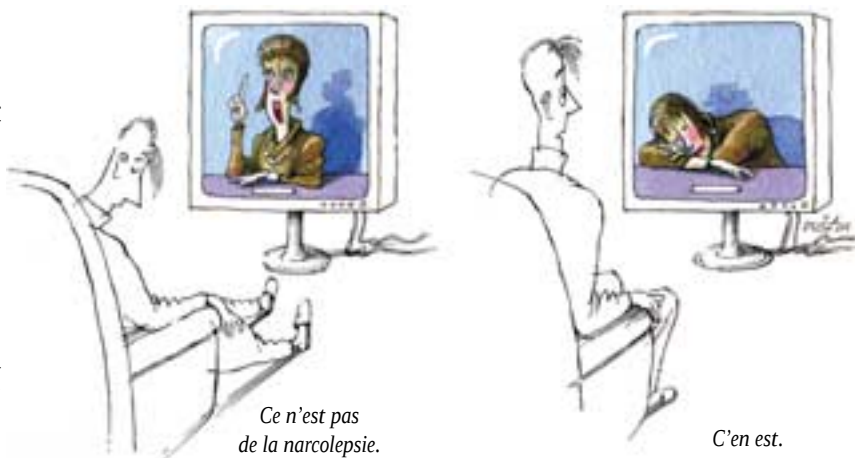




2. CERTAINES PERSONNES narcoleptiques sont affligées d'une somnolence irrésistible.

W. Dement et M. Mitler croisaient deux chiens narcoleptiques, ils obtenaient des descendants qui étaient tous narcoleptiques. Ces animaux entraient en cataplexie au cours de jeux violents ou quand on leur présentait des aliments appétissants (voir la figure 1).

Afin de trouver l'origine des symptômes étranges de la narcolepsie, nous avons analysé l'activité électrique du cerveau de ces chiens : à l'aide d'électrodes minuscules, nous avons enregistré les impulsions électriques des cellules nerveuses, ou neurones, du tronc cérébral, puisque ces cellules communiquent avec les cellules des autres aires cérébrales et de la moelle épinière. Pourquoi étudier le tronc cérébral ? Parce que, dans les années 1940, à l'Université Northwestern, Horace Magoun avait observé que la stimulation électrique du bulbe médian (une partie du tronc cérébral) abolissait la tonicité musculaire. Comme une épidémie de poliomyélite frappait alors les pays industrialisés, Magoun imputa au bulbe médian certaines des modifications de tonicité musculaire de la poliomyélite aiguë, mais il ne comprit pas la relation entre son observation et le sommeil, car son étude fut effectuée avant 1953, c'est-à-dire avant la découverte du sommeil paradoxal et de la paralysie musculaire associée.

Aujourd'hui, des études réalisées sur des animaux indiquent que le système de commande de la tonicité musculaire, dans le bulbe médian, sert principalement à supprimer l'activité musculaire au cours du sommeil paradoxal ; toutefois, ce système règle également la tonicité musculaire pendant la marche, à l'état d'éveil. Cette région cérébrale est inactive lorsque les animaux sont en mouvement ; elle

est modérément active lorsqu'ils sont assis ou couchés ; son activité augmente pendant le sommeil lent et est maximale au cours du sommeil paradoxal. Celui qui veut relâcher les muscles, quand il est éveillé, doit activer cette zone cérébrale.

Nous fondant sur les résultats de Magoun, nous avons cherché si les attaques de cataplexie subies par les narcoleptiques étaient dues une activité insolite du bulbe médian. En 1991, nous avons confirmé notre hypothèse : lorsque des chiens narcoleptiques ont une attaque de cataplexie, des neurones de cette région sont actifs. De plus, chez des animaux normaux, des cellules situées dans cette zone cérébrale ne sont actives que lorsque les animaux sont dans une phase de sommeil paradoxal. Or d'autres études avaient montré que le sommeil paradoxal est la seule période au cours de laquelle des individus normaux perdent totalement leur tonicité musculaire ; ce frein à toute activité pendant le sommeil paradoxal nous empêche de traduire physiquement nos rêves par des actes.

