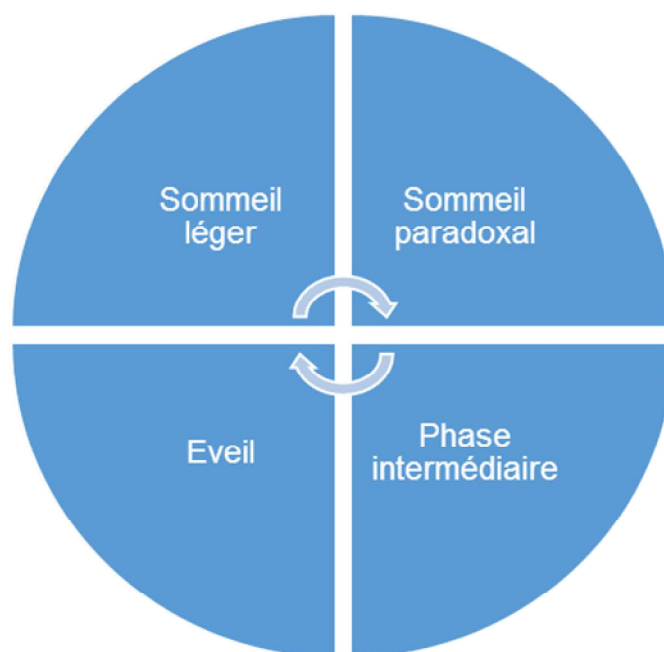


Figure 3: Un cycle de sommeil

2.1.3/ Les circuits du sommeil et de l'éveil :

Il existe plusieurs réseaux neuronaux s'organisant en circuits interconnectés pour contrôler les états de veille et de sommeil. Ces systèmes d'inhibition et de stimulation modulent en plus des états de veille et du sommeil, le niveau d'éveil y compris le degré de la vigilance et l'activité motrice.(14)

2.1.3.1/Les neurotransmetteurs et circuits de l'éveil :

Ils comportent les monoamines (noradrénaline,dopamine,sérotonine et histamine) , hypocréline , acétylcholine et glutamine. Lors de l'éveil ces neurotransmetteurs d'éveil inhibent les neurotransmetteurs du sommeil.

2.1.3.1.1) Les circuits monoaminergiques :

➤ Neurones noradrénergiques :

Ces neurones sont situés au niveau du locus coeruleus (partie dorsale du pons).

Elles ont des projections larges au niveau de tout le cortex et le tronc cérébral. (15)

Leur activation contribue à l'attention, l'éveil cortical et l'activation autonome.

Leur activité est donc maximale au cours de l'éveil et diminue en NREM pour atteindre son minimum en REM. (16)

Les psychostimulants : Méthylphénidate et amphétamines stimulent la voie noradrénergique et peuvent améliorer la vigilance en cas d'hypersomnie. (17)

➤ **Neurones histaminergiques :**

Ces neurones sont localisés au niveau des noyaux tubero-mamillaires de la partie postérieure du thalamus. (18)

Ils contribuent à l'éveil cortical grâce à leurs larges projections.

Leur activité est maximale en veille, diminue en NREM et est minimale en REM. (19)

Ainsi, les antihistaminiques, en traversant la barrière hémato-encéphalique, sont susceptibles d'entraîner une somnolence diurne.

➤ **Neurones sérotoninergiques :**

Constitué de deux groupes de neurones situé au niveau du noyau du raphé dorsal (au niveau du Pons) et au niveau du noyau du raphé caudal (au niveau de la moelle).

Le noyau pontique projette sur le cortex et contribue à l'éveil.

Le noyau médullaire projette sur le tronc cérébral et la moelle épinière et facilitent ainsi les fonctions autonomiques et motrices. (20)

L'activité des neurones sérotoninergiques est maximale en état de veille, diminue en NREM pour atteindre son niveau minimale en REM. (21)

➤ **Neurones dopaminergiques : (15)**

Les neurones dopaminergiques sont localisés dans les régions tegmentales ventrales et la peraqueducule.

Ils envoient des projections vers le striatum et le cortex frontal.

Ces neurones sont impliqués dans l'éveil et le mouvement.

Leur activité n'est pas aussi bien étudiée que pour les autres monoamines. Des travaux récents montrent qu'ils sont plus actifs en veille et REM et inactifs en NREM.

2.1.3.1.2) Les neurones orexinergiques :

Localisés au niveau de l'hypothalamus latéral. Ils projettent largement vers le tronc cérébral, le thalamus, l'hypothalamus et le cortex. Les projections les plus importantes se font vers le locus coeruleus.

Cette activité atteint son minimum en NREM et REM tonique.

2.1.3.1.3) Les neurones cholinergiques : (22)

Ils sont localisés au niveau télencéphalique basal et pontique.

Le groupe télencéphalique basal se projette vers le cortex et est impliqué dans l'éveil et l'attention.

Le groupe pontique projette vers le thalamus et est également impliqué dans l'éveil.

2.1.3.1.4) Les neurones glutaminergiques : (23)

Ils sont localisés au niveau du Pons et de la fonction réticulée mésencéphalique et ont des projections larges corticale, thalamiques et au niveau du tronc cérébral.

Ces neurones contribuent à la réponse comportementale et l'activation corticale.

2.1.3.2/ Les neurotransmetteurs du sommeil :

2.1.3.2.1/ Les neurotransmetteurs du REM: 24 , 25

Les neurotransmetteurs impliqués sont les systèmes GABAergiques et Glutamatergiques d'une part et les systèmes monoaminergiques et cholinergiques d'autre part .

Les zones généralisées de REM sont localisées au niveau de la partie dorsale du Pons dont l'activation produit les éléments caractéristiques du REM : activité EEG rapide, bas voltée et l'atonie musculaire.

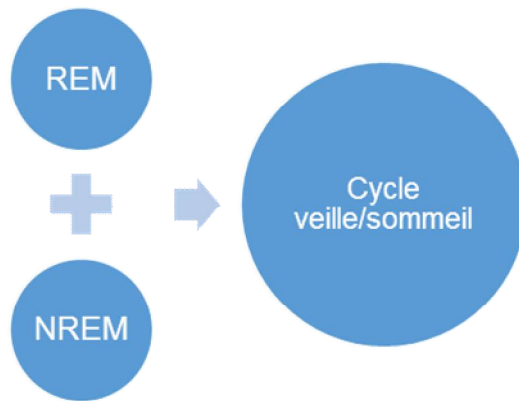
L'atonie observée en REM est due au recrutement de circuits descendants impliquant la glycine et le GABA.

2.1.3.2.2/ Les neurotransmetteurs du NREM : 26 , 27

Les neurones GABAergique et Galaninergique : groupe le plus important, localisés dans la région préoptique ventrolatérale, au niveau de l'hypothalamus antérieur et la base du télencéphale.

Le maximum d'activité est atteint en NREM , le minimum en veille avec persistance d'une activité légèrement réduite en REM.

2.1.4/Cycle veille/sommeil :



L'organisation du cycle REM/NREM permet de maintenir un rythme veille/sommeil avec des horaires coordonnés de chaque phase. Chacun des neurotransmetteurs (d'éveil et de sommeil) favorisent leurs propres activations via l'inhibition des autres neurotransmetteurs à effet opposé.

Le sommeil est majoré quand la période du sommeil est parallèle avec l'horloge circadienne. Le rythme circadien peut être influencé par la température corporelle. En effet, chez l'adulte, cette température diminue la nuit entre 22h et 23h alors que le matin elle augmente entre 6h et 7h. La diminution de la température corporelle nocturne stimule la sécrétion des neurones GABA, ainsi la survenue du sommeil. Lors de cette phase, il y a inhibition des neurotransmetteurs de l'éveil. Et vice versa le lendemain matin.

Quelques médicaments peuvent à leur tour, affecter le sleep wake switch dont on peut citer, les benzodiazépines, imidazopyridines, barbituriques, anesthésie intraveineuse ou inhalée et éthanol. Ces médicaments sont liés aux récepteurs GABA et augmentent l'effet de ce neurotransmetteur du sommeil.

(31)

Le cycle veille-sommeil est aussi régulé par deux systèmes différents, opposés et complémentaires. Cette régulation se base sur la pulsion homéostatique et le rythme circadien.

1-La pulsion homéostatique : (32)

Elle se caractérise par l'augmentation de l'adénosine, un neuromodulateur de l'éveil, qui s'accumule du fait de la dépense énergétique qui entraîne une propension au sommeil. Les antagonistes naturels de l'adénosine sont la caféine ou théophylline qui empêchent l'adénosine à se fixer sur ses récepteurs, donnant fin à son effet somnolent et augmentant la vigilance.

2-Le facteur circadien : (33)

Le rythme circadien est sous le contrôle du noyau suprachiasmatic de l'hypothalamus régulant le cycle veille-sommeil. Ce noyau se projette sur la glande pinéale qui sécrète la mélatonine et induit le sommeil. Le noyau suprachiasmatic est modulé par des stimuli externes nommés zeitgebers tels la lumière. Cette dernière inhibe la sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale. C'est la raison pour laquelle le sommeil est sous la dépendance du cycle jour/nuit.

En fin de journée, l'inhibition de la mélatonine du fait de la diminution de la lumière. Parallèlement la pulsion homéostatique augmente, ainsi le sommeil prend place.

Le cycle veille-sommeil change lors du travail à des heures tardives de la nuit ou lors d'un décalage horaire. De ce fait, l'adaptation est compliquée du fait de l'augmentation de la pulsion homéostatique et le rythme circadien qui ne s'adapte pas au changement et continue dans l'horaire habituel.

S'il y a une difficulté à consolider le sommeil, exemple chez les personnes âgées ou atteintes d'affection neurodégénératives, la lumière est une thérapie favorable pour l'amélioration du rythme veille-sommeil.

2.2-Physiopathologie de la narcolepsie avec cataplexie :

De grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de la narcolepsie type 1, contrairement à la narcolepsie de type 2, dont les mécanismes restent obscurs.

2.2.1/La dysrégulation du système hypocrétinergique :

La dysrégulation des neurones hypocrétinergiques lors du cycle veille/sommeil est la cause la plus fréquente de la narcolepsie. Du fait que les neurones à hypocrétines qui sont des neurotransmetteurs d'éveil, sont diminués lors de la narcolepsie. Nombreuses études ont démontré que les neurones hypocrétines sont plus actifs lors de l'éveil et presque inactifs lors du sommeil. Leur activation et inhibition module le cycle veille/sommeil. Cette perte des neurones orexinergiques peut expliquer le signe le plus répondeur pendant la narcolepsie et qui est la somnolence diurne excessive. (34)

Il a été démontré récemment que les neurones hypocrétinergiques sont sensibles aux émotions surtout positives, donc la perte de ces neurones peut induire une dysrégulation du système au sein du tronc cérébral et permettre que cette émotion positive induise la cataplexie.(35)

Un taux diminué d'hypocrétine-1 dans liquide céphalo-rachidien pour diagnostiquer la narcolepsie de type 1.

2.2.2/Système histaminergique :

Son implication n'a été que récemment prouvée dans la narcolepsie avec cataplexie humaine.

Un travail récent (36) a mis en évidence une altération de la neurotransmission histaminergique , à travers l'étude des LCR de 24 patients narcoleptiques type 1 .

Les auteurs évoquent soit un défaut de transmission histaminergique secondaire au déficit hypocrétinergique , soit une atteinte du système histaminergique d'origine auto-immune (de la même façon que le circuit hypocrétinergique est atteint).

Ceci a permis la mise en point de nouvelles thérapeutiques visant la transmission histaminergique.

2.2.3/Rôle du système auto immun :

2.2.3.1/Système auto-immun et Système HLA : (37)(38)

Les gènes HLA ou gènes majeurs d'histocompatibilité sont situés sur le chromosome 6 .Après la découverte de multiples mutations du gène du récepteur de l'hypocrétine-2 chez les chiens narcoleptiques, ces mêmes mutations ont été démontrées chez 90% des narcoleptiques humains porteurs de l'HLA DQB1*0602 qui s'est avéré fréquemment positif chez ces sujets. Avec un taux d'hypocrétine-1 dans LCR réduit. Cette association HLA n'a aucun rapport avec l'origine génétique de l'individu. L'allèle homozygote de HLA DQB1 0602 double le risque de narcolepsie, 40% à 60% des patients NT2 présente ce type d'HLA . Tandis que 75% des patients NT1 exprime l'HLA DQB1 0602.

L'abolition d'au minimum 90% de l'expression de l'ARN messenger de préprohypocrétine et des protéines matures des neurones hypocrétinergiques, a été démontrée dans les cerveaux des individus souffrant de la narcolepsie avec la cataplexie.

Par ailleurs, il existe un manque de protéines coexprimées dans un plus grand nombre des neurones à hypocrétine ; d'où l'hypothèse d'une apoptose neuronale de cause auto-immune si on prend en considération le jeune âge de début de la symptomatologie ou la liaison excessive avec l'HLA DQB1* 0602. Cette théorie est soutenue par deux études des anticorps antistreptococciques (ASLO) trouvés au début de la maladie. Plus précisément, la présence d'anticorps pathogènes anti-tribbles -2 qui est exprimée dans les neurones à hypocrétine, aussi dès le début de la pathologie.

Les gènes de susceptibilité existent aussi chez des gens sains, donc un facteur déclencheur met en route ce phénomène auto-immun tel une infection. La perte des neurones à hypocrétine serait liée à une activation du système immunitaire qui ciblerait ces cellules et les détruirait .

2.2.3.2/Preuves du mécanisme auto-immun :

- **Encéphalite léthargique : (39)**

L'Encéphalite léthargique qui est décrite en 1917 par Von Economo-Cruchet à la suite de la bataille de Verdun en 1916 puis qui a envahit le monde entier en moins d'un an est une épidémie considérée comme étant une branche rare d'encéphalite virale. Ce sont des épisodes léthargiques survenant à toute heure de la journée avec d'autres symptômes associés tels des tics, absence et fixation du regard. La moitié des patients étaient décédés à la suite d'une paralysie du système respiratoire. Après une dissection, le neurologue Docteur Von Economo découvre deux types de lésions.

Les personnes atteintes d'une lésion postérolatérale hypothalamique et de la jonction cérébrale ont été affectées par une somnolence, alors que ceux dont l'hypothalamus antérieur était atteint, souffraient d'insomnie et de chorée. Ces observations ont non seulement établi un rôle clé pour l'hypothalamus

postérolatérale dans le maintien de l'éveil, mais ont également démontré la possibilité d'un processus post-infectieux affectant l'hypothalamus et déclenchant un phénotype de sommeil.

En 2004, Les docteurs Russel Dale et Andrew Church publient les résultats d'une étude faite sur 20 patients semblables aux patients du XXème siècle, montrants qu'ils sont en rapport à un mal de gorge dû à une bactérie diplocoque, forme rare de streptocoque menant à une intense réaction auto-immune précédemment décrite par docteur Economo.

Ce qui explique aussi des cas de narcolepsie causées par la vaccination contre le virus H1N1 en 2010.

- **Narcolepsie après H1N1/Vaccin : (40)**

La narcolepsie est liée aux infections respiratoires hautes tels les infections à virus influenza type A et les infections grippales. Il a été noté en 2009 une triple multiplication de l'incidence de la narcolepsie lors de la pandémie H1N1. Ceci dû à l'homologie de séquence commune entre les protéines du virus H1N1 et les protéines exprimées dans les neurones à hypocretine. En présence de HLA-DQB1 06 :02 , ces protéines activent des cellules auto réactives du virus influenza A liés à des maladies auto-immunes (encéphalite léthargique , syndrome de Guillain Barré). D'où l'association narcolepsie/vaccin H1N1.

Lien confirmé par l'augmentation de l'incidence de narcolepsie en Suède et Finlande après le début de la vaccination contre la grippe pandémique en 2009 . Les quatre vaccins utilisés en Europe étaient : Pandemrix (en Allemagne) , Panenza (en France), Focetria (en Italie) et Celvapan (aux Etats-Unis). Lors de l'utilisation du Pandemrix , une augmentation de l'incidence des narcoleptiques

vaccinés en Finlande (9 et 0,7 / 100000 personnes chez les vaccinés et les non vaccinés respectivement) a été noté. Alors que le lien Pandemrix/narcolepsie fut confirmé dans d'autres pays (Irlande , Royaume Uni-et France). Aux Amériques, un vaccin similaire à Pandemrix n'a pas montré de lien.

D'où l'hypothèse de l'association entre la perte des neurones orexines et l'activation du système immunitaire.

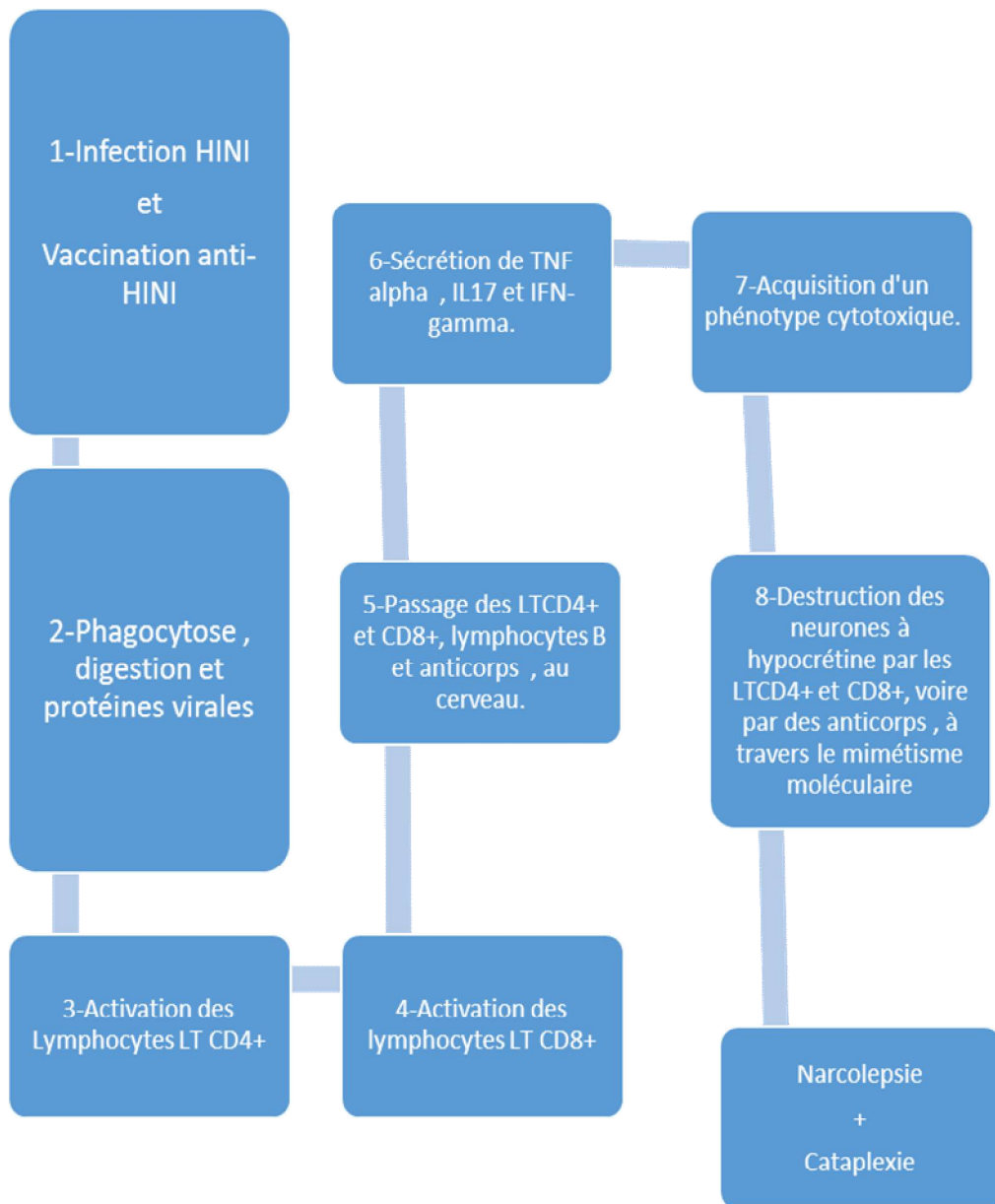


Figure 4: Destruction des neurones à hypocrétines par le système immunitaire après infection à H1N1 et vaccination anti H1N1(37)

- **Réponse au traitement immunosuppresseur au début de la maladie : (41)**

D'après cette hypothèse du système immunitaire induisant la destruction des neurones à hypocrétine, l'utilisation des médicaments à base immunitaire pour prévenir la destruction de ces neurones. D'entre les traitements à base immunitaire : intraveineuse, corticothérapie, plasmaphérèse et ritixumab. Ces thérapeutiques ont entraîné une amélioration des symptômes chez les narcoleptiques de type 1.

2.3- Physiopathologie de la cataplexie :

La cataplexie chez les patients NT1 est déclenchée par les émotions surtout positives (42). Suggérant une relation étroite entre la narcolepsie avec cataplexie et les émotions.

Il y a fort probablement un lien entre la cataplexie et l'amygdale. Cette dernière est une structure limbique impliquée dans les émotions. (43)

Les mécanismes induisant la cataplexie sont multiples. Les recherches ont montré sa corrélation avec multiples substances, à savoir, les système GABAergique , orexinergique et histaminergique .

Une relation entre le sommeil paradoxal et la cataplexie a aussi été suspectée .Ces deux entités ont un mécanisme neural commun, l'activité réflexe du tendon profond et monosynaptique de Hoffmann est absente durant la cataplexie et le sommeil paradoxal, les antidépresseurs tricycliques qui calment la cataplexie suppriment aussi le sommeil paradoxal et des enregistrements électro physiologiques de cellules isolés chez des chiens narcoleptiques montrent que l'activité des circuits du TC dans le sommeil paradoxal est similaire à celle de la cataplexie. La seule différence entre la cataplexie et le sommeil paradoxal est le maintien de la conscience pendant la cataplexie.

Les voies par lesquelles les émotions déclenchent la cataplexie restent imprécises. L'amygdale a une fonction majeure dans la médiation de la cataplexie car elle joue un rôle dans le traitement des stimuli émotionnels qui sont parmi les causes de la cataplexie. Des études d'imagerie indiquent que l'activité amygdale augmente pendant la cataplexie associée à des stimuli émotionnels chez l'homme et que l'intensité de la réponse de l'amygdale aux stimuli positifs est élevée chez les narcoleptiques. Ces observations suggèrent que l'activité amygdale spécifiquement le noyau central de l'amygdale ,en réponse à des stimuli positifs ou gratifiants ,peut déclencher une cataplexie, mais il n'est pas clair si les changements dans l'activité amygdale sont une cause ou une conséquence de la cataplexie. Ces résultats complètent les travaux démontrant que les lésions amygdales réduisent la cataplexie associée à des stimuli gratifiants chez les souris.

