

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 régulent 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