Puis ma collègue Elizabeth Schenkel montra que des animaux normaux dont le bulbe médian est endommagé tournent en rond pendant leur sommeil paradoxal, au lieu d'être complètement détendus. Simultanément Michel Jouvet, à Lyon, et Adrian Morrison, à l'Université de Pennsylvanie, montrèrent que des lésions du tronc cérébral et de la moelle épinière modifient le comportement des animaux : pendant leur sommeil paradoxal, ceux-ci redressent la tête, marchent et semblent attaquer des adversaires imaginaires. Pour une raison inconnue, les personnes atteintes de narcolepsie ont dans le cerveau un groupe

de neurones qui sont actifs au cours de la veille, alors qu'ils ne devraient l'être que pendant le sommeil paradoxal, où ils suppriment alors la tonicité musculaire (voir l'encadré de la page 57).

Mon collègue Frank Wu a ensuite découvert qu'un deuxième groupe de cellules nerveuses, dans une aire du tronc cérébral nommée *locus coeruleus*, joue également un rôle dans le sommeil paradoxal et la narcolepsie. Ces cellules libèrent de la noradrénaline, un neuromédiateur analogue à l'adrénaline. Quand la noradrénaline est sécrétée et passe dans la circulation sanguine, elle participe à la réaction de l'organisme aux situations de danger. Chez les animaux normaux, les neurones producteurs d'adrénaline du *locus coeruleus* sont actifs pendant la veille, mais inactifs quand les animaux sont en phase de sommeil paradoxal. Les expériences que nous avons réalisées sur des chiens narcoleptiques indiquent que les neurones du *locus coeruleus* sont totalement inactifs avant et pendant la cataplexie, exactement comme pendant le sommeil paradoxal.

L'inactivité des cellules productrices de noradrénaline prive les neurones moteurs d'une source d'excitation au moment même où les formations neuronales du bulbe médian, responsables de leur inhibition, deviennent actives. La forte diminution de l'activation, associée à l'augmentation de l'inhibition, réduit considérablement l'activité et l'excitabilité des neurones moteurs : les muscles que ces neurones commandent se relâchent. Au cours du sommeil paradoxal, la diminution d'excitabilité des neurones moteurs les empêche de réagir aux signaux moteurs qui accompagnent les rêves. Dans la cataplexie, une réduction d'excitabilité analogue empêche les neurones moteurs de réagir aux tentatives de mouvements de la personne en crise.

Pourquoi cette activation réduite et cette inhibition accrue se manifestent-elles pendant la veille, chez des personnes narcoleptiques ? Pourquoi ne surviennent-elles pas seulement pendant les périodes de sommeil paradoxal, comme chez les personnes saines ? On l'ignore encore, mais deux études génétiques ont récemment éclairé le problème. À l'Université de Stanford, Emmanuel Mignot et ses collègues ont identifié le gène responsable de la narcolepsie chez les chiens : c'est celui qui code le récepteur d'un neuromédiateur nommé orexine.

Présents à la surface des neurones, les récepteurs des neuromédiateurs sont des molécules analogues à des serrures. Quand un neuromédiateur clé se fixe sur un récepteur-serrure, des réactions chimiques se déclenchent dans la cellule qui porte le récepteur, et la cellule réagit, par exemple, en émettant des neuromédiateurs vers d'autres cellules. Les gènes mutés identifiés par E. Mignot et ses collègues produisent des récepteurs de l'orexine qui sont dépourvus d'une partie essentielle, si bien qu'ils

réagissent anormalement aux messages qu'ils reçoivent. Ce travail a été confirmé par Masashi Yanagisawa, du Centre médical de Dallas, qui a obtenu des souris dont les neurones n'émettent pas d'orexine ; de telles souris manifestent aussi des symptômes évocateurs de cataplexie, notamment ceux liés au sommeil paradoxal, dès le début de leur sommeil.