L'amygdale influence également l'excitation généralisée et les comportements motivés. Par conséquent, l'activation du noyau central de l'amygdale améliore la cataplexie en renforçant ces phénomènes. Les chercheurs ont constaté que la stimulation du noyau central de l'amygdale n'avait aucun effet sur l'activité veille-sommeil ou sur le temps que les souris passaient à courir sur les roues (un indice de comportements motivés), suggérant que les changements de cataplexie sont principalement associés à une activité amygdale augmentée plutôt qu'aux effets secondaires résultant de changements de comportement associés à l'activation du noyau central de l'amygdale.(44)

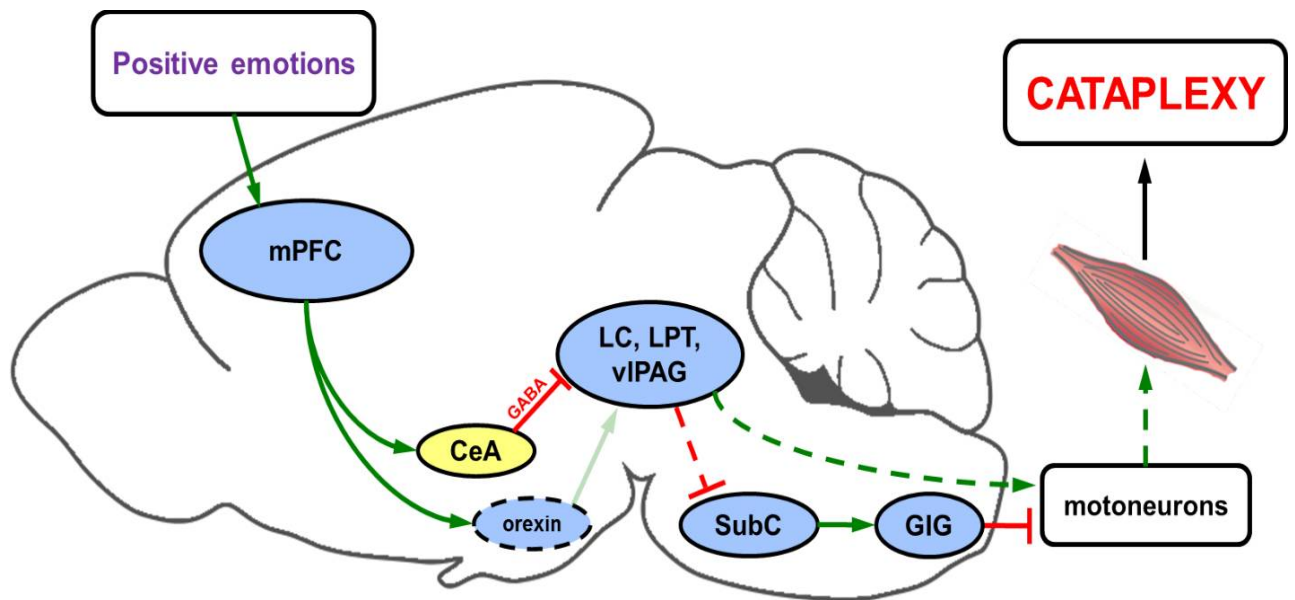


Figure 5: Illustration des mécanismes de la cataplexie (43)

Mpfc : Medial prefrontal cortex= Cortex préfrontal médian

CeA : Central nucleus of the amygdala= Noyau central de l'amygdale

LC : Locus coeruleus

LPT : Lateral pontine tegmentum= Tegmentum pontique latéral

VIPAG : Ventrolateral periaqueductal grey= Gris périquéductal ventrolatéral

SubC : Subcoeruleus

GIG : Gigantocellular nucleus= Noyau gigantocellulaire

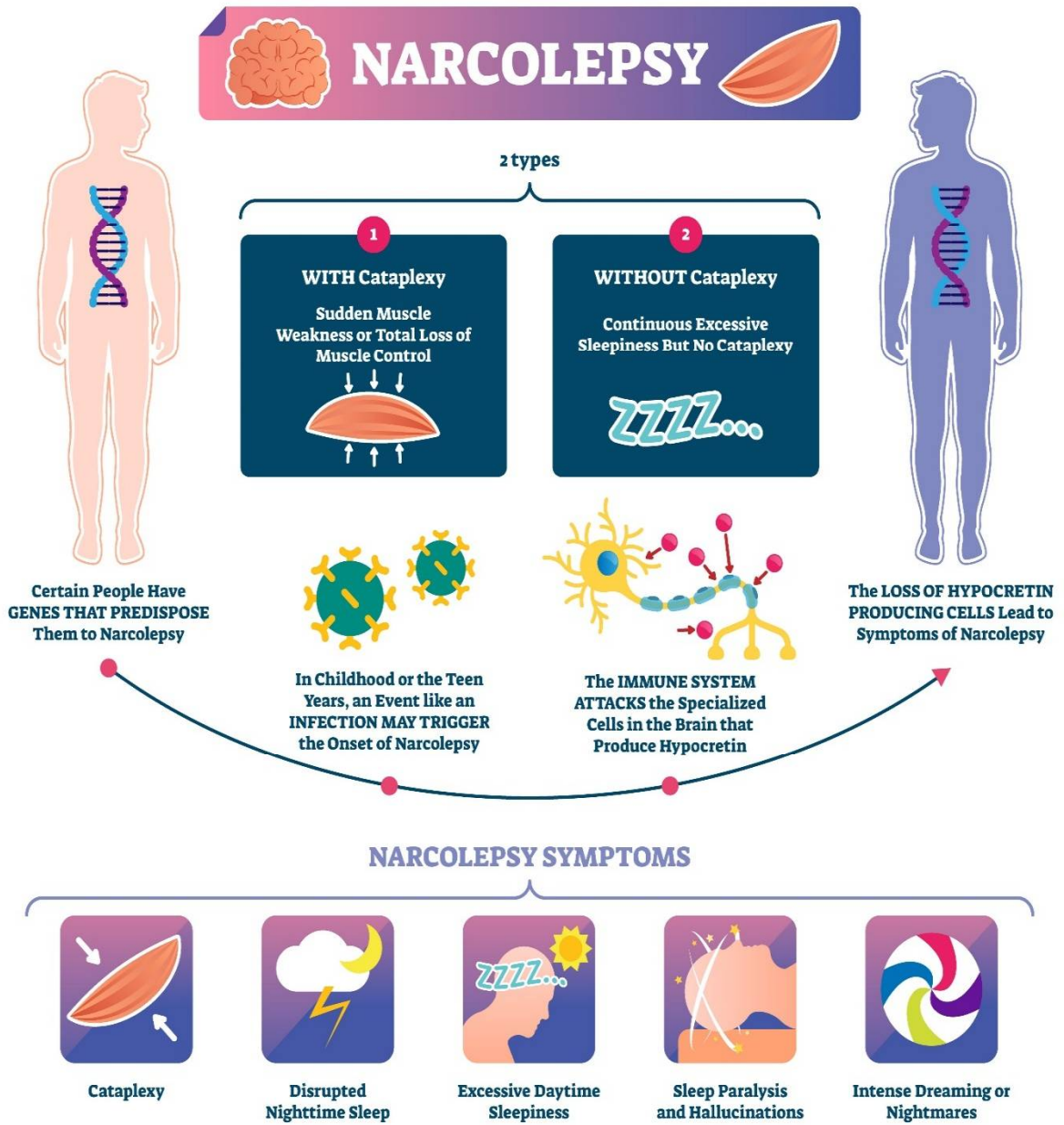


Figure 6: Illustration résumant les mécanismes induisant les signes de la narcolepsie (SOURCE IMAGE : VECTORMINE)

3-Diagnostic positif :

3.1-Diagnostic clinique :

3.1.1/Signes principaux :

3.1.1.1-Somnolence diurne excessive et accès de sommeil : (45)



(SOURCE IMAGE : VECTORMINE)

Présente dans 100% des cas. Il s'agit de brusques accès de sommeil diurne pouvant survenir même durant une activité, d'une durée allant de dix minutes à une heure. Après cette crise de somnolence diurne, on a une reprise d'une vigilance normale. On parle de sieste rafraîchissante, phénomène typique de la narcolepsie.

L'accès de sommeil diurne induit un trouble de mémoire et des troubles de conduite automatique.

La somnolence excessive est la principale plainte des patients qui visitent des cliniques du sommeil. Les personnes qui ont une somnolence excessive se sentent somnolentes et paresseuses la plupart des jours, et ces symptômes nuisent souvent au travail, à l'école, aux activités ou aux relations.

Bien que les patients atteints de cette affection se plaignent souvent de «fatigue», la somnolence excessive est différente de la fatigue, caractérisée par une faible énergie et la nécessité de se reposer ,pas nécessairement de dormir. La somnolence excessive est également différente de la clinophilie observée notamment dans la dépression, dans laquelle une personne peut avoir moins envie de faire des activités normales, même celles qu'elle aimait auparavant avec tendance à rester au lit , sans forcément dormir.

La somnolence diurne excessive est classiquement évaluée à l'interrogatoire et en s'aidant d'échelles dont la plus utilisée est l'échelle d'Epworth.

3.1.1.2-Cataplexie : (46)

La cataplexie est un signe pathognomonique de la narcolepsie avec cataplexie. Présente dans 65% à 75% des cas. Il s'agit d'une faiblesse ou une paralysie musculaire soudaine et incontrôlable qui survient pendant la journée et qui est souvent déclenchée par une émotion forte, telle que l'excitation ou le rire. Brusquement, la personne perd du tonus musculaire : Elle peut avoir la mâchoire molle, une parole cassée, des genoux pliés ou une faiblesse totale du visage, des bras, des jambes et du tronc. Une personne qui subit une cataplexie totale reste éveillée et est consciente de ce qui se passe, mais ne peut pas bouger. Ces épisodes durent jusqu'à une minute ou deux, et certaines personnes peuvent s'endormir par la suite.

La fréquence des épisodes de cataplexie varie considérablement chez les personnes atteintes de narcolepsie. Certaines personnes évitent les émotions pouvant entraîner une cataplexie. La perte de tonus musculaire dans la cataplexie est due à l'incapacité de réguler les états de sommeil et de veille, ce qui signifie que des éléments de chacun peuvent se chevaucher. Pendant le

sommeil paradoxal normal, il se produit une perte naturelle du tonus musculaire. En cas de cataplexie, cette caractéristique du sommeil paradoxal survient de manière soudaine pendant la journée, provoquant une faiblesse ou une paralysie totale, même si la personne reste éveillée pendant l'épisode.

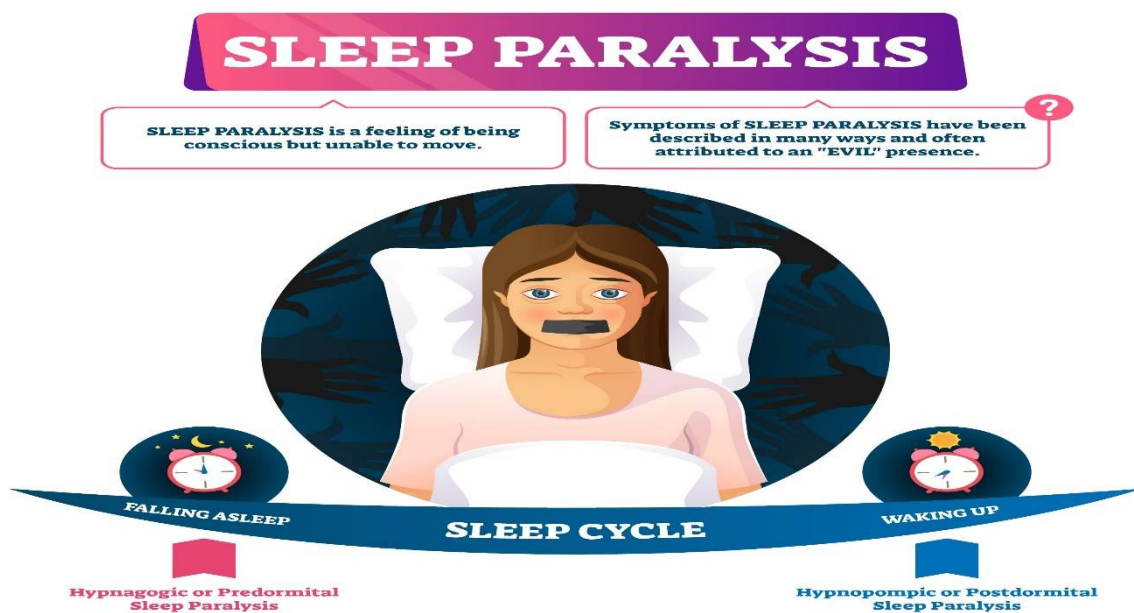
3.1.2/Signes accessoires :

3.1.2.1-Protraction de la langue : (47)

Extension en avant de la langue. Remarquée chez quelques des patients, surtout ceux de bas âge. Présente chez 51% des narcoleptiques de type 1.

L'hypotonie faciale caractéristique de la cataplexie se présente généralement sous forme d'une faiblesse musculaire affectant la mâchoire . Révélant ainsi la protraction de la langue qui est une ouverture ou chute intermittente ou continue de la mâchoire avec saillie de la langue.

3.1.2.2-Paralysie du sommeil :



(SOURCE IMAGE : VECTORMINE)

La paralysie du sommeil est une parasomnie du sommeil REM. Durant ces épisodes le patient se réveille en sommeil paradoxal : il est conscient mais garde l'atonie musculaire typique du REM. Ces épisodes sont angoissants, particulièrement quand ils s'associent à des hallucinations. (48)

Dans la narcolepsie, ces épisodes surviennent typiquement en début de REM.

En raison de ses similarités avec la cataplexie, la paralysie du sommeil dans la narcolepsie était appelée : « cataplexie préhypnique, hypnique ou post hypnique » ou « onirisme hallucinatoire cataplectique » quand des hallucinations sont associées.

La polysomnographie montre à la fois des signes EEG de veille et REM avec atonie musculaire et parfois mouvements de la tête ou des membres. (49)

3.1.2.3-Hallucinations du sommeil ou hallucinations hypnagogiques : (50)

Présentes dans 57 à 74% des cas. Une hallucination est une perception sensorielle sans présence d'un stimuli externe. Les personnes atteintes de narcolepsie peuvent témoigner d'illusions vives et oniriques. Au cours de ces épisodes, les visions semblent réelles. Ces hallucinations peuvent être visuelles, tactiles, olfactives et auditives.

Les hallucinations sont nommées hypnagogiques si elles surviennent quand le sujet est en train de s'endormir. Au contraire, si elles apparaissent au réveil, ce sont des hallucinations hypnopompiques.

Ces troubles du sommeil nocturne sont causés par une frontière troublée entre le sommeil de rêve et l'éveil. Plutôt que d'aboutir graduellement au sommeil paradoxal à la fin d'un cycle de sommeil, l'individu atteint de la narcolepsie peut accéder instantanément au sommeil paradoxal. Ce qui indique que le rêve du REM se produit immédiatement à partir d'un état de veille.

3.1.2.4-Rêves lucides : (51)



SOURCE : VECTORMINE

Les patients souffrants de narcolepsie décrivent fréquemment des rêves vifs, irréguliers et perturbants. Ces songes peuvent s'avérer très concrets et difficilement différenciables de la réalité.

Le patient narcoleptique peut pénétrer en sommeil paradoxal immédiatement après son endormissement, ce qui permet de rêver vivement, même au cours d'une sieste brève. Les narcoleptiques rapportent souvent des réveils nocturnes fréquents. Au cas où, la personne se réveille pendant ou instantanément suite au sommeil paradoxal, elle est plus prompte à se rappeler de ses rêves.

Le fait de rêver dans un état lucide ou d'avoir conscience de rêver au cours du dit rêve, est commun chez les patients se plaignant de narcolepsie.

3.1.2.5-Cauchemars :(52)

Présents dans 19% des cas. Les cauchemars sont des rêves effrayants qui surviennent le plus souvent dans la deuxième partie de la nuit. Ceux sont des représentations isolées et pénibles sans pour autant solliciter des réactions émotionnelles de la part du rêveur. Pourtant, un cauchemar peut engendrer des sentiments d'effroi, de terreur et d'anxiété, de réveiller l'individu et provoquer une réponse émotionnelle perturbante, notamment une insomnie, d'autres difficultés du cycle du sommeil ou même une détresse pendant la journée.

Les enfants et les adolescents ont tendance à en souffrir davantage et moins fréquemment que les adultes. Approximativement, la moitié de la population adulte fait quelquefois des cauchemars. Ces derniers, sont plus fréquents chez les filles que chez les garçons. Les événements commençants avant l'âge de 10 ans.

Les cauchemars sont fréquemment rapportés au cours de la narcolepsie . En effet , comparées aux personnes saines , les cauchemars sont plus présents chez les narcoleptiques. La neurophysiologie de la narcolepsie et des rêves est corrélée non seulement au niveau de facteur déclencheur émotionnel mais aussi par le rôle des amygdales et le REM.

3.1.2.6-Prise de poids :(53)

30-50% des narcoleptiques décrivent une prise de poids.

Des études ont montrés que les narcoleptiques ont un indice de masse corporelle plus augmenté que la norme avec une prise de poids puis une obésité se développant par la suite.

Plusieurs hypothèses ont été émises par rapport à ce changement de poids : la somnolence diurne excessive qui empêchent le patient de faire des mouvements permettant de brûler les calories. D'autres suggèrent que la diminution de l'hypocrétine et l'augmentation de l'histamine sont les principales causes de cette obésité.

Une autre étude mentionne quelques hormones comme les facteurs de cette prise de poids. La leptine produite par les adipocytes, agissant au niveau de l'hypothalamus, en réduisant l'appétit et stimule la dépense énergétique. La seconde hormone est la ghréline sécrétée par l'estomac, favorisant la production de la graisse. Les troubles du sommeil dérèglent leurs synthèses.

3.1.2.7-Syndrome de jambe sans repos SJSR : (54)

Présent chez 5 à 25% des narcoleptiques. Le SJSR ou maladie de Willis-Ekbom est caractérisé par des paresthésies nocturnes des membres inférieurs. Il s'agit d'un trouble sensitivomoteur se manifestant par un désir irrésistible de bouger et des mouvements incontrôlables des membres inférieurs plus précisément les jambes et parfois d'autres parties du corps tels les bras. Cette envie est associée, habituellement, à des troubles sensoriels qui varient de la gêne à la douleur au niveau des régions concernées. Les symptômes du SJSR font surface pendant les périodes de repos ou de manque d'activité. Ils sont diminués ou éradiqués lors des mouvements. Ce syndrome suit un rythme circadien, les signes s'intensifient au cours de la nuit, légers ou sévères, se manifestant de façon intermittente ou journalière. Dans les cas extrêmes, SJSR entraîne des perturbations de la qualité du sommeil et de la vie quotidienne.

3.1.2.8-Trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal (RBD) : (55)

Le trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal (RBD) est une parasomnie. Les rêves ont lieu durant le REM. Parallèlement, les muscles du corps pénètrent usuellement dans un état de léthargie éphémère. Chez un sujet atteint de RBD, cette paralysie est incomplète, voire absente, de sorte que, la personne exécute ses rêves, parfois de manière dangereuse et violente. Le risque de mouvement violent est plus élevé si la personne subit un rêve agressif. Un épisode peut se produire avec chaque phase de REM, faisant environ quatre par nuit. Ces épisodes ont tendance à se produire vers les heures du matin lorsque le sommeil paradoxal est plus fréquent.

Le RBD est plus fréquent chez les patients avec narcolepsie type 1 (36% selon Nightingale 2005). Dans la narcolepsie type 1 , le RBD est caractérisé par des épisodes plus prolongés et moins violents que dans le RBD observé chez les patients parkinsoniens ou avec RBD primaire .

3.1.2.9-Dépression : (56)

Présente dans 35% des cas.La dépression est une tristesse pathologique. C'est une maladie fréquente et grave qui affecte négativement le ressenti, la façon de penser et le comportement du sujet envers lui-même et vis-à-vis de son entourage. Elle se caractérise par trois volets, des pertes d'énergie, de plaisir et d'intérêt pour les activités antérieurement appréciées. Le sujet éprouve une envie de mourir et des intentions suicidaires. La dépression est aussi associée à d'autres signes comme des difficultés à s'endormir ou une somnolence excessive et une asthénie.La narcolepsie est associée à un risque élevé d'évolution de la dépression. Ceci peut être une conséquence des manifestations

Tableau III: Echelle d'Epworth

Situation	Probabilité de s'endormir			
	0	1	2	3
Assis(e) en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis(e), inactif(e) dans un lieu public (théâtre, cinéma, réunion...)	0	1	2	3
Comme passager(e) d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé(e) l'après-midi pour vous reposer, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Etant assis(e) en train de parler avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis(e) au calme après un repas sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

Un résultat inférieur à dix est considéré normal. Entre onze à quatorze : une somnolence diurne légère. Un taux de quinze à dix-huit : une somnolence modérée. Enfin si le résultat est supérieur à dix-huit, la somnolence diurne est dite sévère.

3.1.5/Echelle de karolinska :

Cette échelle donne la possibilité au sujet d'évaluer d'une façon subjective son niveau de vigilance à un moment donné au cours de la journée.

L'échelle du Karolinska décrit neuf points de cinq paramètres notés d'un qui veut dire très éveillé à neuf, très somnolent et qui lutte contre le sommeil.

Tableau IV: Illustration de l'échelle de Karolinska

Code	Score
Extrêmement éveillé	1
Très éveillé	2
Eveillé	3
Modérément éveillé	4
Ni éveillé ni somnolent	5
Quelques signes de somnolence	6
Somnolent mais sans difficulté à demeurer éveillé	7
Somnolent , difficulté à demeurer éveillé	8
Très somnolent, luttant contre le sommeil	9

3.2-Examens paracliniques : (57)

3.2.1/Enregistrement polysomnographique :

La polysomnographie est un examen paraclinique complémentaire permettant l'étude du sommeil afin d'analyser plus profondément et spécifiquement les troubles en rapport avec le sommeil.

