

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.

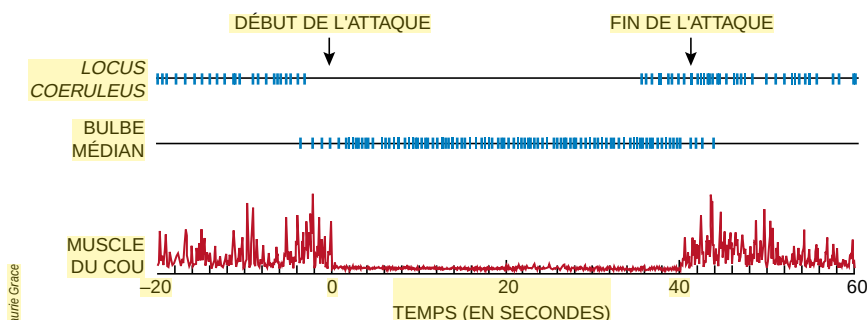
Le mauvais sommeil est traité à l'aide d'hypnotiques classiques, benzodiazépines ou non. Le Gamma-OH est aujourd'hui déconseillé, compte tenu des abus possibles.

À côté de ces méthodes médicalementes, les médecins cherchent à programmer des sommes réparties 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



3. DES ENREGISTREMENTS ÉLECTRIQUES du cerveau et des muscles du cou d'un chien narcoleptique montrent que des cellules du *locus coeruleus* sont inactives pendant la paralysie musculaire d'une attaque de cataplexie, tandis que les cellules du bulbe médian sont actives.

Cette activité anormale semble provenir de la dégénérescence de cellules du noyau amygdalien : une coupe réalisée sur un chien (à droite) montre des discontinuités des axones, ces prolongements des neurones qui vont au contact d'autres neurones.

personnes narcoleptiques. Toutefois de telles modifications des concentrations en neuromédiateurs et en récepteurs peuvent résulter de changements physiologiques, telles des perturbations du sommeil : on ignore s'ils sont la cause ou le résultat de la maladie.

Pourquoi n'a-t-on pas trouvé les signes d'une détérioration cérébrale chez les narcoleptiques ? A-t-on fait la recherche à un stade inapproprié de la maladie ? La narcolepsie est une maladie chronique qui progresse peu en général. Après l'apparition des symptômes, l'état des malades ne change plus, de sorte que certains supposent que la lésion se produit assez rapidement, lorsque les premiers signes apparaissent. Les traces laissées par les processus dégénératifs qui se sont produits vers l'âge de 20 ans devraient être effacées par les cellules de maintien du cerveau bien avant la mort de la plupart des malades, et tout indice restant serait masqué par la dégénérescence normale liée au vieillissement. Une perte de neurones serait alors indécidable, à moins que les cellules mortes ne soient concentrées dans une zone particulière, comme dans la maladie de Parkinson, ou qu'un nombre très important de neurones ne meurent, comme dans la maladie d'Alzheimer.

À la recherche des séquelles d'une lésion initiale, nous avons examiné les cerveaux de chiens narcoleptiques peu après l'apparition des symptômes. Grâce à un colorant qui détecte les neurones lésés, nous avons démontré que, chez les chiens âgés de un à deux mois, des neurones situés dans certaines zones cérébrales dégénèrent avant que les symptômes apparaissent ; la dégénérescence devient imperceptible dès que les chiens sont âgés de plus de six mois.

Chez les chiens, la dégénérescence était plus prononcée dans le noyau amygdalien, une structure cérébrale qui intervient dans l'émotion et l'endormissement, et dans des régions adjacentes à la partie inférieure du cerveau antérieur. Bien que le tronc cérébral serve de relais pour certains symptômes de la narcolepsie, il ne présentait aucun signe de dégénérescence. Nous supposons que la détérioration du noyau amygdalien et des zones adjacentes au cerveau antérieur provoque les symptômes moteurs de la narcolepsie en activant de manière intempestive des circuits cerveau-tronc cérébral intacts, tout comme le conducteur d'une voiture qui fonctionne correctement peut en perdre le contrôle s'il appuie sur l'accélérateur au mauvais moment.

Nos résultats répondent à une question, mais en posent bien d'autres. Quelle est l'origine des lésions que nous avons observées dans le noyau amygdalien et des autres régions du cerveau antérieur des chiots narcoleptiques ? Est-ce le résultat d'une réaction auto-immune, comme semblent l'indiquer les études réalisées sur l'homme ? L'anomalie observée sur le récepteur de l'orexine déclenche-t-elle la lésion ? Peut-on prévenir ces lésions, ou sont-elles réversibles ?

Jusqu'à ce que la médecine trouve des réponses, elle ne peut proposer aux malades que des médicaments qui jugulent les symptômes. Des stimulants comme la Ritaline ou le Cylert contrecarrent en partie la somnolence ; des amphétamines stimulent les récepteurs de la dopamine, afin d'augmenter l'éveil. Un autre produit au mécanisme d'action encore mal connu, le Modiodal, semble stimuler les neurones sécréteurs d'orexine, ainsi que d'autres populations neuronales de

l'hypothalamus qui activent à leur tour les systèmes cérébraux d'éveil. Toutefois tous ces médicaments ne sont efficaces que pendant de courtes périodes et ils ont parfois des effets secondaires désagréables, tels qu'agitation, sécheresse de la bouche et anxiété.

Pour prévenir les attaques de cataplexie de la narcolepsie, les médecins peuvent prescrire des produits qui augmentent l'action de la noradrénaline dans le cerveau. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, par exemple, bloquent l'enzyme qui dégrade la noradrénaline une fois qu'elle a été libérée par les neurones ; des composés comme le Prozac sont dégradés en composés qui activent les récepteurs de la noradrénaline. Le gamma hydroxybutyrate (GHB), au mode d'action encore mal connu, semble également efficace. Le traitement de la narcolepsie, fondé sur les explorations récentes de la maladie, s'améliore.

Jerome SIEGEL est professeur de psychiatrie à l'Université de Los Angeles.

Encyclopedia of Sleep and Dreaming, sous la direction de Mary A. Carskadon, Macmillan, 1993.

Alan RECHTSCHAFFEN et Jerome M. SIEGEL, *Sleep and Dreaming*, in *Principles of Neural Science*, 4^e édition, sous la direction d'Eric R. Kandel, James H. Schwartz et Thomas M. Jessel, McGraw-Hill, 1999.

Jerome SIEGEL, *Brainstem Mechanisms Generating rem Sleep*, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3^e édition, sous la direction de Meir H. Kryger, Thomas Roth et William C. Dement, W.B. Saunders, 2000.

D'autres articles peuvent être consultés : www.bol.ucla.edu/~jsiegel sur le réseau Internet.