L'orexine est synthétisée dans une région profonde du cerveau, l'hypothalamus, qui règle la masse corporelle,

l'équilibre aqueux, les fonctions hypothalamiques, la température corporelle et plusieurs autres mécanismes physiologiques. Les neurones de l'hypothalamus qui produisent l'orexine se connectent à d'autres neurones cérébraux qui déclenchent le réveil, tels que les neurones du cerveau antérieur et du tronc cérébral, qui libèrent de l'acétylcholine, et à d'autres neurones qui libèrent de l'histamine et de la sérotonine. Ils sont également reliés aux neurones du tronc cérébral qui jouent un

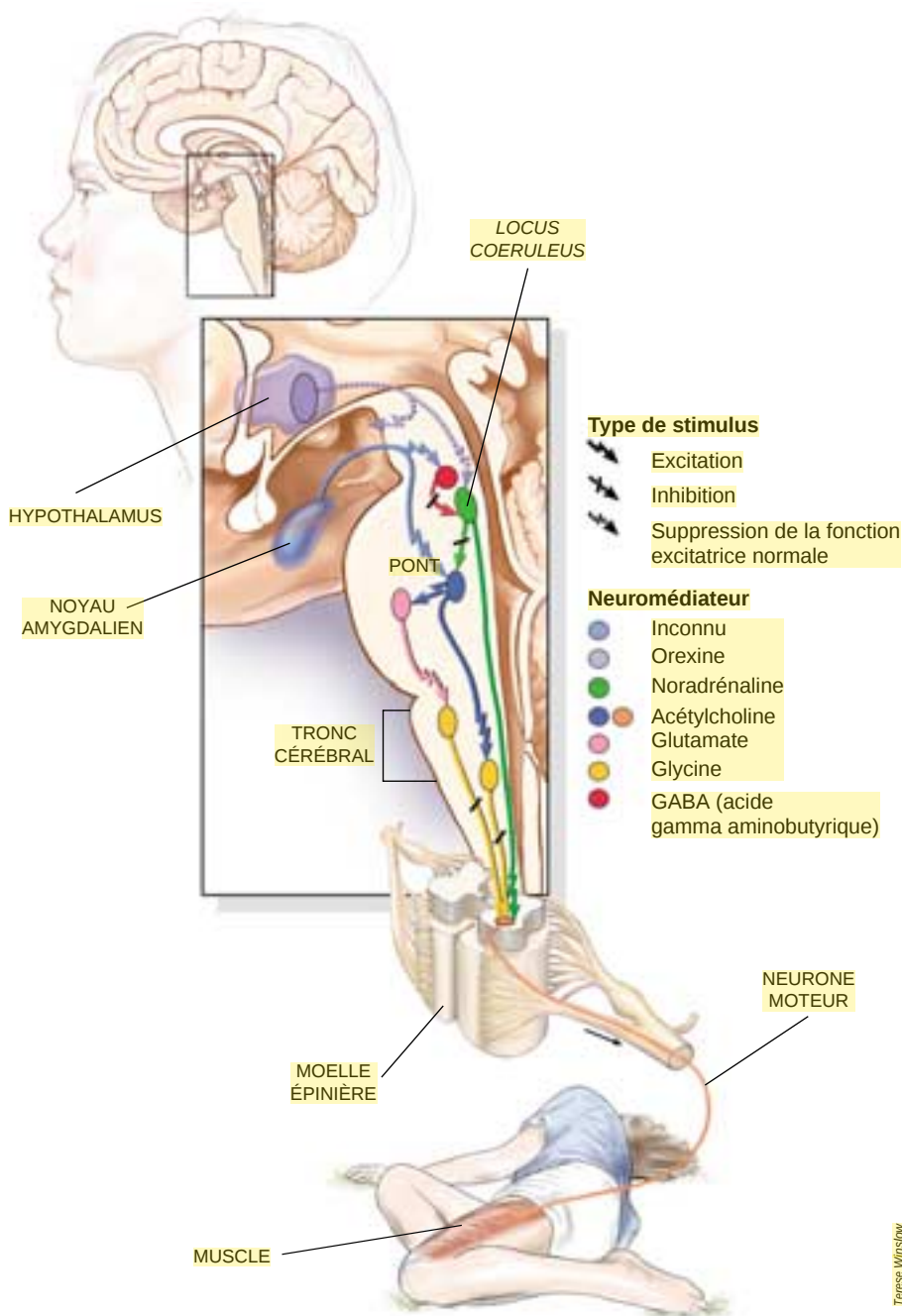
Les circuits neuronaux de la narcolepsie