Elle permet de déterminer les cycles du sommeil, d'analyser les différents stades du sommeil, de préciser le mode d'endormissement, d'enregistrer les variables physiologiques associées afin d'éliminer d'autres maladies.

L'enregistrement polysomnographique pour la narcolepsie est réalisé dans une structure intra-hospitalière, au cours de la nuit.

Elle regroupe un enregistrement polygraphique, un enregistrement de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électrocardiogramme (ECG), de l'électro-oculogramme (EOG) et de l'électromyogramme (EMG) du menton avec une surveillance vidéo.

Dans la narcolepsie, le PSG montre une latence d'endormissement raccourcie à moins de 10 minutes et une latence de REM raccourcie (moins de 90 minutes) , un sommeil instable avec nombreux éveils et micro éveils. Il existe par ailleurs, une perte de l'architecture normale du sommeil avec une richesse en REM en début de nuit. La PSG permet aussi de déceler les troubles du sommeil associés à la narcolepsie, tels que le syndrome de mouvements périodiques des jambes lors du sommeil, le syndrome d'apnées du sommeil et les parasomnies.

(58)

-Selon ICSD-3 :

Polysomnographie dans narcolepsie :

-Réveils intra-sommeils récurrents

-Cycles REM-NREM fréquents

-Latence REM < ou = 15 minutes

3.2.2/Test itératif de latence d'endormissement (TILE): (59)

• **Définition :**

Le test itératif de la latence d'endormissement (TILE) est réalisé le lendemain de la polysomnographie. Sa sensibilité et spécificité sont très élevées. Cette sensibilité varie avec l'âge, en effet la latence moyenne aux TILE augmente avec l'âge alors que le nombre d'endormissement en sommeil paradoxal diminue.

Le test itératif de latence d'endormissement mesure le délai d'endormissement . Il est réalisé cinq fois tout au long de la journée (de 10 à 18H) à des intervalles de deux heures à 10h,12h,14h,16h et 18h. Le patient se couche avec la consigne de maintenir ses yeux fermés et essayer de dormir . La lumière est éteinte et on laisse s'écouler 20 minutes avant de rallumer. Durant ces siestes , une PSG est pratiquée , mesurant le délai moyen d'endormissement et les épisodes de sommeil paradoxal. (59)

• **Critères TILE de la narcolepsie :**

Selon classification ICSD-3 :

Au cours des NT1 et NT2, la somnolence diurne excessive doit être mise en évidence par une latence d'endormissement moyenne au TILE moins de 8

minutes et d'au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (= SOREM = Sleep onset REM) :

➔ TILE dans narcolepsie selon ICSD-3 :

- Latence d'endormissement < ou = 8 minutes
- SOREM = 2 ou +

3.2.3/Typage HLA :

Le Typage HLA est un examen biologique sanguin, effectué afin de déterminer et analyser certains nombres d'allèles chromosomiques, qui se trouvent dans la plupart des cas associés à des maladies auto-immune tels que la narcolepsie avec cataplexie.

Il peut être utile dans les formes atypiques de narcolepsie lorsque cette pathologie n'est pas encore affirmée. La majeure partie des patients à raison de 97% partage le même allèle HLA, DR15, DQB1*06:02.

En pratique clinique, la présence de cataplexies avec l'absence de cet allèle donne une valeur prédictive négative pour le diagnostic de NT1. L'absence de l'association à HLA DQB1*06 :02 exige la présence de critères cliniques et paracliniques indispensables pour poser le diagnostic de NT1 car cet HLA,DR15, DQB1*06 :02 peut être présent chez des sujets normaux.(60)

3.2.4/Dosage de l'orexine(Hypocrétine) :

On peut affirmer que le taux de l'hypocrétine dans le LCR est anormal quand il est inférieur à 110 pg/ml, ce qui permet d'affirmer le diagnostic de la narcolepsie de type 1. Alors que dans la narcolepsie de type 2 le taux d'orexine est normal. (61)

Il faut mentionner que ce test de dosage de l'orexine n'est pas disponible au Maroc.

○ **D'autres examens complémentaires :**

3.2.5/IRM :

L'IRM cérébrale est normale dans la NT1.

Une étude récente englobant un total de 13 études (62) a montré une diminution de la matière grise au niveau du lobe frontal supérieur, le lobe temporal, le lobe occipital, hypothalamus, amygdales, insula, hippocampe, cortex, thalamus et aire cingulaire antérieure.

Dans la NT1 et 2, l'IRM peut montrer exceptionnellement des tumeurs de la région hypothalamique (Weil AG 2018) (63), tumeur pituitaire (Schmidt 2017)(64) et SEP (Kallweit 2018)(65)

3.2.6/Actimétrie : (57)

C'est une technique facile à pratiquer. L'actimètre est un appareil qui se porte autour du poignet et détecte les mouvements et leur intensité.

L'intérêt de ce test est de renseigner sur les rythmes d'éveil et de sommeil sur une longue durée allant de quelques jours à trois semaines et aussi les heures de lever et coucher, les périodes de somnolence et la qualité du sommeil.

3.2.7/Test de maintien de l'éveil : (57)

Peut-être effectué après la polysomnographie. Ce test a pour but d'évaluer la capacité de résistance du sujet au sommeil diurne. Pour les patients dont la tranche d'âge va de 20 à 40 ans la valeur normale de résistance est de 19 minutes. Au-delà, de cette tranche, la moyenne vire vers 33 minutes.

L'intérêt de ce test est de juger l'efficacité d'un traitement et d'évaluer l'aptitude du patient à la conduite automobile .

4-Diagnostic différentiel :

4.1/Hypersomnie idiopathique : (66)

L'hypersomnie idiopathique est une somnolence diurne excessive sans cause apparente. Cette hypersomnie à étiologie inconnue est divisée en deux types , l'hypersomnie idiopathique avec une longue durée de sommeil qui dépasse dix heures, des difficultés à se réveiller, une somnolence continue et récurrente et des siestes non rafraîchissantes, l'hypersomnie idiopathique avec une durée normale de sommeil de huit heures, sans difficulté à se réveiller, une somnolence récurrente et des siestes parfois rafraîchissantes. L'exploration repose sur l'agenda du sommeil ou l'actigraphie pendant sept jours, la polysomnographie, le TILE et une évaluation psychiatrique.

Les différences avec la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique sont le délai d'endormissement qui est plus court dans la narcolepsie où il peut être de trois minutes alors que celui de l'hypersomnie idiopathique est de six minutes, siestes non rafraichissantes, pas de cataplexie ; La présence du HLA DQB1*0602 chez 99 % des narcoleptiques contre 40 % chez les hypersomniaques .Enfin, le taux d'hypocrétine est effondré chez les personnes souffrant de narcolepsie avec cataplexie, alors qu'il est normal dans l'hypersomnie idiopathique.

4.2/Syndrome de kleine-Levin : (67)

Le syndrome de kleine-Levin est une maladie neurologique rare. Caractérisée par des épisodes hypersomniaques récurrents. Il est d'apparition rapide, en quelques heures. Ce syndrome atteint l'adolescent ou le jeune adulte dont l'âge varie de dix à vingt ans.

Cliniquement, il se manifeste par des épisodes d'asthénie qui sont accompagnées de somnolence, de troubles cognitifs et comportementaux à type hyperphagie, boulimie, hypersexualité et une irritabilité.

Ce syndrome peut durer plusieurs jours ou semaines et survenir de façon cyclique (un mois ou plus) sans aucun signe ni trouble à signaler durant cet intervalle.

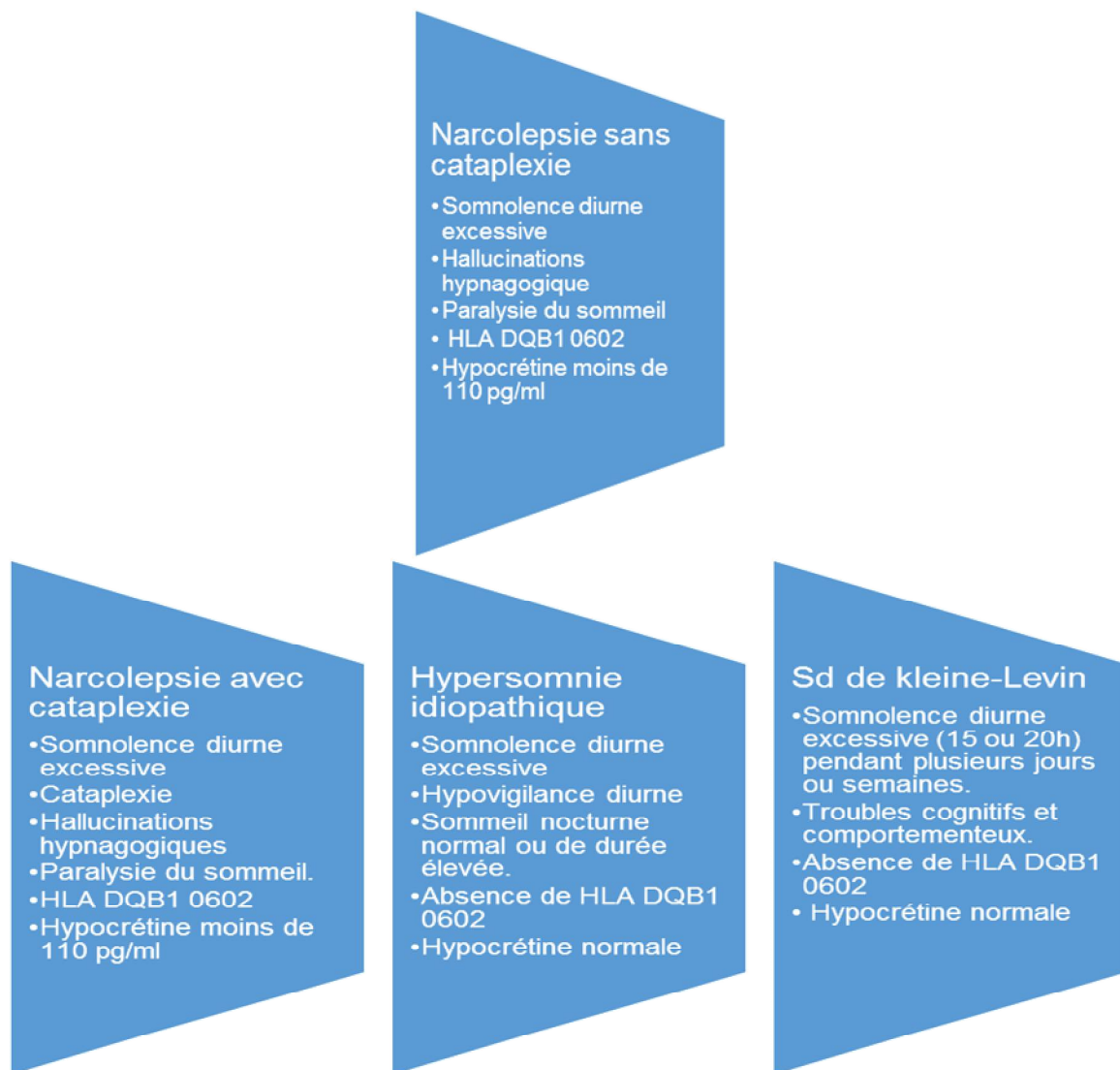


Figure 8: Comparaison entre NT1, NT2, hypersomnie idiopathique et Syndrome de Kleine-Levin

4.3/Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS): (68)

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est caractérisé par la survenue au cours d'une nuit d'apnées ou d'hypopnées ,liés à une pression négative dans les voies aériennes supérieures lors de l'inspiration, qui fait se collaber le pharynx. Il est responsable d'une somnolence diurne excessive, qui survient dans la plupart du temps dans l'après-midi ou lors d'une activité cyclique. Des troubles du sommeil nocturne peuvent être notés dont le ronflement nocturne, sommeil agité et éveils nocturnes répétés. Ce qui a un retentissement apparent lors du réveil avec des manifestations d'asthénie, céphalées au réveil, diminution de la vigilance, les troubles cognitifs à savoir une amnésie à court terme, diminution de la concentration ou de l'attention, trouble de la mémoire, angoisse, irritabilité et aphasie. L'enregistrement polysomnographique met en évidence des épisodes d'apnées et hypopnées , ainsi que des micro-réveils. (10) (87) D'où la confusion avec la narcolepsie qui présente aussi une somnolence diurne excessive et sommeil nocturne perturbé sans les ronflements et apnées du sommeil.

4.4/Syndrome des jambes sans repos : (69)

Le syndrome des jambes sans repos ou syndrome d'impatience des membres inférieurs est fait de mouvements irréguliers involontaires , impulsifs et inconscients des membres inférieurs ,plus précisément ,les jambes et les pieds ,à l'endormissement ,accompagnés de sensations ardues et pénibles avec des troubles végétatifs prenant les formes de douleur , chaleur, picotements, fourmillements et paresthésies. Les facteurs ou attitudes calmants et soulageant ces manifestations sont les mouvements. Ce syndrome survient surtout le soir , dès l'alitement avec un délai long d'endormissement parfois insomnies (83) .Le syndrome des jambes sans repos a comme conséquences une fragmentation du

sommeil, sommeil nocturne interrompu et une somnolence diurne excessive(10),exactement comme la narcolepsie. Les mouvements irréguliers du membre inférieur du syndrome d'impatience des membres inférieurs, font la différence avec la narcolepsie où ils ne figurent pas.

4.5/Syndrome de retard de phase (Trouble du rythme circadien):(70)

Le syndrome de retard de phase est fait d'endormissement et réveil retardés. Il touche principalement l'adolescent et l'adulte jeune. Après une période, l'horloge biologique se décale et par conséquent le sujet ne peut plus avancer son heure d'endormissement, ce qui déclenche : Une somnolence diurne excessive, manifestation essentielle de la narcolepsie.

4.6/Privation de sommeil : (71)

C'est un manque de sommeil induisant une dette chronique du sommeil. Elle est due au travail / études à des horaires irréguliers déclenchant un niveau d'éveil anormal. Résultant en une somnolence diurne présente aussi dans la narcolepsie. Si la durée de sommeil nocturne est moins de six heures, le risque de somnolence diurne est très élevé. Il est associée à une irritabilité, troubles de coordination et troubles d'appétit. Il a comme conséquences secondaires une diminution des performances scolaires et professionnelles.

4.7/Hypersomnies liées aux pathologies psychiatriques: (72)

Une dépression se manifeste par une tristesse pathologique, une dysthymie, une perte d'appétit, une angoisse et / ou une irritabilité...peuvent s'associer à une somnolence diurne excessive en rapport avec une fragmentation du sommeil nocturne.

L'enregistrement polysomnographique trouve un sommeil de mauvaise qualité, une augmentation du temps d'éveil intra sommeil, une diminution de l'efficacité du sommeil, une latence du sommeil paradoxal raccourcie de 20 à 45 minutes mais qui n'est pas aussi courte que celle de la narcolepsie-cataplexie. Par ailleurs, le score d'Epworth est augmenté parallèlement à un TILE normal ce qui oriente vers une dépression.

La personne dépressive présente une dégradation du sommeil nocturne avec un sommeil de mauvaise qualité, le sujet présente des ruminations d'idées noires avec d'autres pensées d'auto dépréciation et de suicides, des réveils précoces s'en suivent. Induisant un besoin excessif de sommeil, se manifestant par une hyper somnolence diurne, présente aussi dans la narcolepsie.

4.8/Prise médicamenteuse : (73)

Parmi les médicaments, on peut citer, les médicaments responsables de la fragmentation du sommeil tels les corticoïdes, B-bloquants, théophylline. La somnolence diurne excessive et la fragmentation du sommeil sont deux éléments qui mènent à la confusion entre la narcolepsie et la prise médicamenteuse, d'où l'importance de l'anamnèse. **Les médicaments favorisant les mécanismes du sommeil** comme les benzodiazépines(Myolastan) et les anxiolytiques (Lexomil, Valium,Lysanxia).**Les Inhibiteurs des systèmes d'éveils** à mentionner les GABAergiques, anticholinergiques, opiacés , hypnotiques (Imovane / Stilnox) , antipsychotiques / neuroleptiques(Largactil / Nozinan) et les antihistaminiques dont les antihistaminiques de 1ère génération,plus sédatif (Dexchlorphéniramine, Méquitazine ou Hydroxyzine) et les antihistaminiques de 2ème génération (Lévocitirizine , Desloratadine). **On peut ajouter, les antidépresseurs** (Tricyclines ,Inhibiteurs de recapture de sérotonine (Prozac , Séroplex...etc)) **.Ainsi que les médicaments causant une gêne de l'horloge** (Clozapine)

Tableau V: Médicaments responsables de la somnolence diurne excessive (73)

Médicaments	Mécanismes d'action
Antidépresseurs :	
Inhibiteur TCA (amitriptyline et doxepine)	Antagoniste des récepteurs Ach (acétylcholine)
Inhibiteur atypique de dopamine (Trazadone et mirtazapine)	Effet antihistaminique et antagoniste des récepteurs sérotonine
Antipsychotique :	
1 ^{ère} génération	Antagoniste de récepteurs dopamine , norépinéphrine , histamine et acétylcholine
2 ^{ème} génération (clozapine, olanzapine et quetiapine)	Antagonistes de récepteur dopamine et sérotonine
Antiépileptiques	Diminution de l'excitation neuronale par des mécanismes variables
Antiparkinsoniens	Antagonistes du récepteur dopamine
Analgésiques	
NSAIDs	Inhibiteurs de synthèse de la prostaglandine
Opioides	Antagoniste des récepteurs opioïdes
Triptans	Antagoniste du récepteur sérotonine
Antihistaminiques	Antagoniste du récepteur histamine
B-bloquants	Suppression de la mélatonine, antagoniste du récepteur alpha , bêta et récepteur sérotonine
Corticostéroïdes	Effets sur les cytokines

4.9/Crise épileptique atonique : (74)

Les crises atoniques posent un problème de diagnostic différentiel avec la cataplexie . Une crise épileptique atonique se caractérise par une perte soudaine du tonus musculaire avec chute brève de 1 à 3 secondes. Ces chutes ne sont pas liées à une somnolence diurne excessive. Elle se caractérise par une perte brusque du tonus musculaire, le sujet peut soit rester conscient soit perdre sa conscience brièvement. Cette crise dure moins de 15 secondes et la personne redevient alerte rapidement.

Le diagnostic repose sur la clinique ; Les crises atoniques font en général partie de syndromes épileptiques (Syndrome de Lennox Gastaut , syndrome de Dravet...) qui se caractérisent par la présence d'autres types de crises auxquelles peuvent s'associer une déficience qu'on ne retrouve pas dans la narcolepsie .

Par ailleurs, les patients avec crises atoniques peuvent être somnolents ou ralentis , mais cet état n'est pas forcément amélioré par la sieste , contrairement à la narcolepsie où les siestes sont rafraichissantes.

L'EEG permet enfin de redresser le diagnostic en cas de signes clinique douteux ou atypiques en montrant dans les crises atoniques des anomalies épileptiques.

5– Traitement :

5.1/But :

La prise en charge de la narcolepsie avec la cataplexie est mise en œuvre afin d'améliorer la qualité de vie , de réduire la symptomatologie de la narcolepsie-cataplexie et d'aider le patient à s'adapter à ce trouble.

5.2/Moyens :

5.2.1/Traitement curatif :

A ce jour aucun traitement spécifique et ciblé contre la narcolepsie avec ou sans cataplexie n'a été découvert. Par conséquent, les neurologues préconisent des traitements ayant prouvé leur utilité dans l'amélioration des symptômes présentés par les patients souffrant de narcolepsie.

5.2.2/Traitement non médicamenteux :

-Hygiène du sommeil et de vie : (75)

Des mesures préventives peuvent être mises en place telles l'éducation et apprentissage des conduites à tenir. On peut citer parmi ces conduites le maintien des horaires de sommeil réguliers et suffisants allant de 6 à 8h. Pour la narcolepsie, il est recommandé de faire des siestes préventives de 15 min durant la journée .

Il ne faut pas oublier que la caféine retrouvée non seulement dans le café mais aussi dans le thé et chocolat, a des propriétés psychostimulantes. Cependant, il ne faut pas en abuser ni en prendre dans la nuit, elle peut être consommée au maximum jusqu'à 17h afin d'éviter toute perturbation du sommeil.

Il a été démontré aussi, que la pratique du sport aide le sujet à réguler sa pathologie.

-Soutien psychologique : (76)

Un soutien psychologique est de mise afin de permettre au patient d'accepter et de vivre avec sa symptomatologie pour éviter toute dépression comorbide.

-Mesures d'adaptation – aménagements : (76)

La sensibilisation des institutions est une nécessité surtout dans notre pays, où la narcolepsie est mal connue et peut être prise pour de la paresse. De ce fait, un aménagement scolaire (Adaptation de durée et types de questions aux examens...) est primordial.

5.2.3-Traitement symptomatiques :

5.2.3.1-Modafinil (MODIODAL ®) : (77)

Mécanisme d'action :Le Modafinil est un sympathomimétique d'action centrale. Le mode d'action exact de ce dernier est encore mal connu à ce jour. De ce fait quelques hypothèses et des analyses sur des animaux ont montrés qu'il augmente le taux de dopamine extracellulaire, se lie aux transporteurs de dopamine pour empêcher sa recapture. Il a aussi un effet sur les catécholamines extracellulaires.Chez l'Homme, le Modafinil augmente le temps de latence d'endormissement, procure une meilleure vigilance en restaurant son rythme normal et améliore les fonctions cognitives tels les mémoires de travail et épisodiques, les processus se basant sur le contrôle cognitif.

Posologie :Sa posologie habituelle est de 100 à 400mg en 1à 2 prises /j .
Prise matinale +/- 2^{ème} prise à midi .

Les effets indésirables de la Modafinil : sont la nervosité, céphalées, vertiges, nausées, amaigrissement, réaction cutanée, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ; des troubles psychiatriques, une anxiété marquée, un comportement suicidaire, des symptômes psychotiques et des manifestations maniaques.

Contre-indications :Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au Modafinil, d'hypertension modérée à sévère non contrôlée, d'arythmie cardiaque, d'intolérance au lactose, en cas d'allaitement, d'antécédent d'hypertrophie du ventricule gauche, d'antécédent de cœur pulmonaire .De Prolapsus de la valve mitrale.Le Modafinil est déconseillé pendant la grossesse car, même les études n'ont pas montré de fœtopathie chez l'animal, il existe peu de données chez la femme.

5.2.3.2-Pitolisant (WAKIX ®) : (78)

Mécanisme d'action :le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse très puissant, sélectif et actif par voie orale du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, un système d'éveil majeur dont les projections s'étendent sur l'ensemble du cerveau. Le pitolisant stimule indirectement la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau.

Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, les mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille ont montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

Posologie :Sa présentation est un comprimé de 4,5 mg et 18 mg. La posologie initiale est de 4,5 mg à 9 mg/j x 1 semaine puis augmentation par

paliers de 4,5 mg pour atteindre la dose optimale, sans dépasser 36 mg/j . Le pitolisant est administré en une seule prise.

Indications :Le pitolisant est indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie et en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux thérapeutiques actuellement disponibles.

Effets secondaires :Les effets indésirables du pitolisant sont les nausées, insomnie, céphalées, somnolence, irritabilité.

Contre-indications :Le WAKIX est contre indiqué en cas de la toxicomanie, la dépression respiratoire, atteinte psychiatrique, une épilepsie, grossesse et dans l'insuffisance hépatique.

5.2.3.3-Les antidépresseurs :

Ils agissent contre la cataplexie et les hallucinations hypnagogiques . Les principaux sont : - Clomipramine

- Amitriptyline

- Venlafaxine

-Clomipramine (ANAFRANIL ®) : (79)

Mécanisme d'action :Appartient à la famille des antidépresseurs imipraminiques. Avec des effets atropiniques et des propriétés antalgiques.

Dans la narcolepsie , la clomipramine agit contre les hallucinations hypnagogiques et la cataplexie.

Posologie : La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour. La posologie initiale est le plus souvent de 75 mg .

Effets secondaires : Les effets indésirables sont la sécheresse de la bouche, la constipation, des troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, dysurie, troubles sexuels, hypotension orthostatique, somnolence. Et plus rarement, des tremblements, convulsions, confusions, prise de poids, allergie, hépatite ...etc.

Contre-indications : La clomipramine est contre-indiqué en cas de risque de glaucome à angle fermé et de rétention d'urines (adénome de prostate), d'infarctus du myocarde récent (moins de 3 mois) et en association avec les IMAO non sélectifs ou avec les médicaments contenant du sultopride.

-Venlafaxine : (80)

Mode d'action : C'est un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le mécanisme de l'effet antidépresseur de la Venlafaxine chez l'homme est lié à une potentialisation de l'activité mono-aminergique au niveau du système nerveux central. La Venlafaxine et son métabolite principal sont des inhibiteurs puissants de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et faibles de la recapture de la dopamine. Comme pour l'anafranil, la venlafaxine est efficace contre les hallucinations hynagogiques et la cataplexie.

Posologie : La posologie usuelle chez les adultes de plus de 18 ans dans le cas d'une narcolepsie est de 75 mg à 150 mg par jour.

Les effets indésirables de ce traitement sont des céphalées, des nausées, une sécheresse buccale et une hypersudation nocturne. Moins fréquents sont les effets secondaires tels l'insomnie ou somnolence , cauchemars, nervosité, irritabilité, état confusionnel , étourdissement , paresthésies (fourmillements), asthénie , frissons , bâillements, HTA, bouffées de chaleurs, palpitations , troubles de l'accommodation, vision trouble, dilatation de la pupille . Troubles

digestifs comme la perte d'appétit, constipation, diarrhées, vomissements. Quelques patients ont aussi souffert de troubles androgéniques comme la baisse de la libido, l'impuissance sexuelle, des troubles de l'éjaculation, ménorragies ou cycle menstruel irrégulier. D'autres ont présenté des pollakiuries, l'incontinence ou parfois la rétention urinaire. Parfois une dyslipidémie.

Malgré ses effets indésirables, la venlafaxine reste mieux tolérée que l'anafranil.

Contre-indications : Venlafaxine est contre indiqué chez les sujets présentant une hypersensibilité à la Venlafaxine et chez la femme allaitante. Ce médicament est aussi déconseillé chez les individus avec une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose, un syndrome de malabsorption du galactose, un déficit en lactase. De même, il est à proscrire chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Surtout il ne faut pas prescrire la Venlafaxine en association avec les IMAO non sélectifs et les sympathomimétiques.

-Amitriptyline (LAROXYL®): (81)

Mécanisme d'action : Les effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée. L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Par ailleurs, celle-ci exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'effets indésirables.

Réservé à l'adulte et l'enfant à partir de 16 ans. Il faut respecter le dosage adapté de comprimés ou la forme solution en fonction de la dose journalière prescrite.

Posologie :La posologie usuelle pour le traitement de la dépression varie de 75 à 150 mg par jour.

Effets secondaires :L'amitriptyline peut induire des effets non désirés tels la sécheresse buccale, une constipation, un trouble de l'accommodation, une tachycardie, des sueurs, le trouble de la miction, la rétention urinaire et même parfois l'hypotension orthostatique.

Contre-indications :Ce médicament est contre indiqué si le sujet souffre d'hypersensibilité amitriptyline, s'il y'a un risque de glaucome à angle fermé. De même en cas de troubles urétroprostatiques à risque de rétention urinaire, d'infarctus du myocarde récent, de consommation d'alcool, d'allaitement. Ne pas le prescrire si hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

5.2.3.4-Méthylphénidate(RITALINE ®) : (82)

Mécanisme d'action :Il agit en inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau présynaptique. Bon éveillant qui améliore l'attention et la concentration.

Posologie :La posologie usuelle de ce médicament est de 20 à 60 mg/j en 2 à 3 prises /j.

Les effets indésirables de ce médicament sont : la tachycardie, hypertension artérielle, crampes, nervosité, anorexie. Ces signes sont les plus rapportés par les patients. Ce médicament peut induire un ralentissement staturo-pondéral chez l'enfant si prise prolongée, de ce fait, un suivi rapproché de la courbe de croissance est une nécessité.

Contre-indications :Ce traitement est contre indiqué en cas de troubles psychiatriques ou antécédents de troubles psychiatriques, de cardiomyopathies, de glaucome, d'une hyperthyroïdie, de phéochromocytome et des troubles cardiovasculaires.

5.2.3.5-Dextroamfétamine (DEXAMFETAMINE ®) : (83)

Mécanisme d'action :Le Dexamfetamine appartient à la famille des stimulants. Agit sur le cerveau en ce qui concerne la narcolepsie, les mécanismes exactes n'ont pas été découverte à ce jour.

Posologie :Pour la posologie, ce traitement doit être commencé dès la dose la plus faible possible puis on augmente progressivement. Pour la narcolepsie la dose journalière est de 5 mg à 60 mg.

Contre-indications :Le Dextroamfétamine est déconseillé en cas d'une allergie au médicament, d'atteinte cardiaque, d'antécédent personnel ou familial de syndrome de Gilles de la Tourette, d'agitation, de glaucome, de tics moteurs, d'hypertension artérielle, d'hyperthyroïdie et d'anxiété.

Effets indésirables :Ce médicament peut induire des effets indésirables dont on peut citer des épigastralgies, des étourdissements , de l'irritabilité ou des troubles de l'humeur , céphalées, anorexie, tremblements , troubles du sommeil, anxiété, ralentissement de croissance, HTA, dépression et modification de comportement d'entre autres.

5.2.3.6-Oxybate de sodium (XYREM ®) : (84)

Mécanisme d'action : C'est un sel du Gamma-hydroxybutyrate (GHB) qui est un agoniste du récepteur GABA-B , ayant une action inhibitrice. Cette substance est efficace pour la cataplexie et le sommeil fragmenté. Elle induit le

sommeil à ondes lentes et augmente la durée des stades trois et quatre . Elle réduit aussi les assoupissements en sommeil paradoxal. L'Oxybate de sodium améliore la qualité du sommeil des patients narcoleptiques ayant un sommeil nocturne mal structuré. En ce qui concerne la cataplexie, il est possible qu'elle agisse sur le noyau adrénergique du locus coeruleus, jouant un rôle dans le maintien du tonus musculaire.

Indications : Narcolepsie et cataplexie

Posologie : Sa posologie initiale 4,5g/j (9 ml) en 2 prises 2,25g chacune, au coucher et dans la nuit, puis éventuellement jusqu'à 9 g/j.

Modalités de prescription :La prescription initiale par les neurologues et centres de sommeil; règle des 28j; délivrance par pharmacie des hôpitaux; carnet de suivi.Les doses prescrites doivent être respectées. C'est un sirop buvable, à demi vie courte de 30min-1h. Avec une seconde administration durant la nuit .

Effets secondaires :Ce médicament peut induire des nausées, vomissements, céphalées, confusion, vertiges, dyspnée, malaise, paresthésies, tremblements, énurésie, dépression respiratoire et du système nerveux central.

Contre-indications :Ses contre-indications sont : la toxicomanie, dépression respiratoire, psychiatrique, épilepsie , insuffisance hépatique et insuffisance en semi-aldéhyde succinique déshydrogénase.

5.2.4-Autres thérapeutiques :

5.2.4.1-Armodafinil : (85)

C'est un énantiomère R du composé racémique du Modafinil. Il a un effet prolongé que la Modafinil. Il augmente la vigilance diurne et améliore l'attention et la mémoire. Aux U.S.A ; son AMM a été donnée en 2007 mais sous le nom de « NUVIGIL ».

5.2.4.2-Sélégiline : (86)

C'est un inhibiteur de la monoamine oxydase B pour la maladie de Parkinson. Sa posologie va de 5 à 10 mg/j. Mais pour une dose de 20 à 40 mg/j, il a été remarqué une diminution des épisodes de sommeil et somnolence diurne par 45% et une diminution de l'endormissement en sommeil paradoxal et une baisse des crises de cataplexie de 89%. Néanmoins, ce traitement ne manque pas d'effets indésirables dont on peut citer les vertiges, les céphalées, les nausées et la bradycardie. Les contre- indications sont l'association avec les antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques et sympathomimétiques.

5.2.4.3-Réboxétine :(87)(88)

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. Cet antidépresseur diminue les endormissements en sommeil paradoxal ainsi que 52% du score de l'échelle d'Epworth et il baisse aussi la fréquence des fractures dues à la cataplexie par un contrôle meilleur de celle-ci. C'est un traitement bien toléré chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique et insuffisance rénale.

Il est important de signaler que ce médicament a été utilisé chez un nombre limité de patients dans la littérature . Des études sur un nombre plus importants de cas de narcolepsie sont nécessaires afin de mieux évaluer son efficacité.

5.2.4.4-Thérapie endocrine : (89)

Lors de cette thérapie, un analogue de l'hormone thyroïdienne (TRH) est administré. Elle est efficace contre la dépression, elle augmente la vigilance et à doses importantes elle peut induire une suppression de la cataplexie.

5.2.4.5-Thérapie par hypocretine : (90)

Cette thérapie se fait par l'administration d'hypocretine-1, compte tenu que son manque est la cause principale de la narcolepsie. Cette administration se fait dans le sang et LCR, mais avec inconvénient, elle ne peut passer par la barrière hémato-encéphalique. Donc les chercheurs ont eu recours à l'administration de l'hypocretine via la voie intranasale avant le coucher, ce qui améliore le sommeil paradoxal.

Une autre méthode, est la thérapie cellulaire et génique par induction d'hypocretine endogène via la thérapie génique ou par remplacement de cellules.

5.2.4.6-Immunothérapie : (91)

L'immunothérapie consiste en l'administration d'immunoglobulines à dose de 2g/kg.

Une autre technique est la Plasmaphérèse mais dont l'efficacité est temporaire.

Ces traitements , quand ils sont administrés au tout début de la maladie peuvent empêcher la destruction des neurones hypocretinergiques.

6– Evolution-Pronostic : (92)

La narcolepsie est une maladie qui dure toute la vie. Il est difficile de prévoir l'évolution de la narcolepsie .

La maladie se manifeste tout d'abord par la somnolence diurne excessive puis tardivement s'y ajoute la perte du tonus musculaire, la cataplexie.

Une amélioration éventuelle et pendant des années, peut s'observer , grâce à l'adaptation et la bonne gestion des crises. Le soutien de l'entourage et leur meilleure compréhension de la pathologie .

La narcolepsie avec cataplexie est une maladie chronique. Elle peut induire plusieurs conséquences néfastes qui limitent la vie quotidienne des individus souffrant de cette pathologie. Parmi ces répercussions, on peut noter une baisse des performances scolaires ou professionnelles.

Les patients souffrant de la narcolepsie avec cataplexie ne peuvent prendre le volant car il a été noté une incompatibilité avec la conduite automobile et la narcolepsie avec cataplexie.

7/Suivi des patients souffrants de narcolepsie : (93)

Le suivi des sujets présentant une narcolepsie consiste en une consultation chaque trois mois avec une surveillance de la courbe staturo-pondérale et de la tension artérielle.

A signaler que si le médecin traitant a prescrit des neurostimulants , un avis cardiologique est souhaitable une fois par an.

Les patients ont une possibilité de bénéficier du droit et l'autorisation de la conduite automobile aux Etats unis et en France sous condition de faire le TME (Test électroencéphalographique de maintien de l'éveil).



Matériel et méthode

II-Materiel et méthode

A-Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, explorant à travers l'analyse des dossiers de nos patients les aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques.

L'étude a porté sur les dossiers de patients chez qui le diagnostic de narcolepsie a été retenu, entre janvier 2011 et juillet 2019.

B- Critères d'inclusion :

Les patients chez qui le diagnostic de la narcolepsie NT1 ou NT2 a été retenu et dont le suivi s'est fait au service de neurophysiologie de l'HMMV.

C- Critères d'exclusion:

- Patients non suivis au service.
- Données de dossier insuffisantes.

D-Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été créée spécialement pour cette étude.

FICHE D'EXPLOITATION : Narcolepsie

Identité : -Nom et prénom :

-Sexe :

-Age :

-Origines :

-Lieu de résidence :

-Statut familial : *Marié/célibataire :

*Enfants :

ATCDS : - Personnels :

-Familiaux :

Motif de consultation :

Histoire de la maladie : - **Age de début** :

-**Signes clinique** : *Somnolence diurne et durée :

*Cataplexie :

*Hallucinations :

*Paralyse du sommeil :

*Problèmes de sommeil nocturne :

*Cauchemars :

*Protraction de la langue :

-**Examen clinique** : -Prise de poids :

-Examen neurologique :

-Examen cardiovasculaire :

-**Examens complémentaires** : *Enregistrement Polysomnographique :

-Latence du sommeil :

-Latence sommeil paradoxal :

-Efficacité du sommeil :

-Architecture du sommeil :

*Test itératif de latence d'endormissement :

Latence moyenne :

Sorem (sleep on rem) :

*Typage HLA :

*Dosage de l'hypocrétine :

*ECG :

Prise en charge : *Mode de vie :

*Modafinil :

*Antidépresseurs :-Venlafaxine

-Anafranil

*Adaptation scolaire ou professionnelle :

*Suivi

*Evolution :-Clinique :

-Scolaire ou professionnelle :



Résultats

III-Résultats :

Vingt dossiers ont été retenus pour l'étude.

A/Sexe :

Le pourcentage des patients de sexe féminin est de 55% et de sexe masculin est de 45%.

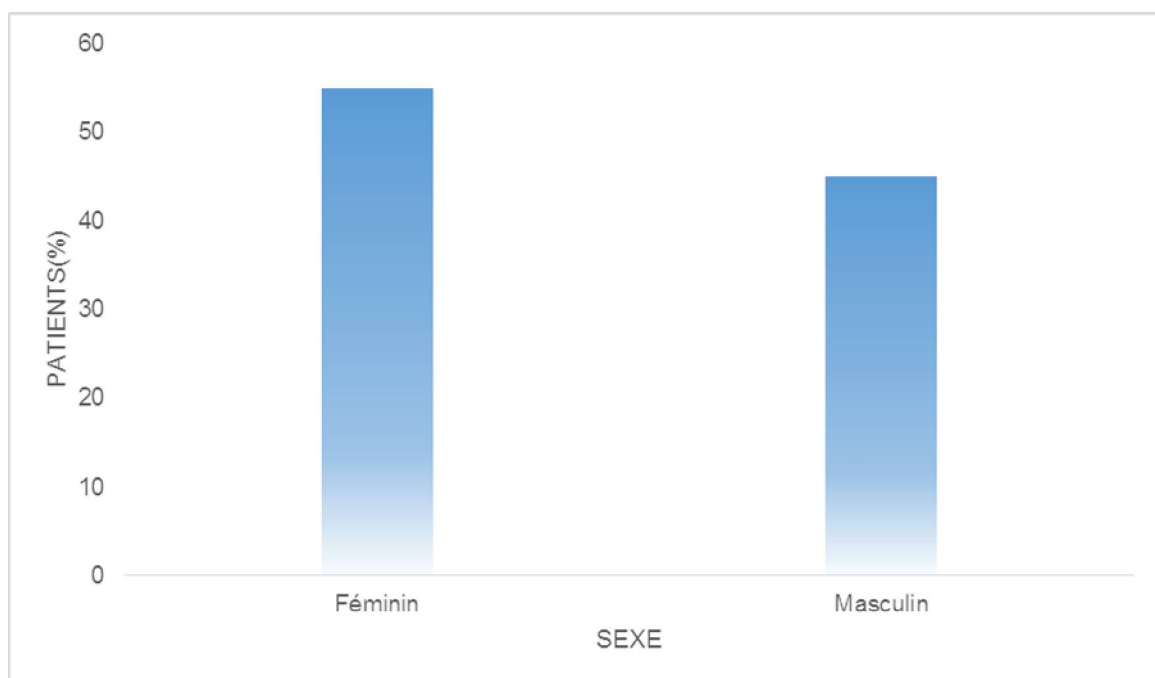


Figure 9: Distribution des patients selon le sexe.

B/Age de début :

La moyenne d'âge de début est de 13 ans. L'âge de début est <18 ans chez 80% des patients et > 18 ans chez 20% des patients.

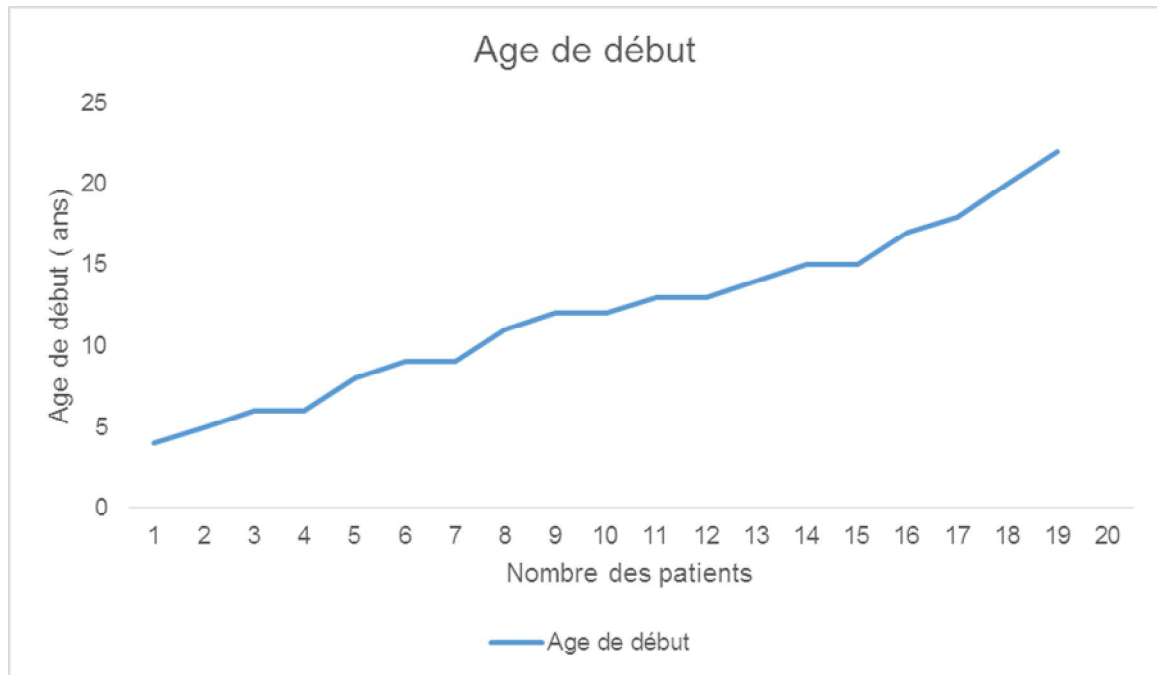


Figure 10: Répartition des patients selon l'âge de début.

C/ Age moyen de diagnostic :

60% de nos patients avaient moins de 18 ans au moment du diagnostic.

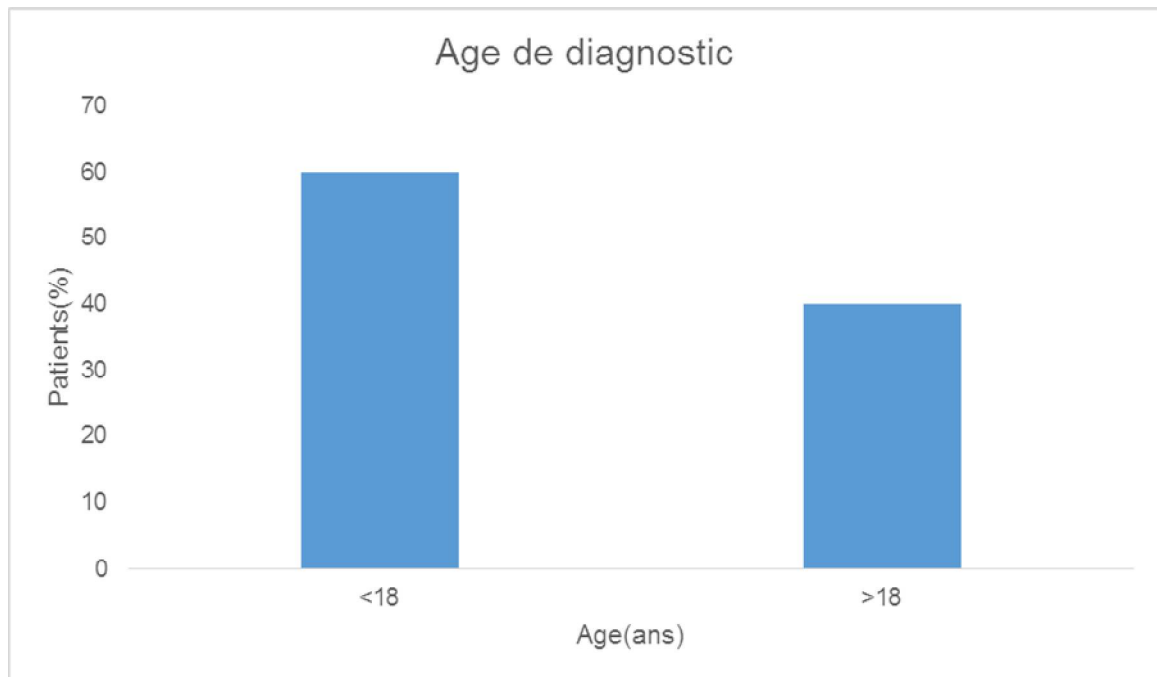


Figure 11: Distribution des patients selon l'âge du diagnostic .