Les circuits du cerveau et de la moelle épinière qui inhibent normalement le mouvement pendant le sommeil se déclenchent intempestivement au cours des attaques de cataplexie de la narcolepsie. Cette figure illustre un modèle simplifié de la succession probable des événements.

La dégénérescence de cellules, dans le cerveau antérieur, élimine des signaux inhibiteurs qui sont importants pour le maintien de l'activité des cellules du noyau amygdalien (une structure qui participe au contrôle des émotions). La disparition de ces signaux inhibiteurs augmente l'activité des connexions entre le noyau amygdalien et le pont (en bleu), ce qui actionne un «frein» cellulaire (en rouge), lequel inactive le locus coeruleus (en vert). De ce fait, les neurones qui commandent les muscles (en orange) ne sont plus activés.

La lésion du noyau amygdalien active également, de manière indirecte, deux circuits (en rose et violet) qui agissent sur des neurones du tronc cérébral (en jaune), lesquels commandent les neurones moteurs. Au total, l'excitation réduite et l'inhibition accrue provoquent une perte de tonicité musculaire.

L'étude de chiens narcoleptiques montre que des mutations des gènes qui codent les récepteurs d'un neuromédiateur, l'orexine, sont responsables de la cataplexie et des autres symptômes de la narcolepsie en supprimant les impulsions excitatrices (en violet) des cellules qui maintiennent la tonicité et l'éveil des muscles.



Terese Winslow

rôle important dans la commande de la tonicité musculaire.

Les mutations qui perturbent le système de l'orexine pourraient être responsables de certains cas de narcolepsie humaine, mais certainement pas de tous, car la plupart des personnes atteintes de la maladie n'ont aucun parent narcoleptique, et la maladie ne se manifeste souvent qu'à l'âge adulte. De surcroît, lorsqu'une personne qui a un vrai jumeau est atteinte, ce dernier n'est atteint que dans 25 pour cent des cas. Manifestement la narcolepsie humaine est acquise, et les facteurs de l'environnement qui perturbent le système de l'orexine, semblent reproduire les symptômes qui sont causés par les mutations, ou détériorer des systèmes de neurones qui sont étroitement associés au système de l'orexine.

Une maladie auto-immune ?

Quelques équipes supposent que des facteurs environnementaux inconnus stimulent une réaction auto-immune, qui finit par détériorer des neurones,

dans les circuits cérébraux qui commandent le réveil et la tonicité musculaire. En 1984, par exemple, Yutaka Honda et ses collègues de l'Hôpital Siewa de Tokyo trouvèrent que les cellules de 135 narcoleptiques japonais comportaient une même molécule que le système immunitaire utilise pour distinguer le soi du non-soi (cette molécule est un «antigène leucocytaire humain», ou molécule HLA). Comme cette molécule particulière se retrouve chez près de 35 pour cent de Japonais non narcoleptiques, le type HLA ne détermine pas complètement la narcolepsie, mais il la favorise.

Les molécules HLA sont des structures en forme de fourche dont se servent les cellules de l'organisme pour présenter au système immunitaire des morceaux des protéines qu'elles contiennent. Généralement, les cellules immunitaires attaquent les substances étrangères (telles les bactéries qui infectent l'organisme), ainsi que les cellules infectées par des virus, qui fabriquent des protéines virales au lieu des protéines cellulaires normales.