D/Délai diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic d'environ 6 ans.

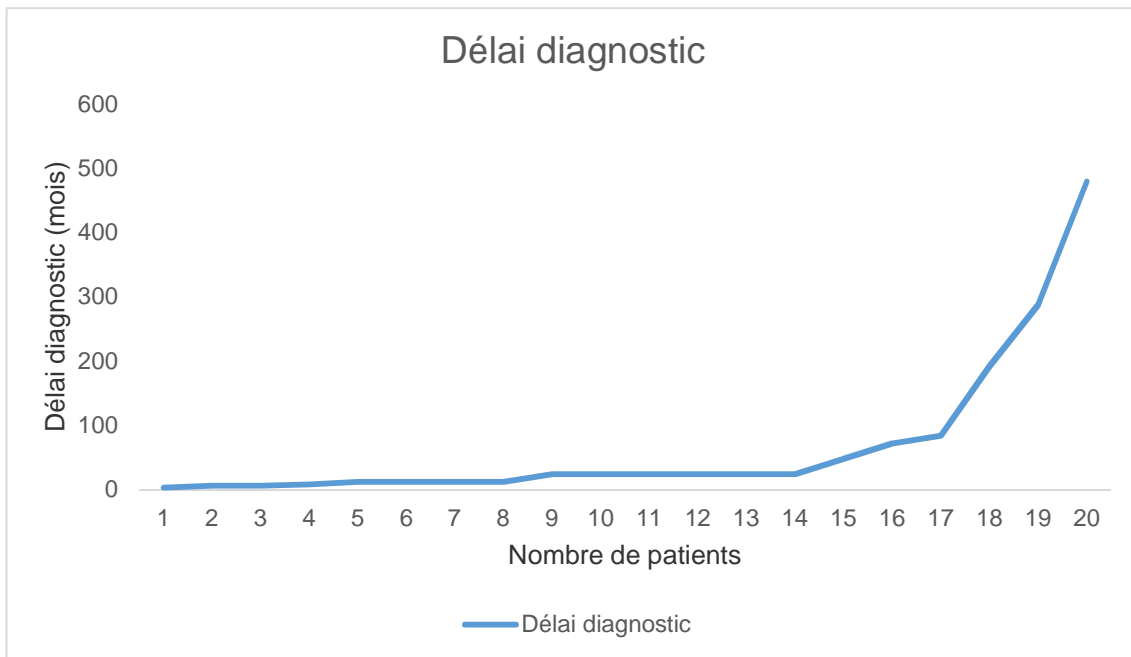


Figure 12: Le délai de diagnostic de narcolepsie par patient

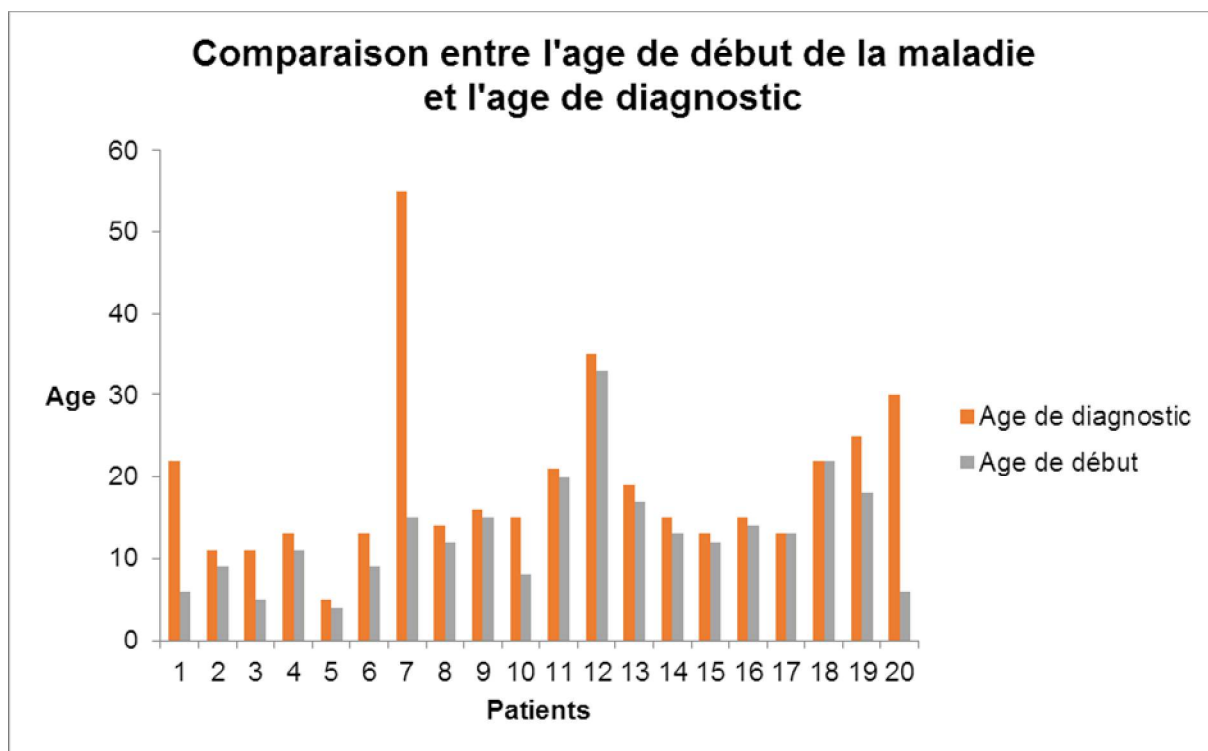


Figure 13: Comparaison entre l'âge de début de la maladie et l'âge de diagnostic

E/Antécédants familiaux :

Deux patients parmi nos cas ont des antécédants de narcolepsie dans la famille.

F/Signes révélateurs :

Le signe révélateur menant les patients à consulter est la somnolence diurne excessive à raison de 95% ; 100% des patients de moins de 18 ans l'affirment comme première cause de consultation contre 87,5 % chez les patients plus de 18 ans.

G/Symptômes :

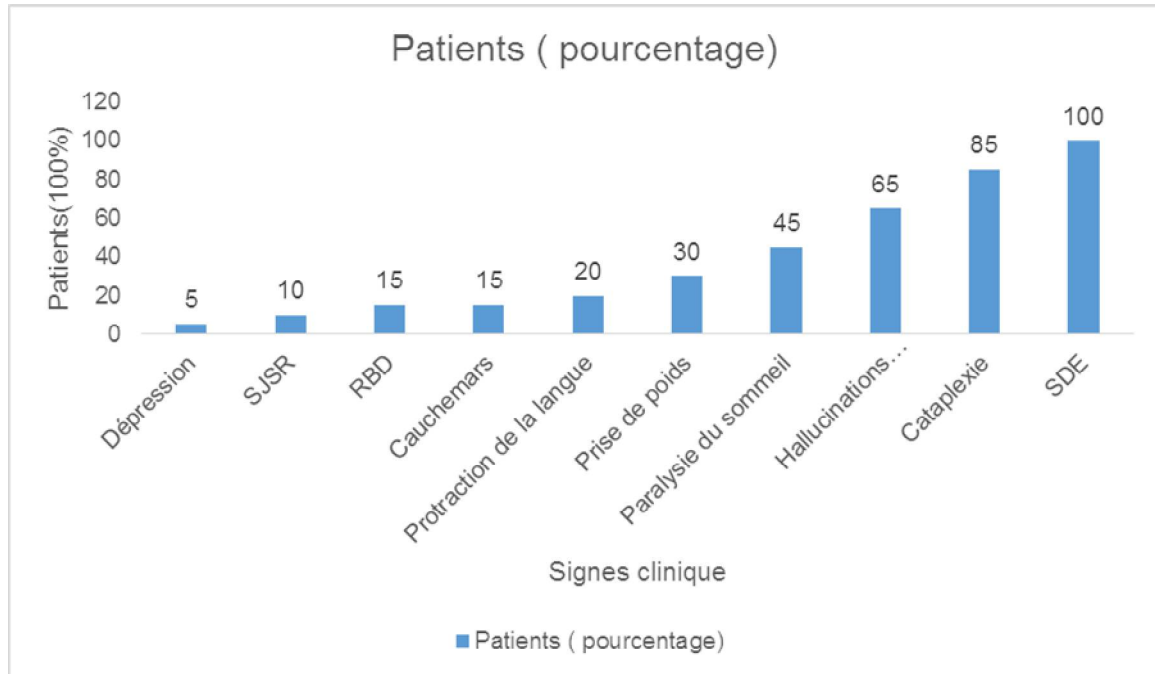


Figure 14: La distribution des symptômes

a-Somnolence diurne excessive :

La **somnolence diurne excessive** est présente chez tous nos patients. Elle constituait le motif principal de consultation chez tous les patients de moins de 18 ans et chez 87,5 % des patients de plus de 18 ans.

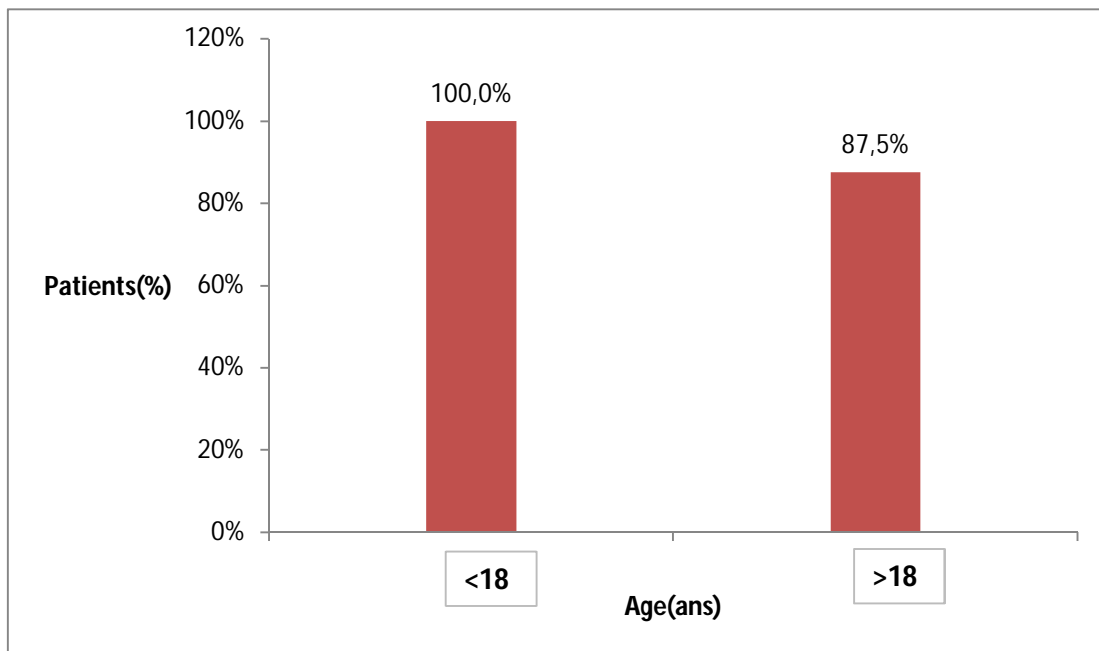


Figure 15: Fréquence de la SDE comme signe révélateur selon l'âge

b-Cataplexie :

La cataplexie est présente chez 85 % des personnes étudiées : 83% chez les moins de 18 ans et 87,5 % chez les plus de 18 ans.

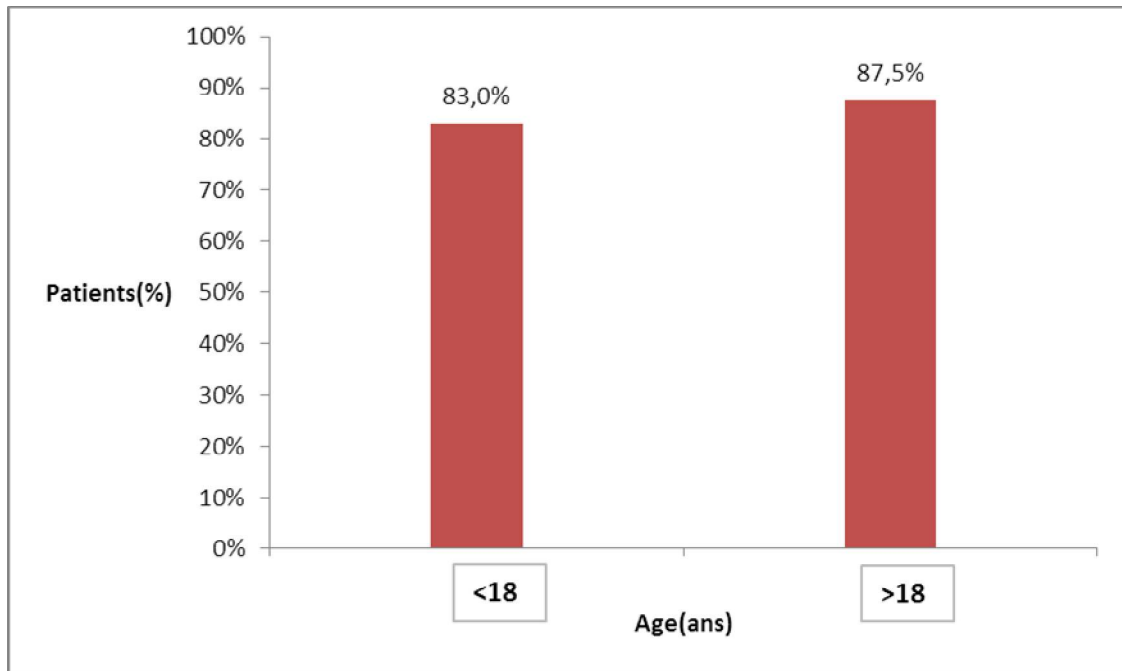


Figure 16: La fréquence de la cataplexie chez les patients de plus et moins de 18 ans

c-Hallucinations hypnagogiques :

Les hallucinations hypnagogiques sont présentes chez 65% de nos patients avec 66,7 % chez les enfants et 62,5% chez les adultes.

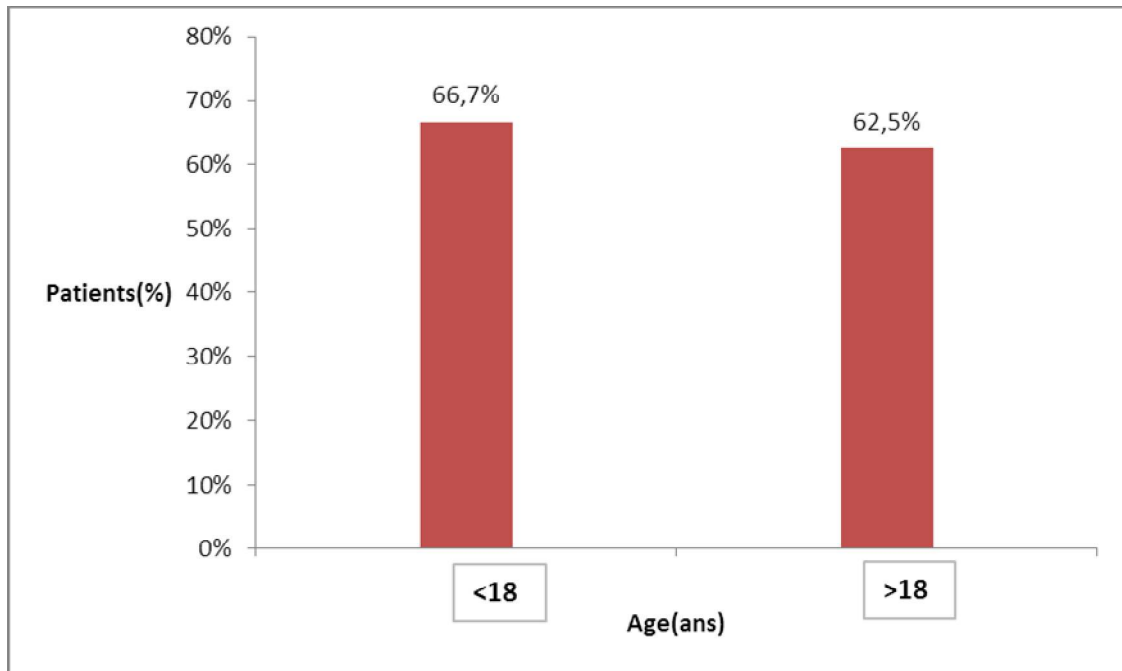


Figure 17: La fréquence des hallucinations hypnagogiques

d-Paralysie du sommeil :

La paralysie du sommeil est rapportée par 45% des sujets avec un pourcentage pour les moins de 18 ans de 41,67% et 50% chez les patients de plus de 18 ans.

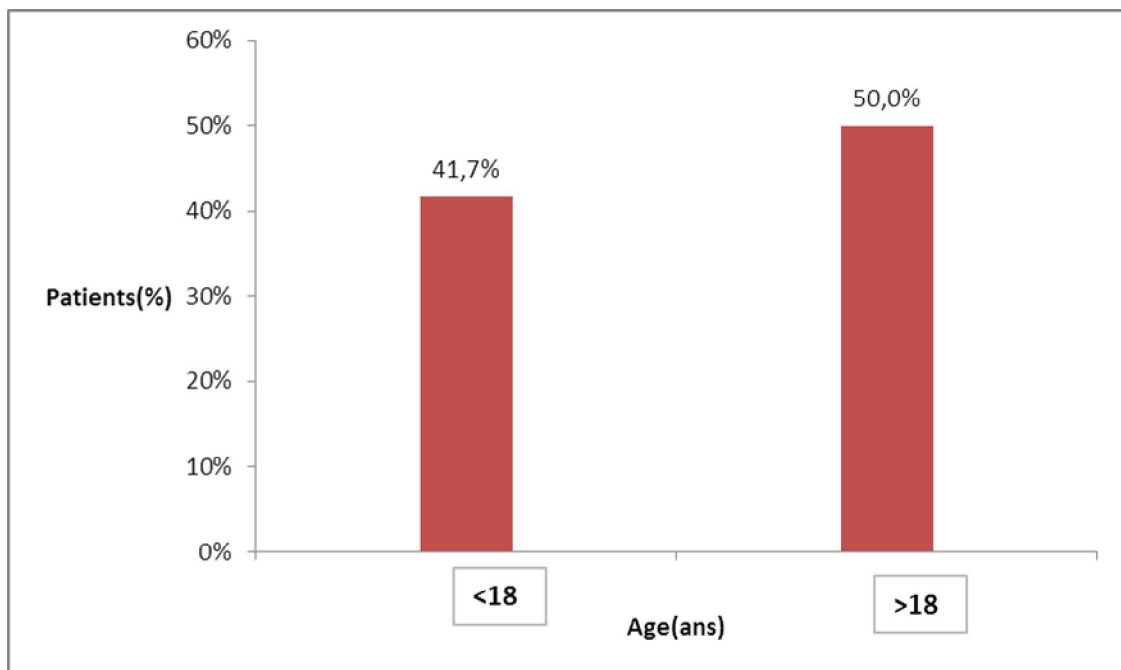


Figure 18: La fréquence de la paralysie du sommeil

e- Prise de poids :

La prise de poids est notée chez 30 % des patients avec une répartition de 33% chez les patients âgés de moins de 18 ans et de 25% chez les patients de plus de 18 ans.

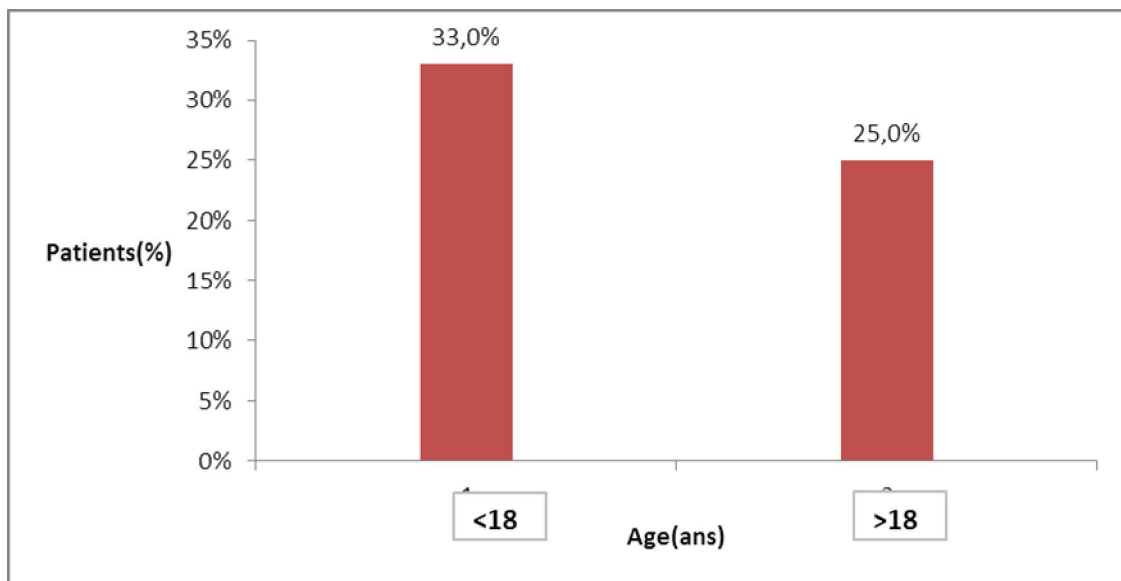


Figure 19: La fréquence de la prise de poids chez les patients

f- Protraction de la langue :

La protraction de la langue est soulignée chez 20% de nos patients avec des pourcentages de 25% chez les moins de 18 ans et 12,5% chez les plus de 18 ans.

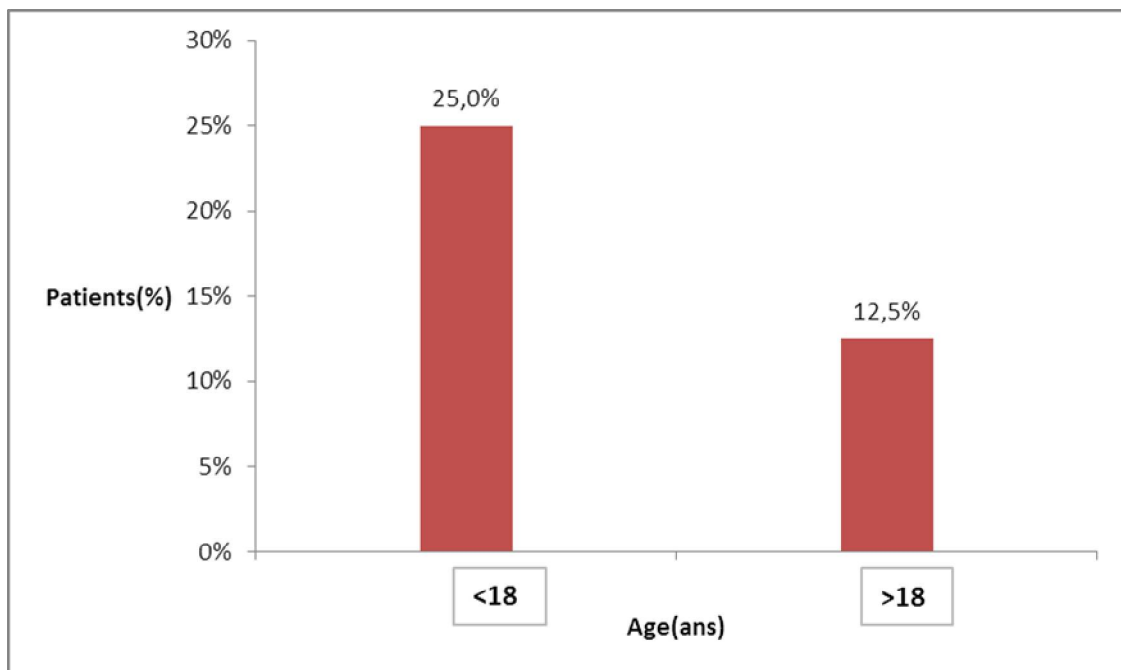


Figure 20: La fréquence de la protraction de la langue chez les patients de plus et moins de 18 ans

g- Cauchemars :

Les cauchemars apparaissent chez 15% des personnes avec 8,3% chez les enfants et 25% chez les adultes.

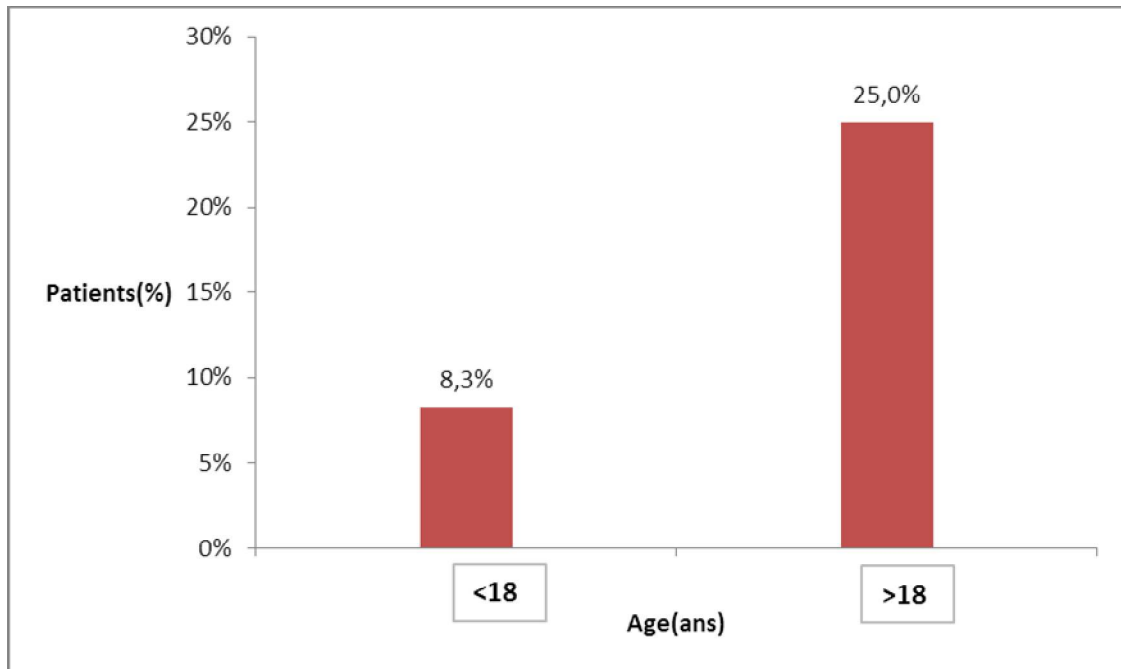


Figure 21: La fréquence des cauchemars chez les patients de plus et moins de 18 ans

h-Trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal (RBD) :

Le RBD est présent dans 15% des cas de 18% chez les patients de moins de 18ans et 0% chez les patients de plus de 18ans.

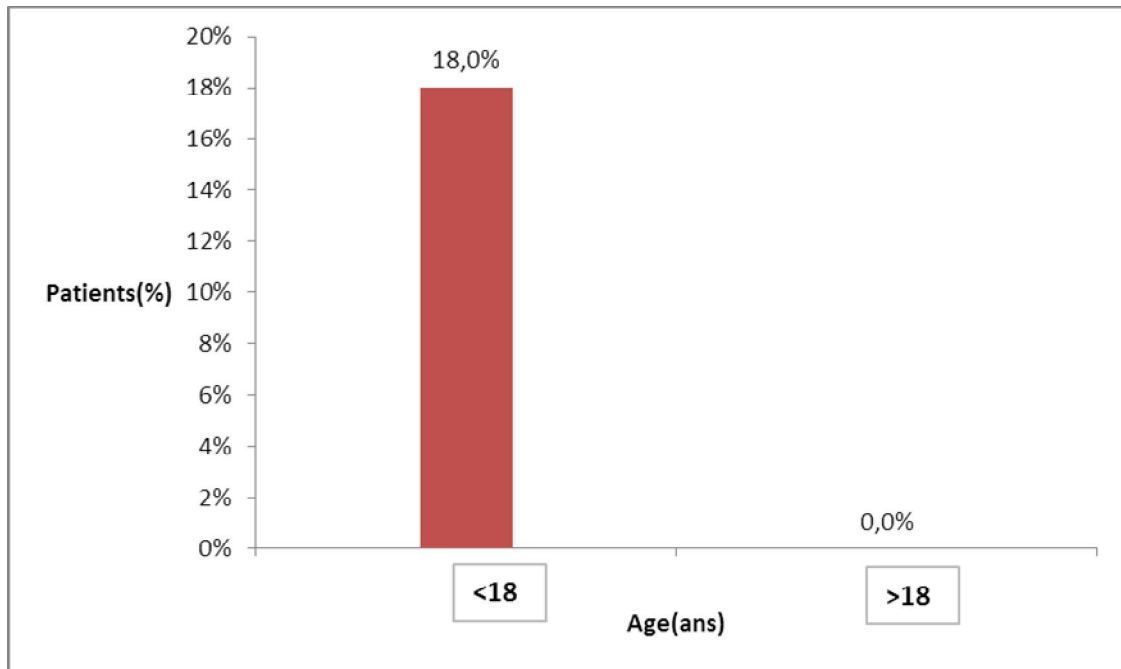


Figure 22: La fréquence du RBD chez les patients

i-Syndrome des jambes sans repos :

Le syndrome des jambes sans repos est présent chez 15% des patients :
16,7 % chez les moins de 18 ans et 0% chez les plus de 18 ans.

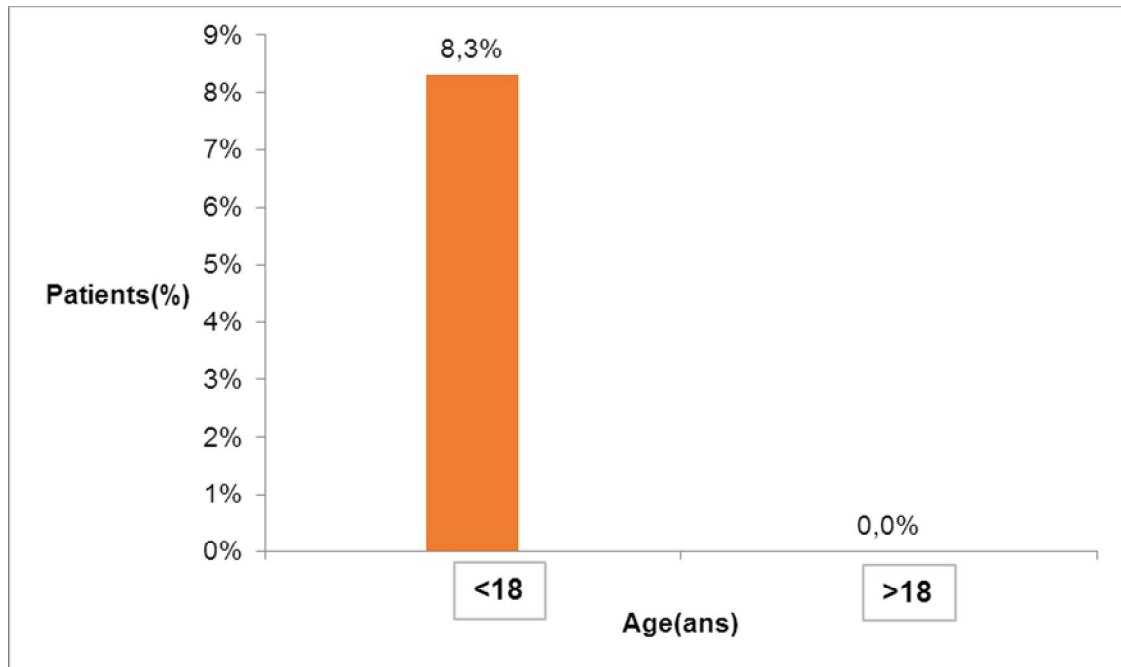


Figure 23: La fréquence du SJSR chez les patients

j-Dépression :

La **dépression** se trouve chez 5% des sujets étudiés avec un taux de 8,3% chez les < 18 ans et 0% chez les >18ans

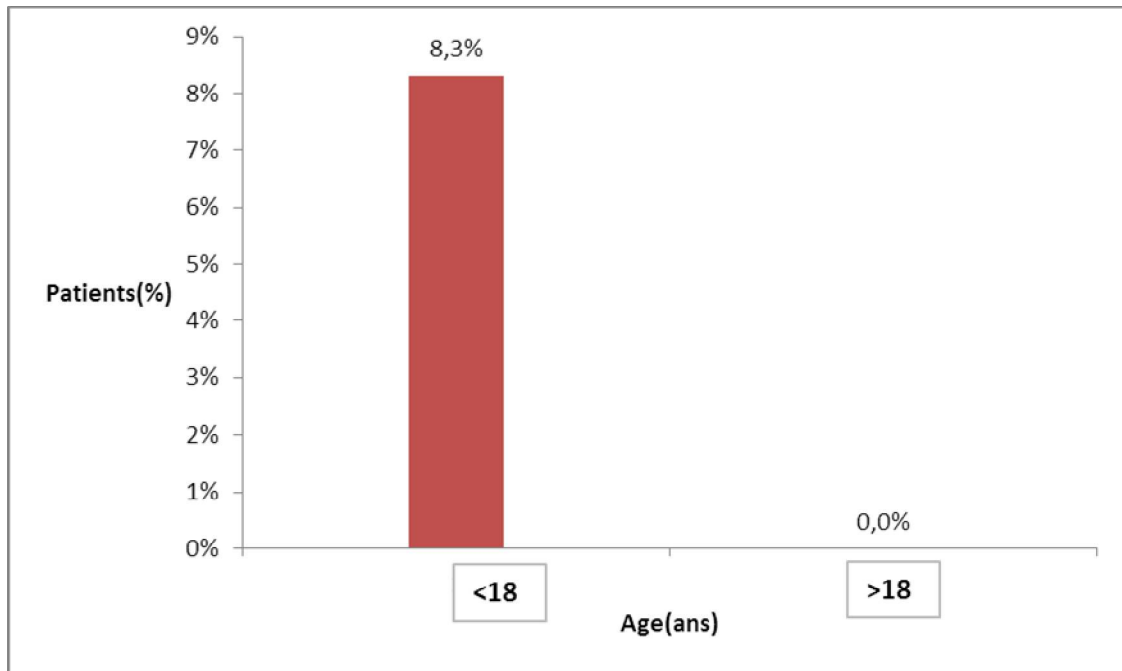


Figure 24: La fréquence de la dépression chez les patients de plus et moins de 18 ans

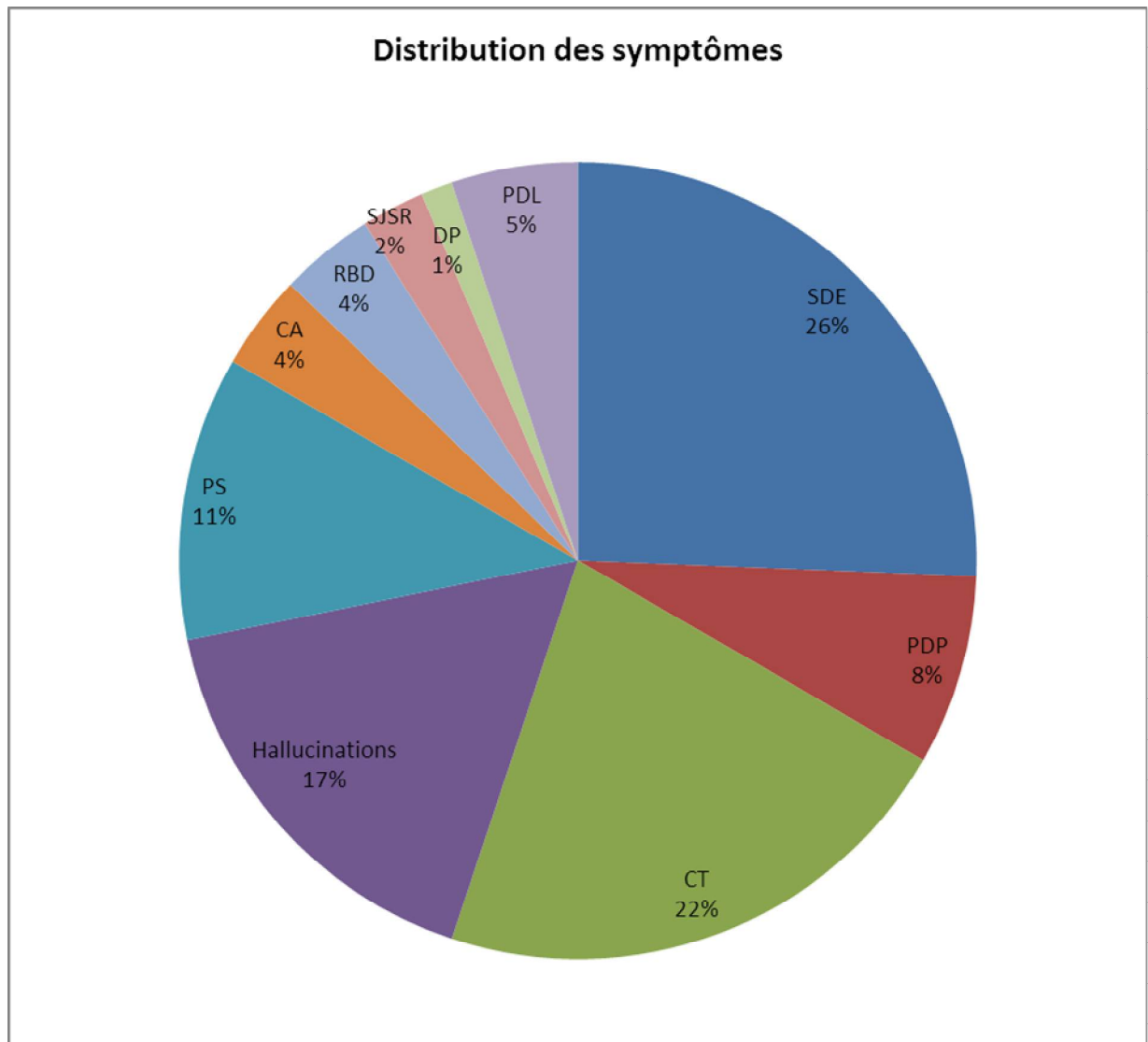


Figure 25: La distribution des signes cliniques chez nos patients

CT : cataplexie

PDL : protraction de la langue

PDP : prise de poids

PS : paralysie du sommeil

CA : cauchemars

DP : dépression

G/Examens complémentaires :

Tableau VI: Le taux de la réalisation des examens complémentaires chez nos patients.

Examens complémentaires	Patients(%)
PSG	75%
TILE	75%
Typage HLA	15%
Dosage d'hypocrétine	0%

a-Polysomnographie :

La polysomnographie a été réalisée chez 75% des patients soit 16 patients étudiés. Les moyennes des paramètres du test polysomnographique étaient de 6,96 pour la latence d'endormissement, la latence du REM de 49,39, le nombre d'éveil intra sommeil de 46,25, la durée totale des éveils intra sommeil de 95,44, et l'efficacité du sommeil de 72,63. Alors que les proportions des différents stades du sommeil sont respectées chez 25% des patients. Le REM est diminué chez 25% et augmenté chez 18,75% de nos sujets. D'un autre côté, le sommeil lent profond (SLP) augmente chez 12,5% et diminue chez 56,25% des patients. Le RBD est présent chez 25% des polysomnographies analysées.

Tableau VII: illustration les moyennes des résultats de la PSG de nos patients

PSG	Résultats
Pourcentage des patients	75%
Latence d'endormissement	6,96
Latence REM	49,39
Eveils intra-sommeil	46,25
Durée des éveils intra-sommeil	95,44
Efficacité du sommeil	72,63
Proportion respectée chez	25%
REM :	
REM augmentée chez	18,75%
REM diminué chez	25%
SLP :	
SLP augmenté chez	12,5%
SLP diminué chez	56,25%
RBD	25%

b-TILE :

TILE (Test itératif de latence d'endormissement), a été effectué chez 75% des patients, avec une moyenne de LME à 2,4 et une moyenne de SOREM à 3.

Tableau VIII: Résultats de la moyenne des paramètres du TILE chez nos patients

TILE	Résultats
LME	2,4 min
SOREM	3

c-Typage HLA,DR15,DQB1*06 :02 :

Le typage HLA a été réalisé chez trois de nos patients . Il était positif chez deux d'entre eux.

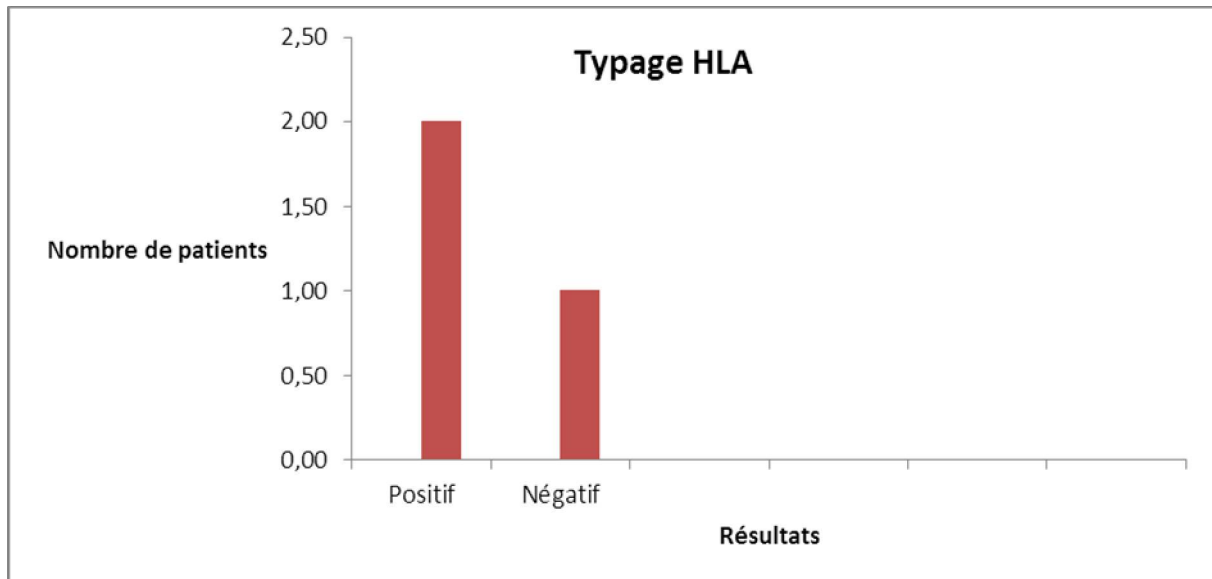


Figure 26:Résultats du typage HLA chez nos patients

d-Dosage de l'hypocrétine :

Cet examen n'a été effectué chez aucun patient.

H/Diagnostic :

Au total , le diagnostic de narcolepsie type 1 a été retenu chez 90% des patients alors que pour 10% , nous avons retenu une narcolepsie de type 2.

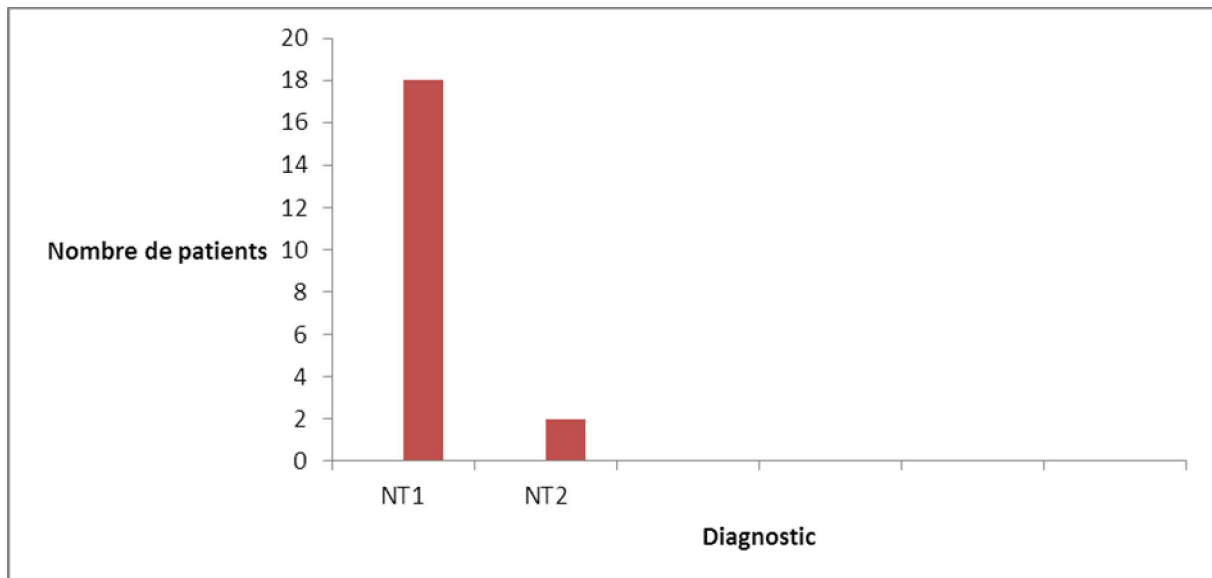


Figure 27: Les fréquences de la NT1 et NT2 chez nos patients.