Les médecins utilisent les types HLA pour classer les individus, car un tissu greffé n'est toléré que si le donneur est du même type HLA que le receveur. Certaines maladies auto-immunes atteignent plutôt des personnes des types HLA particuliers, vraisemblablement parce que les molécules HLA, liées à des antigènes, ressemblent à des molécules qui provoquent une réaction du système immunitaire, qui détériore alors les cellules normales.

Les médecins cherchent aujourd'hui si les systèmes immunitaires des narcoleptiques détruisent par erreur les récepteurs cérébraux de l'orexine. Comme l'organisme produit sans cesse de tels récepteurs, la réaction auto-immune devrait se poursuivre pendant toute la durée de la maladie. Toutefois on n'a pas détecté ce type de réaction chez les personnes atteintes de narcolepsie.

D'autres réactions auto-immunes pourraient avoir lieu. Par exemple, une réaction auto-immune limitée pourrait avoir lieu si elle détruisait les neurones qui portent les récepteurs de l'orexine ou, du moins, les parties qui portent ces récepteurs. La maladie pourrait également survenir si la réaction endommageait les circuits neuronaux qui règlent le sommeil, plutôt que les cellules du système de l'orexine : l'atteinte auto-immune des neurones ou des récepteurs, au niveau du *locus coeruleus* ou dans d'autres zones cérébrales associées au sommeil, produirait le syndrome, malgré un fonctionnement normal des neurones sécréteurs d'orexine et de leurs récepteurs.

Seule l'étude du cerveau de personnes atteintes révélera si la narcolepsie est d'origine auto-immune. Depuis l'identification de la maladie par le médecin français Jean-Baptiste Édouard Gélinau, en 1880, des médecins ont vainement examiné les cerveaux de patients en y recherchant des dégâts neurologiques qui expliqueraient les symptômes. Dans les années 1980 et 1990, les médecins de Stanford ont observé que les cerveaux de chiens narcoleptiques comportaient un nombre anormalement élevé de récepteurs de trois neuromédiateurs (l'acétylcholine, la dopamine et la noradrénaline), et des concentrations supérieures en certains de ces neuromédiateurs. Puis, au début des années 1990, à l'Université du Michigan, Michael Aldrich détecta des changements analogues dans les cerveaux de

Le traitement de la narcolepsie

Le traitement actuel de la narcolepsie fait appel à plusieurs classes de médicaments et à des traitements comportementaux.

Contre la somnolence et les accès de sommeil, le traitement de première intention est le modafinil, éveillant central pur non amphétaminique. En cas d'échec, malgré un ajustement soigneux de la posologie, on peut utiliser des dérivés amphétaminiques (méthylphénidate, mazindol) ou d'autres traitements (déprényl, pémo-line) ; et, en cas de nouvel échec, les médecins administrent des amphétamines (dexamphétamine).

Contre la cataplexie, les antidépresseurs tricycliques (clomipramine ou désipramine) sont efficaces, mais parfois mal tolérés. On utilise également des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, ou des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Seules les amphétamines et leurs dérivés, le mazindol, et, à un moindre degré la sélégiline, peuvent agir à la fois contre la somnolence et contre la cataplexie.

Le mauvais sommeil est traité à l'aide d'hypnotiques classiques, benzodiazépines ou non. Le Gamma-OH est aujourd'hui déconseillé, compte tenu des abus possibles.

À côté de ces méthodes médicamenteuses, les médecins cherchent à programmer des sommes répartis dans la journée, et de durée limitée (moins de 20 minutes), aux heures de somnolence maximale reconnues par les malades (le plus souvent, après le déjeuner et en fin d'après-midi). Ils demandent également aux malades d'organiser leur journée de travail en fonction des variations de somnolence.

En cas d'état de «mal cataplectique» (attaques répétées subintrantes : quand l'une commence avant que la précédente soit terminée), le médecin doit interrompre tous les traitements en cours, hospitaliser le malade, réintroduire lentement les tricycliques et tester l'action des amphétamines.

Michel BILLIARD

Service de neurologie B, Centre hospitalier universitaire de Montpellier