I/Suivi :

70% des patients avaient bénéficié d'un suivi régulier suite au diagnostic.

J/Traitements :

Les mesures d'hygiène de sommeil ont été recommandées et respectées par tous nos patients.

Pour les moyens thérapeutiques, la Modafinil a été prescrit en première intention avec un taux de 60% suivi par Clomipramine avec un pourcentage de prescription de 40%, vient ensuite la Venlafaxine à 10% et la Amitriptyline à 5% de nos patients.

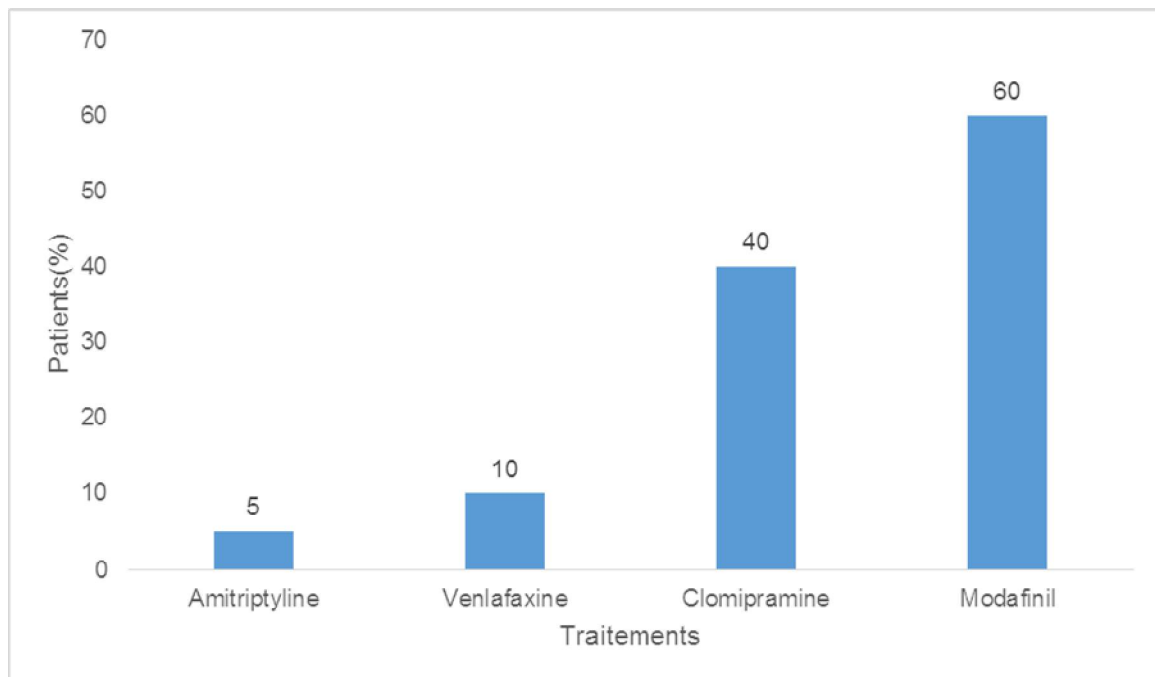


Figure 28: Les taux de prescription des différents traitements pour nos patients

K/Evolution :

- 90% des patients rapportaient une amélioration.
- 100% se plaignaient d'un retentissement important sur leur vie scolaire, professionnelle et sociale.
- L'aménagement scolaire a été accordé à 30% de nos jeunes patients.
- 15% de nos sujets en âge de scolarisation ont abandonné leurs études.



Discussion

IV-Discussion :

1. Aspects épidémiologiques :

La narcolepsie est une maladie rare. Dans notre série, seulement 20 cas ont été diagnostiqués dans les 9 dernières années entre 2011 et 2019. La prévalence mondiale est de 0,026% avec des prévalences de 0,026%-0,05% aux U.S.A, 0,021% en France, 0,026% en Finlande et 0,16% au Japon.

Tableau IX: Comparaison des prévalence , incidence et âge de survenue de la narcolepsie dans différentes séries:

	Billiard (2013) (5)	Slowik (2019) (6)	Nallu (2019) (7)	Feketeova (2019) (8)	Scheer (2019) (94)	Vignatelli (2019) (95)	Markku (2012) (96)
Prévalence (/100000)	20 – 40	14	0,025- 0,05%	10,47/million	79,4 (F=91,8 H=65,8)	20-50	0,026%
Incidence (/100000)	0,6 – 1,4	65,4	-	0,57/million	7,67	0,97/1 million	NT1 : 0,79 NT2 : 1,37
Age de survenue (ans)	15 – 35	15 – 35	10-19	16 – 36	20 – 30	15-35	11-25

Notre analyse a montré que les femmes sont plus atteints que les hommes . Dans notre série on note une prédominance féminine de 1F/0,8H ou 55% de femmes contre 45% d’hommes atteints. Comme d’autres études (Markku2012,Neysimalova2011) ou contrairement à d’autres (Han2001, Aran2010).

Tableau X: Comparaison du sexe ratio , âge de début et âge de diagnostic de la narcolepsie entre notre série et autres séries

	Notre série	Markku (2012) (96)	Dauvilliers (2010) (99)	Aran (2010) (100)	Nevsimalova (2011) (101)	Han (2001) (102)
Nombre de patients	20	50	6	51	30	29
Sexe ratio/ Prédominance	F=55%	F=56%	-	H=57%	F=60%	H=72%
Age de début(ans)	13	11	-	10,3	14	9,2
Age diagnostic(ans)	19	11,6	11,4	11,8	15,6	10,7%

La tranche d'âge moyenne est le jeune adulte. Avec une moyenne d'âge des patients de 19 ans dans notre série contre une fréquence bimodale avec deux pics à 15 et 35 ans pour le reste. (5) (6) (8) (95)

La narcolepsie débute la plupart du temps dès un très jeune âge. De ce fait, la tranche d'âge la plus atteinte est celle de l'enfance avec un âge moyen de début de 13 ans dans notre série, dans la norme, par rapport aux autres séries où l'âge de début varie de 9 à 14 ans.

La majorité (60% de nos patients) a été diagnostiqué avant l'âge de 18 ans, alors que 40% ont révélé leur narcolepsie après l'âge de 18 ans.

Le délai de diagnostic moyen est d'environ 6 ans dans notre série, avec des extrêmes de 2 mois à 40 ans. Bien qu'il soit long, il reste inférieur à d'autres études 5-10 ans (Slowik , 2019) et 15 ans (Nallu , 2019)

10% de nos patients rapportent des antécédents familiaux avec une mère ou un père atteints contre 4% dans une autre série (8)

2. Aspects cliniques :

Dans le volet clinique, le **signe révélateur** menant les patients à consulter est l'hypersomnie diurne excessive à raison de 95% ; 100% des patients de moins de 18 ans l'affirment comme première cause de consultation contre 87,5% des patients de plus de 18 ans.

Les narcoleptiques de notre série comme les narcoleptiques d'autres études rapportent la **somnolence diurne excessive (SDE)** comme le signe le plus fréquent à 100%.

Tableau XI: Comparaison des signes clinique de la narcolepsie entre notre série et d'autres séries

	Notre série	Feketeova (2019)(8)	Markku (2012)(96)	Ruoff (2016) (97)	Michele L (2002)(98)	Dauvilliers(2010) (99)	Aran(2010) (100)	Nevsimalova (2011)(101)	Han(2001) (102)
Nombre de patients	20	61	50	-	484	6	51	30	29
Délai diagnostic(ans)	6	NT1= 6,5 NT2=3	<1	3-5	-	<1	2	10	1
SDE	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Cataplexie	85%	51%	94%	40-70%	67%	100%	100%	60%	100%
Paralysie du sommeil	45%	-	18,4%	50%	72,5-88,9%	-	55%	40%	41%
Hallucinations hypnagogiques	65%	-	53,1%	33%	75-77%	-	66%	50%	59%
Prise de poids	30%	-	63,4%	Adolescent: 17% Enfant : 74%		fréquent	84%	fréquent	-
Antécédents	10%	4%	-	-	-	-	-	-	-
Diagnostic	NT1=90%	NT1= 84%	-	-	-	-	-	-	-

La cataplexie est présente chez 85 % des personnes étudiées. Cette fréquence se rapproche de celle de la littérature = 40-100%

Les hallucinations hypnagogiques

Les hallucinations hypnagogiques ont un taux de 65% chez les narcoleptiques de notre série contre 33-77% des narcoleptiques d'autres séries.

La paralysie du sommeil, un autre signe fréquent, est mentionnée par 45% des sujets.

La paralysie du sommeil a un taux de 45% chez les narcoleptiques de notre série contre 18-89% de la population narcoleptique des autres études.

La prise de poids

La prise de poids a un taux de 30% chez les narcoleptiques de notre série contre 30-50% trouvée dans la littérature. (53)

La protraction de la langue

La protraction de la langue a un taux de 20% chez les narcoleptiques de notre série contre 51% du reste la population narcoleptique. (47)

Les cauchemars

Les cauchemars ont une fréquence de 15% chez les nos patients contre 19% de la population narcoleptique. (52)

Le RBD (REM behavior disorder), trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal, est présent à 15%, avec une majorité d'atteinte chez les enfants à 18%, alors que ce signe n'est mentionné chez aucun adulte. Dans la littérature (Nightingale 2005) la fréquence du RBD chez les narcoleptiques est de 36%.

Le syndrome des jambes sans repos

Le syndrome de jambe sans repos (SJSR) a un taux de 10% chez les narcoleptiques de notre série contre 5-25% de la population narcoleptique. (54)

Le dernier signe le moins présent est **la dépression**, se trouvant chez seulement 5% des sujets étudiés avec un taux de 8,3% chez les enfants moins de 18 ans, alors que ce signe est absent chez les adultes

La dépression a un taux de 5% chez nos patients contre 35% de la population narcoleptique. (56)

3.Examens complémentaires :

Tableau XII: Comparaison entre la réalisation des examens complémentaires dans notre série par rapport au reste du monde (8)(6)

	Notre série	Feketeova (2019) (8)	Slowik (2019) (6)
<u>Polysomnographie :</u>			
Latence d'endormissement	6,96	8min/-	<8min
Latence du REM	49,39	NT1 :44% NT2 :29%	<15min
<u>TILE :</u>			
Latence d'endormissement	2,4	<5min	-
SOREM	3	NT1 :3 NT2 :2	1
<u>Typage HLA positif :</u>	67%	NT1 :96% NT2 :50%	NT1 : 95%

Dans le volet paraclinique, la polysomnographie(PSG) est effectuée chez 75% des narcoleptiques de notre série par rapport à 100 % des personnes souffrant de narcolepsie du monde entier.

Tableau XIII: Comparaison entre les résultats du TILE dans notre série et d'autres séries

	Notre série	Markku (2012) (96)	Dauvilliers (2010) (99)	Aran (2010) (100)	Nevsimalova (2011) (101)	Han(2001) (102)
TILE	75%	100%	-	92%	90%	96,5%
Latence d'endormissement	2,4	1,8	-	2,5	4	2
SOREM	3	3,8	-	-	3,2	4,2

Le TILE (Test itératif de latence d'endormissement), a été effectué chez 75% des patients, avec une moyenne de LME à 2,4 et une moyenne de SOREM à 3.

Le TILE est effectué chez 75% des narcoleptiques de notre série par rapport à 100 % des personnes souffrant de narcolepsie du monde entier.

Le typage HLA réalisé chez trois de nos patients et qui était positif chez deux d'entre eux. Alors que le dosage d'hypocrétine n'a été fait chez aucun patient.

Le typage HLA est effectué chez 15% des narcoleptiques notre série par rapport à 92 % des personnes souffrant de narcolepsie du monde entier.

Le dosage d'hypocrétine est effectué chez 0% des narcoleptiques de notre série par rapport à 100 % des personnes souffrant de narcolepsie du monde entier.

Le bilan paraclinique n'a pas pu être effectué chez nos patients faute de moyens pour la polysomnographie et le typage HLA et en raison de la non disponibilité du dosage de l'hypocrétine.

La narcolepsie de type 1 (NT1) est beaucoup plus prédominante chez nos patients avec un taux de 90% contre 84% des narcoleptiques de type 1 dans le reste des séries. Par contre la narcolepsie de type 2 se retrouve chez seulement 10% des narcoleptiques de notre série contre 16% des narcoleptiques d'autres études .

4. Traitement-Evolution:

La prescription médicamenteuse pour les patients de notre série, se base seulement sur le Modafinil et les antidépresseurs tels venlafaxine, amitriptyline et clomipramine , à un taux de prescription de 55% contre 40% dans le reste des séries. Le Modafinil est administré chez 60% de nos patients contre 68% des narcoleptiques des autres études.

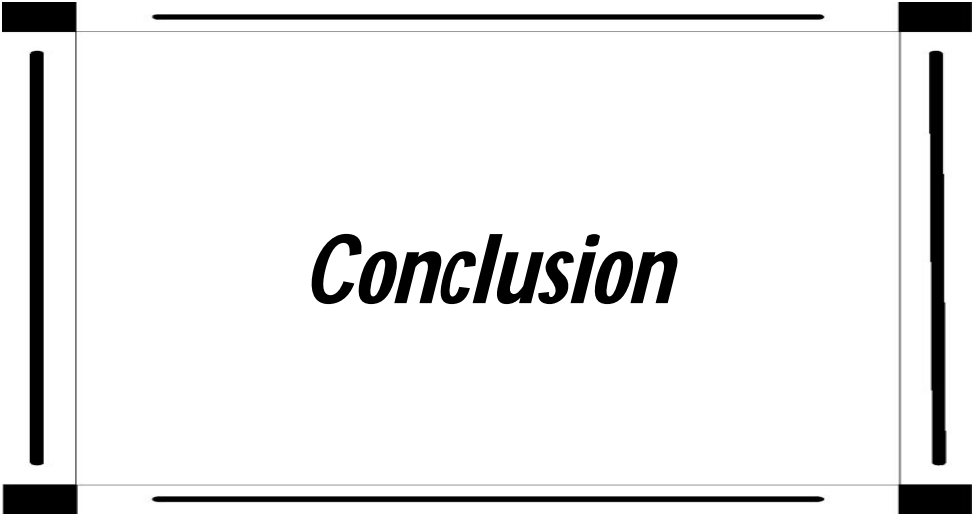
Actuellement, les seuls traitements disponibles au Maroc sont les antidépresseurs. Les autres molécules ne sont pas commercialisées au Maroc.

En l'absence de traitements disponibles au Maroc, le renforcement des mesures d'hygiène du sommeil reste la seule alternative pour les patients qui ne peuvent se procurer le Modafinil , le Pitolisant ou d'autres traitements de l'étranger.

Ces mesures ont consisté chez nos patients à améliorer le sommeil de nuit (horaires réguliers de coucher et lever, éviction des écrans avant de dormir etc...), ainsi que des siestes programmées chaque 24h afin d'éviter les endormissements inopinés.

Ces mesures associées ou non au traitement ont permis l'amélioration des symptômes chez 90% des patients. Des mesures d'aménagements scolaires ont été demandées pour tous les patients scolarisés. Ces mesures consistaient à accorder au patient des tiers temps supplémentaires voir adapter les questions.

Bien que demandées pour tous les patients, seuls 15% ont pu en bénéficier, tandis que le reste des patients n'a pas pu l'obtenir et 15% ont abandonné leurs études. Ceci souligne l'importance de la sensibilisation de la société à cette maladie afin de permettre une meilleure intégration scolaire et socioprofessionnelle.



V- Conclusion

La narcolepsie est une maladie rare dans le monde entier et le Maroc n'en ferait pas exception avec seulement 20 cas diagnostiqués de 2011 à 2019 au sein de l'HMMV.

Le délai moyen de diagnostic, est de 6 ans dans notre série, plus faible que d'autres pays dont le délai varie de 5-15 ans.

La fréquence des cas familiaux dans notre série devrait être mieux étudiée sur des séries plus larges.

Sur le plan du bilan paraclinique, la polysomnographie et le TILE qui est le gold standard pour le diagnostic, n'a pas pu être réalisé chez tous les patients du fait de son coût élevé. Il en est de même pour le typage HLA que nous n'avons pas pu faire chez 15% de nos patients.

Le dosage de l'hypocrétine n'a pu être effectué chez aucun patient, en raison de l'indisponibilité de ce dosage dans les laboratoires marocains.

Sur le plan thérapeutique, la majorité de nos patients sont traités par mesures d'hygiène de vie auxquelles sont associées le Modafinil et/ou un antidépresseur. L'absence de Modafinil sur le marché marocain est un frein considérable à sa prescription vu que la majorité des patients ne peut se le procurer de l'étranger.

Il est ainsi nécessaire d'œuvrer pour la commercialisation des traitements sur le marché marocain aussi bien pour les psychostimulants que pour le pitolisant et l'oxybate de sodium.

Enfin, la sensibilisation de la population générale au niveau des écoles et universités, ainsi que pour les professionnels est une mesure importante pour l'intégration socioprofessionnelle de ces patients qui se retrouvent souvent stigmatisés et qualifiés de paresseux.

Il est ,par ailleurs, important de dépister cette maladie chez toute personne désirant avoir un permis de conduite ainsi que les professionnels susceptibles de manipuler des engins dangereux en raison du risque important d'accidents de la voie publique et du travail.



VI -RESUME

Titre : Narcolepsie : Etude d'une série de 20 patients

Auteur : Oumaima BENALI

Mots clés : Narcolepsie, cataplexie, hypocrétine, somnolence diurne excessive, hypersomnie.

La narcolepsie est une maladie neurologique chronique rare. On distingue la narcolepsie type 1 et la narcolepsie type 2. Les manifestations de la narcolepsie type 1 sont la somnolence diurne excessive, la cataplexie, (paralysie du sommeil, hallucinations hypnagogiques...). Dus à la diminution de l'hypocrétine et un trouble de la neurotransmission histaminergique. Les causes exactes de cette pathologie ne sont pas entièrement comprises. On incrimine l'intervention de facteurs infectieux sur un terrain génétique particulier, caractérisé par la présence de l'HLA DQB1 0602. Dans la narcolepsie type 2, le taux d'hypocrétine est normal. Sa physiopathologie n'est pas connue.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive chez une série de patients du Service de Neurophysiologie de l'HMMV chez lesquels le diagnostic de narcolepsie a été retenu entre 2011 et 2019. Un total de 20 dossiers avait été retenus. 55% des patients étaient de sexe féminin. La moyenne d'âge était de 13 ans. La polysomnographie avec test itératif de latence d'endormissement réalisée chez 75% des patients, le typage HLA chez 15% des patients. 80% des patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux. Le délai de diagnostic : 6 ans dans notre étude contre 10-15 ans dans la littérature. Les examens complémentaires n'ont pas pu être réalisés chez tous nos patients faute de moyens (polysomnographie et typage HLA) ou leur non disponibilité au Maroc (dosage de l'hypocrétine). Le traitement repose chez nos patients sur les mesures d'hygiène du sommeil, le Modafinil et les antidépresseurs. Les autres traitements de la Narcolepsie ne sont pas disponibles au Maroc rendant difficile la prise en charge de cette maladie.

Summary

Title : Narcolepsy : Study of a series of 20 patients

Autor : Oumaima BENALI

Key words: Narcolepsy, cataplexy, hypocretin, excessive daytime sleepiness, hypersomnia.

Narcolepsy is a rare chronic neurological disease. A distinction is made between type 1 narcolepsy and type 2 narcolepsy. The manifestations of type 1 narcolepsy are excessive daytime sleepiness, cataplexy and other minor signs (sleep paralysis, hypnagogic hallucinations, etc.). Symptoms are due to a decrease in hypocretin and a disorder of histaminergic neurotransmission; hypocretine and histamine being the major neurotransmitters of the waking state. The exact causes of the onset of this pathology are not fully understood. The intervention of infectious factors is incriminated on a specific genetic terrain, characterized by the presence of HLA DQB1 0602. In narcolepsy type 2, there is no cataplexy, the level of hypocretin is normal. Its pathophysiology is not known.

Our work is a descriptive retrospective study carried out on a series of patients from the Neurophysiology Department of the HMMV in whom the diagnosis of narcolepsy was accepted between January 2011 and July 2019. A total of 20 files were retained. Fifty-five percent of the patients were female. The average age was 13 years. Polysomnography with iterative sleep latency test (TILE) was performed in 75% of patients, HLA typing in 15% of patients. 80% of patients have received drug therapy. The diagnostic time: around 6 years in our study compared to 10-15 years in the literature. Additional exams could not be performed in all our patients due to lack of resources (polysomnography and HLA typing) or their unavailability in Morocco (hypocretine dosage). The treatment for our patients is based on sleep hygiene measures, Modafinil and antidepressants. Other treatments for Narcolepsy are not available in Morocco, making it difficult to manage this disease.

ملخص

العنوان: الخدار: دراسة سلسلة من 20 مريضا

مؤلفة: أميمة بنعلي

الكلمات الأساسية: الخدار ، الجمدة ، نقص الابوكريتين ، النعاس المفرط خلال النهار ، فرط النوم.

الخدار مرض عصبي مزمن نادر. يتم التمييز بين الخدار من النوع الأول والخدار من النوع 2. إن مظاهر الخدار من النوع الأول هي النعاس المفرط أثناء النهار، والإيقاع العظمي وغيرها من العلامات الثانوية (شلل النوم، والهلوسة، إلخ). الأعراض ناتجة عن انخفاض في الابوكريتين والاضطراب في النقل العصبي للهستامين. والهستامين كونها الناقلات العصبية الرئيسية للحالة الاستيقاظ. الأسباب الدقيقة لبداية هذا المرض ليست مفهومة تماما. يتم تجريم تدخل العوامل المعدية على تضاريس وراثية محددة، تتميز بوجود HLA DQB1 0602

في النوع 2 من الخدار ، لا توجد مصيدة جمودية ، ومستوى الابوكريتين طبيعي. الفسيولوجيا المرضية لها غير معروفة.

عملنا هو دراسة وصفية بأثر رجعي أجريت على سلسلة من المرضى من قسم الفيزيولوجيا العصبية في HMMV حيث تم قبول تشخيص الخدار بين يناير 2011 ويوليو 2019. تم الاحتفاظ بمجموعه 20 ملف. كان خمسة وخمسون في المئة من المرضى من الإناث. كان متوسط العمر 13 سنة. تم إجراء تخطيط النوم مع اختبار زمن النوم التكراري (TILE) في 75 ٪ من المرضى، وكتابة HLA في 15 ٪ من المرضى. تلقى 80 ٪ من المرضى العلاج الدوائي. الوقت التشخيصي: حوالي 6 سنوات في دراستنا مقارنة مع 10-15 سنة في الدراسات الأخرى. لا يمكن إجراء اختبارات إضافية في جميع مرضانا نظراً لنقص الموارد (تخطيط النوم والترميز)

أو عدم توفرها في المغرب (جرعة نقص الإبوكريتين). يعتمد علاج مرضانا على تدابير النظافة الشخصية للنوم والموادافينيل ومضادات الاكتئاب. العلاجات الأخرى للخدار غير متوفرة في المغرب ، مما يجعل من الصعب إدارة هذا المرض. أخيراً، نؤكد على أهمية زيادة الوعي العام بهذا المرض من أجل دمج هؤلاء المرضى بشكل أفضل في الأوساط المدرسية والمهنية.



***Bibliographie
et webographie***

- [1] Gélinau, J.-B. E . De la narcolepsie. Gazette des hôpitaux. 1880-1881
- [2] PASSOUANT P. La narcolepsie au temps de Gélinau . Disponible sur <http://www.biusante.parisdescartes.fr/>
- [3] David Rye, M.Ruoff. (2016). The ICSD-3 and DSM-5 Guidelines for Diagnosing narcolepsy : Clinical Relevance and Practicality. Current Medical Research and Opinion .2016 ; 32(10):1-47
- [4] Pr.G.Liistro. Introduction : classification ICSD 2014, prévalence, moyens diagnostiques-indications de la polysomnographie. 2015
- [5] M.Billiard . Epidémiologie des hypersomnies d'origine centrale. Médecine du sommeil .2013 ;Volume 10 n°3 :100-111
- [6] Slowik JM, Collen JF, Yow AG. Narcolepsy. [Updated 2019 Dec 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459236/>
- [7] Sagarika Nallu, Giselle Y,Guerrero,Jaclyn Lewis-Croswell,Lara M.Wittine.Review of narcolepsy and other sleep disorders.Advances in Pediatrics.2019 ;Volume 66.147-159.
- [8] Feketeova, E., Tormasiova, M., Klobučníková, K., Durdik, P., Jarcuskova, D., Benca, M., & Vitkova, M. Narcolepsy in Slovakia – epidemiology, clinical and polysomnographic features, comorbid diagnosis: A case-control study. Sleep Medicine.2019.10.012

- [9] Scheer, D., Schwartz, S. W., Parr, M., Zgibor, J., Sanchez-Anguiano, A., & Rajaram, L. (2019). Prevalence and Incidence of Narcolepsy in a U.S. Health Care Claims Database, 2008-2010. *Sleep*. 2019 Jul 8;42(7). pii: zsz091.
- [10] L. Vignatelli, E. Antelmi, [...], and Giuseppe Plazzi. Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel. *Neurological sciences*. 2019; 40(3): 447–456.
- [11] Mathilde, L. Narcolepsie, hypersomnie idiopathique : physiopathologie et traitements. Thèse de la faculté de pharmacie de l'université de Limoge.2016 ;38-78
- [12] J.Paquereau. Comment différencier SAS des autres causes de somnolence ? *Revue des maladies respiratoires*.2006 ; Volume 23 , n°HS2 :102-105 .
- [13] Jian-Sheng Lin, Isabelle Arnulf.Pitolisant, en inverse agonist of the histamine H3 receptor : an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness. *Clinical Neuropharmacology*. 2012 ;35(2):55-60.
- [14] Richard L.Horner,PhD ;John H.Peever PhD. Brain circuitry controlling sleep and wakefulness.*Continuum*.2017 ;23(4).955-972.
- [15] Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nat Neurosci*. 2016;19:1356–66.

- [16] Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment options for narcolepsy. *CNS Drugs*. 2016;30:369–79.
- [17] Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. *Front Neurol*. 2013;4:139.
- [18] Yves.Dauvilliers . Histamine et narcolepsie.A220.2013 ;Vol 169-N°S2 .
- [19] Scammell,T.E.Jackson,A.C.Franks.N.P ,Dauvilliers.Y.
Histamine :Neural circuits and new medications.Sleep.doi :10.1993/sleep/zsy183
- [20] Walker EP, Tadi P. Neuroanatomy, Nucleus Raphe. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- [21] Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J. et. Pharmacol. Ther.* 2008 Jun;31(3):187-99.
- [22] Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL, Venner A, Bass CE, Arrigoni E, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nat Commun*. 2015;6:8744.
- [23] Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci*. 2015;18:1641–7.
- [24] Grace KP, Horner RL. Evaluating the evidence surrounding pontine cholinergic involvement in REM sleep generation. *Front Neurol* . 2015;6:190.

- [25] Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 2006;100(5Y6):271Y283.
- [26] Saper CB, Chou TC, Scamell TE. The sleep switch : hypothalamic control of sleep and wakefulness .*Trends Neurosci* .2001 ; 24 (12) :726-731.
- [27] McGinty D, Szymusiak R. The sleep-wake switch : a neuronal alarm clock. *Nat Med* .2000;6(5) :510-511.
- [28] Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. REM sleep at its core - circuits, neurotransmitters, and pathophysiology. *Front Neurol* 2015;6:123.
- [29] Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, et al. CataplexyVclinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* 2014;10(7):386Y395.
- [30] Grace KP, Horner RL. Evaluating the evidence surrounding pontine cholinergic involvement in REM sleep generation. *Front Neurol* 2015;6:190.
- [31] Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris* 2006;100(5Y6):271Y283.
- [32] Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J Physiol* 2007;584(pt 3):735Y741 .

- [33] Monderer, R., Harris, S., & Thorpy, M. Neurologic Aspects of Sleep Medicine. *Aminoff's Neurology and General Medicine*.2014 ;1033–1065.
- [34] Billiard, M. (s.d.). Système hypocrétinergique : Dysfonctionnement hypocrétinergique et troubles du sommeil.*Bulletin d'académie nationale de médecine*. 2011 ;Volume 195, Issue 7, Pages 1567-1581.
- [35] Régis Lopez, Dauvilliers Y, Siegel JM,Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy-Clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Natural reviews neurology*.2014;10(7):386-95.
- [36] Croyal, M., Dauvilliers, Y., Labeeuw, O., Capet, M., Schwartz, J.-C., & Robert, P. Histamine and tele-methylhistamine quantification in cerebrospinal fluid from narcoleptic subjects by liquid chromatography tandem mass spectrometry with precolumn derivatization. *Analytical Biochemistry*.2011 ;409(1), 28–36.
- [37] Louis Jacob, Yves Dauvilliers. Narcolepsie avec cataplexie: une maladie auto-immune? *Médecine/science* .2014 ; 30 : 1136-43
- [38] Taheri,S.The immune Basis of narcolepsy.*Sleep Medicine Clinics*.2017 ;279-287.
- [39] Jean-Marie Ravel et Emmanuel J.M.Mignot.Narcolepsie : une maladie auto-immune affectant un peptide de l'éveil à un mimétisme moléculaire avec des épitopes du virus de la grippe.*Biologie Aujourd'hui*.2019 ;213.87-108.

- [40] Melodie Bonvalet,¹ Hanna M. Ollila,^{1,2,3} Aditya Ambati,¹ and Emmanuel Mignot¹ . Autoimmunity in Narcolepsy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Nov; 23(6): 522–529.
- [41] Barateau, L., Liblau, R., Peyron, C., & Dauvilliers, Y. Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2017 ;31(10), 821–834.
- [42] C. Schiappa, S. Scarpelli, A. D’Atri, M. Gorgoni, and Luigi De Gennaro. Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behavioral and Brain functions*. 2018 ;14 : 19.
- [43] Snow MB, Fraigne JJ, Thibault-Messier G, Chuen VL, Thomasian A, Horner RL, Peever J. GABA Cells in the Central Nucleus of the Amygdala Promote Cataplexy. *Journal of Neuroscience* 2017 Apr 12;37(15):4007-4022
- [44] Sun Y, Blanco-Centurion C, Bendell E, Vidal-Ortiz A, Luo S, Liu M. Activity dynamics of amygdala GABAergic neurons during cataplexy of narcolepsy. *Elife*. 2019 Aug 14;8. pii: e48311.
- [45] Zhang J1, Han F2. Sleepiness in Narcolepsy. *Sleep Medicine Clinic*. 2017 Sep;12(3):323-330
- [46] Reading, P. Cataplexy. *Practical Neurology*, practneurol–2018–002001

- [47] Giuseppe Plazzi, Fabio Pizza, Vincenzo Palaia, Christian Franceschini, Francesca Poli, Keivan K. Moghadam, Pietro Cortelli, Lino Nobili, Oliviero Bruni, Yves Dauvilliers, Ling Lin, Mark J. Edwards, Emmanuel Mignot, and Kailash P. Bhatia . Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2011 ; 134(12): 3477–3489.
- [48] Brian A. Sharpless . A clinician’s guide to recurrent isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12: 1761–1767.
- [49] Pizza, F., Moghadam, K. K., Franceschini, C., Bisulli, A., Poli, F., Ricotta, L., ... Plazzi, G. Rhythmic movements and sleep paralysis in narcolepsy with cataplexy: A video-polygraphic study. *Sleep Medicine*. 2010 ; 11(4), 423–425.
- [50] Klimova B^{1,2}, Maresova P^{1,3}, Novotny M², Kuca K^{3,4}. A Global View on Narcolepsy - A Review Study. *Mini Reviews Medicinal Chemistry*. 2018 Feb 14;18(5):458-464
- [51] Dodet P^{1,2}, Chavez M^{1,2}, Leu-Semenescu S^{2,3,4}, Golmard JL⁵, Arnulf I^{1,2,3,4}. Lucid dreaming in narcolepsy. *Sleep*. 2015 Mar 1;38(3):487-97.
- [52] Pisko J, Pastorek L, Buskova J, Sonka K, Nevsimalova S. Nightmares in narcolepsy: underinvestigated symptom? *Sleep Medicine*. 2014 Aug;15(8):967-72.

- [53] Wang Z1, Wu H2, Stone WS3, Zhuang J1, Qiu L4, Xu X1, Wang Y1, Zhao Z1, Han F5, Zhao Z6. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study. *Sleep Med.* 2016 Sep;25:139-144.
- [54] Chaiard, J., & Weaver, T. E. Update on Research and Practices in Major Sleep Disorders: Part II—Insomnia, Willis-Ekbom Disease (Restless Leg Syndrome), and Narcolepsy. *Journal of Nursing Scholarship.* doi:10.1111/jnu.12515 .2019
- [55] Dauvilliers Y1, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Medicine.* 2013 Aug;14(8):775-81
- [56] Yves Dauvilliers , Régis Lopez,1,2 Maurice Ohayon,3 and Sophie Bayard1,2 Hypersomnia and depressive symptoms: methodological and clinical aspects. *BMC medicine* . 2013 Mar 21;11:78.
- [57] C.Monaca,et al *Rev Neurol (Paris).*French consensus. Type 1 and type 2 Narcolepsy : Investigations and follow-up. *Rev Neurol (Paris).* 2017 Jan - Feb;173(1-2):25-31.
- [58] Yun SH1, Choi HD2, Seo WS1. Spectral Analysis of Polysomnography in Narcolepsy. *Psychiatry Investigation.* 2017 Mar;14(2):193-197.
- [59] Murer T, Imbach LL, Hackius M, Taddei RN, Werth E, Poryazova R, Gavrillov YV, Winkler S, Waldvogel D, Baumann CR, Valko PO. Optimizing MSLT Specificity in Narcolepsy With Cataplexy. *Sleep.* 2017 Dec 1;40(12)

- [60] van der Heide A, Verduijn W, Haasnoot GW, Drabbels JJ, Lammers GJ, Claas FH. HLA dosage effect in narcolepsy with cataplexy. *Immunogenetics*. 2015 Jan;67(1):1-6.
- [61] Keating G, Bliwise DL, Saini P, Rye DB, Trotti LM. Hypocretin measurement: shelf age of radioimmunoassay kit, but not freezer time, influences assay variability. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017 Sep;77(5):390-393
- [62] Masataka Wadaa, Masaru Mimuraa, Yoshihiro Nodaa, Shotaro Takasua, Eric Plitmanb,e, Makoto Hondaf,g, Akiyo Natsuborif, Kamiyu Ogyua, Ryosuke Tarumia, Ariel Graff-Guerrero b,c,d, Shinichiro Nakajimaa,b,d. Neuroimaging correlates of narcolepsy with cataplexy: A systematic review. *Neuroscience Research*. 2019 ; Volume 142.16-29.
- [63] Weil AG1, Muir K2, Hukin J3, Desautels A4, Martel V5, Perreault S6. Narcolepsy and Hypothalamic Region Tumors: Presentation and Evolution. *Pediatric Neurology* 2018 Jul;84:27-31.
- [64] Schmid S1, Hodshon A1, Olin S1, Pfeiffer I1, Hecht S1. Pituitary Macrotumor Causing Narcolepsy-Cataplexy in a Dachshund. *J Vet Intern Med*. 2017 Mar;31(2):545-549
- [65] Kallweit U1,2, Bassetti CLA3, Oberholzer M1, Fronczek R4, Béguin M1, Strub M5, Lammers GJ4,6. Coexisting narcolepsy (with and without cataplexy) and multiple sclerosis : Six new cases and a literature review. *J Neurol*. 2018 Sep;265(9):2071-2078.

- [66] Mathis J. Narcolepsy and Other 'Central Disorders of Hypersomnolence'. *Praxis (Bern 1994)*. 2018;107(21):1161-1167
- [67] Dauvilliers, Y., & Barateau, L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. *CONTINUM : Lifelong Learning in Neurology*. 2017 ; 23(4), 989–1004.
- [68] Abenza-Abildua MJ, Lores-Gutierrez V, Ramirez-Prieto MT, Miralles-Martinez A, Prieto-Palacio M, Cordero-Martin G, Algarra-Lucas C, Gomez-Acena A, Jimeno-Montero C, Gutierrez-Cueto G, Macon-Liquete E, Bathal-Guede B, Garcia-De Gregorio JA, Perez-Villena A, Herreros-Fernandez ML, Arpa-Gutierrez FJ. Sleep apnoea-hypopnoea syndrome and narcolepsy. Description of a series of hospital patients. *Rev Neurol*. 2017 Oct 1;65(7):289-294
- [69] Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*. 2016 Apr 5;86(14):1336-1343.
- [70] Filardi M, Pizza F, Bruni O, Natale V, Plazzi G. Circadian Rest-Activity Rhythm in Pediatric Type 1 Narcolepsy. *Sleep*. 2016 Jun 1;39(6):1241-7.
- [71] Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med*. 2014 May;15(5):502-7.
- [72] Morse AM, Sanjeev K. Narcolepsy and Psychiatric Disorders: Comorbidities or Shared Pathophysiology? *Med Sci (Basel)*. 2018 Feb 15;6(1).

- [73] Van Gastel, A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Medicine Clinics*.2018 ;13(2), 147–159.
- [74] Baiardi S, Vandi S, Pizza F, Alvisi L, Toscani L, Zambrelli E, Tinuper P, Mayer G, Plazzi G. Narcolepsy Type 1 and Idiopathic Generalized Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Challenges in Dual Cases. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015 Nov 15;11(11):1257-62.
- [75] Lucie Barateau and Yves Dauvilliers. Recent advances in treatment for narcolepsy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2019; 12: 1756286419875622.
- [76] Barateau, L., Lopez, R., & Dauvilliers, Y. Treatment Options for Narcolepsy. *CNS Drugs*.2016 ;30(5), 369–379.
- [77] Billiard M, Broughton R. Modafinil: its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions. *Sleep Med*. 2018 Sep;49:69-72.
- [78] Calik MW. Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant. *Nature and Science of Sleep*. 2017 Apr 26;9:127-133
- [79] Fullam S1, Scott A1, Garvey JF1. Status Cataplecticus Following Abrupt Withdrawal of Clomipramine. *Ir Med J*. 2019 Sep 12;112(8):991.
- [80] Kallweit U1,2,3, Bassetti CL1. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2017 Jun;18(8):809-817.

- [81] Jin L, Shi L, Zhang Y, Chen BB, Wang XL, Liu YH. Antidepressants for the treatment of narcolepsy: A prospective study of 148 patients in northern China. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019 May;63:27-31.
- [82] Tagaya H, Murayama N, Fukase Y. [Methylphenidate]. *Nihon Rinsho*. 2015 Sep;73(9):1511-5.
- [83] Sharbaf Shoar N, Marwaha R, Molla M. Dextroamphetamine-Amphetamine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Oct 2.
- [84] Abad VC. An evaluation of sodium oxybate as a treatment option for narcolepsy. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2019 Jul;20(10):1189-1199
- [85] HARSH JOHN R., HAYDUK R., ROSENBERG R., WESNES KEITH A., K. WALSHE J., ARORAF S., NIEBLERF GWENDOLYN E., ROTH T. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Current Medical Research and Opinion*, Volume 22, Issue 4, 2006, p.761-774.
- [86] HUBLIN C., PARTINEN M., HEINONEN E. H., PUUKKA P., SALMI T. Selegiline in the treatment of narcolepsy [en ligne]. Disponible sur <http://www.neurology.org/>
- [87] LARROSA Oscar, DE LA LLAVE Yolanda, BARRIO Soledad, GRANIZO Juan Jose Garcia, BORREGUERO Diego. Stimulant and Anticataplectic Effects of Reboxetine in Patients with Narcolepsy: A Pilot Study. *Sleep*, Vol. 24, No. 3, 2001, p. 283-285.

- [88] FREIRE LUCAS R., CARRIÇO P. Reboxetine-treated narcolepsy: case report. In *European Psychiatry*, Volume 27, Supplement 1, 2012, p. 1347.
- [89] Sobol DL, Spector AR. Levothyroxine improves subjective sleepiness in a euthyroid patient with narcolepsy without cataplexy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014 Nov 15;10(11):1231-2.
- [90] Takenoshita S, Sakai N, Chiba Y, Matsumura M, Yamaguchi M, Nishino S. An overview of hypocretin based therapy in narcolepsy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018 Apr;27(4):389-406.
- [91] Lutterotti A. Is it Time for Immunotherapy Trials in Narcolepsy? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 Mar 15;13(3):363-364.
- [92] White M, Charbotel B, Fort E, Bastuji H, Franco P, Putois B, Mazza S, Peter-Derex L. Academic and professional paths of narcoleptic patients: the Narcowork study. *Sleep Med*. 2019 Aug 2;65:96-104.
- [93] Krahn LE, Hershner S, Loeding LD, Maski KP, Rifkin DI, Selim B, Watson NF. Quality measures for the care of patients with narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015 Mar 15;11(3):335.
- [94] Darren Scheer; Skai W. Schwartz; Maria Parr, Janice Zgibor; Aurora Sanchez-Anguiano; Lakshminarayan Rajaram . Prevalence and Incidence of Narcolepsy in a U.S. Health Care Claims Database, 2008-2010. *Sleep Research Society*. 2019 Jul 8;42(7). pii: zsz091.

- [95] Vignatelli L1, Antelmi E1,2, Ceretelli I3, Bellini M4, Carta C5, Cortelli P1,2, Ferini-Strambi L6, Ferri R7, Guerrini R8, Ingravallo F9, Marchiani V10, Mari F8, Pieroni G1, Pizza F1,2, Verga MC11, Verrillo E12, Taruscio D5, Plazzi G13,14. Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel. *Neurological Sciences*. 2019 Mar;40(3):447-456.
- [96] Markku Partinen, Outi Saarenpa a-Heikkila , Ismo Ilveskoski , Christer Hublin, Miika Linna , Paivi Olse ´n , Pekka Nokelainen , Reija Ale ´n , Tiina Wallden, Merimaaria Espo, Harri Rusanen, Jan Olme, Heli Sa ´tila ´ , Harri Arikka, Pekka Kaipainen, Ilkka Julkunen, Turkk Kirjavainen. Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland.2012. *PLoS ONE* .2012 ;7(3): e33723.
- [97] Ruoff, C., & Rye, D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Current Medical Research and Opinion*.2016 ; 32(10), 1611–1622.
- [98] Michele L. Okun, MA, Ling Lin, MD, PhD, Zerrin Pelin, MD, Sungchul Hong, MD, Emmanuel Mignot, MD, PhD. Clinical Aspects of Narcolepsy-Cataplexy Across Ethnic Groups.*Sleep*, Volume 25, Issue 1, January 2002, Pages 27–35
- [99] Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, et al. Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 2010;33:1428–1430.

- [100] Aran A, Einen M, Lin L, Plazzi G, Nishino S, et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep*. 2010;33:1457–1464
- [101] Nevsimalova S, Jara C, Prihodova I, Kemlink D, Sonka K, et al. Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:320–325.
- [102] Han F, Chen E, Wei H, Dong X, He Q, et al. Childhood narcolepsy in North China. *Sleep*. 2001;24:321–324.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 75

سنة : 2020

الخدار: دراسة لسلسلة لـ 20 مريضا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة أميمة بنعلي

المزادة في 11 يناير 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الخدار؛ الجمدة؛ نقص الابوكريبتين؛ النعاس المفرط خلال النهار؛
فرط الدوام

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد علي بنعمر

أستاذ في طب الأعصاب

مشرف

السيد أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

عضو

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيد عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

عضو

السيدة أمال الصات

أستاذة مساعدة في علم وظائف الأعضاء العصبي