

La Recherche

La Recherche

www.larecherche.fr

HORS-SÉRIE



5 conseils
pour
mieux dormir

LE SOMMEIL ET LE RÊVE

Comment le cerveau se régénère

M 04219 - 25H - F: 6,90 € - RD



D 8,60 € - BEL 7,90 € - ESP 7,60 € - GR 7,60 € - ITA 7,60 € - LUX 7,60 € - PORT CONT 7,60 € - CH 13,80 € - TUN 7,40 TND - MAR 69 DH - CAN 10,99 \$ CAN - DOM 7,60 € - TOM SURFACE 1000 XPF - TOM AVION 1720 XPF

LA NARCOLEPSIE, UN TROUBLE ASSOMMANT

L'origine de cette maladie, qui provoque une somnolence récurrente et de brusques endormissements, a longtemps questionné les chercheurs. Entre gènes de prédisposition, anomalies du système immunitaire et infections, les pistes s'accumulent.

Olivier Andlauer, psychiatre, et **Emmanuel Mignot**, professeur de psychiatrie



Il y a foule à la ménagerie du Jardin des plantes, en cet après-midi du printemps 1878 à Paris. Un homme d'une quarantaine d'années assiste au spectacle de la maison des singes. Un gag l'amuse particulièrement. À cet instant, il ressent une lourdeur dans les membres, ses pensées se troublent et ses forces le quittent. Il tombe de sa hauteur. Bien qu'incapable de bouger ou de parler, il entend les passants lui proposer de l'aide. Il se relèvera seul au bout de quelques minutes. La scène est relatée, deux ans plus tard, par

le médecin Jean-Baptiste-Édouard Gélineau, que l'homme a consulté. Qu'arrive-t-il à son patient lorsqu'il s'effondre brusquement au milieu d'un éclat de rire? Le neurologue ne le sait pas. C'est lui qui désigne pour la première fois sous le nom de « narcolepsie » cette maladie inconnue. Celle-ci se caractérise à la fois par des pertes brutales du tonus musculaire lors d'une émotion et par un état de somnolence récurrent pendant la journée. Cent quarante ans plus tard, le mécanisme biologique de ce trouble de l'éveil, qui touche ●●●

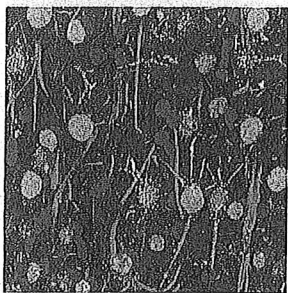
▲ *S'endormir en une fraction de seconde: telle est une des manifestations de la narcolepsie, maladie qui a un fort impact socio-économique sur les personnes qui en souffrent.*

REPÈRES

■ La narcolepsie est une maladie qui a été identifiée en 1880. Elle a pour symptômes une somnolence diurne et de brusques pertes de tonus musculaire.

■ Cette maladie serait liée à la destruction des neurones délivrant la protéine hypocretine, qui joue un rôle dans le maintien en éveil et la gestion des émotions.

■ Différents chercheurs ont prouvé, ces dernières années, que la narcolepsie pouvait être due à une association entre gènes de prédisposition, anomalies du système immunitaire, infections et maladie neurologique.



▲ Cette vue en coupe du tissu cérébral (par microscopie confocale) montre la présence du récepteur de l'hypocrétine (en vert), protéine régulatrice de l'éveil, déficiente chez les narcoleptiques.

... moins d'une personne sur 2 000, a été en grande partie décrit. Ces dernières années, nous avons particulièrement progressé sur la compréhension de l'origine de la maladie. Notamment, avec d'autres équipes, nous avons identifié plusieurs gènes de prédisposition, associés au système immunitaire. Chez les personnes porteuses de ces anomalies, une infection hivernale d'apparence banale pourrait conduire le système immunitaire à détruire certains neurones, provoquant ainsi la narcolepsie.

L'idée d'une susceptibilité héréditaire à la maladie n'est pas nouvelle: elle a été suggérée dès 1877, avant que la narcolepsie ne soit formellement décrite et nommée. Cette année-là, le psychiatre allemand Karl Friedrich Otto Westphal indique avoir observé des symptômes de somnolence et de faiblesse musculaire inopinées chez l'un de ses patients. Le médecin précise que la mère de son malade présente les mêmes symptômes.

Quarante ans plus tard, le neurologue autrichien Constantin von Economo découvre un autre trouble qui ressemble à la narcolepsie. En pleine épidémie de grippe espagnole, il observe chez certains de ses patients des symptômes neuropsychiatriques variés, qu'il rassemble sous le nom d'« encéphalite léthargique » (1). Une partie des malades souffrent d'une somnolence extrême, analogue à celle des narcoleptiques.

Après une série d'autopsies, le médecin autrichien associe ces symptômes à des lésions de l'hypothalamus postérieur. L'encéphalite léthargique a beau se distinguer de la narcolepsie, leurs symptômes similaires pourraient, selon lui, s'expliquer par un mécanisme commun: la destruction de certaines régions du cerveau.

On dispose donc d'une piste sur l'origine de la narcolepsie, mais on ne comprend toujours pas ce qui se passe lors des crises. La réponse à cette interrogation attendra encore plus de quarante ans. D'abord, à Lyon, dans les années 1960, Michel Jouvet prouve qu'au cours du « sommeil paradoxal », une phase du sommeil identifiée depuis 1953, tous les muscles se relâchent complètement (lire p. 14 et 15). Quelques années plus tard, le psychiatre américain William C. Dement démontre que les crises des patients narcoleptiques correspondent à des intrusions du sommeil paradoxal en pleine journée: ils s'endorment debout, littéralement.

Cette découverte n'explique toutefois pas pourquoi certains individus jusqu'alors bien portants

deviennent sujets à ces crises. Dans les années 1970, une équipe de l'université Stanford aux États-Unis, où William C. Dement a créé la première clinique médicale dédiée au sommeil, espère répondre à cette question. Les neurologues californiens disposent d'une carte maîtresse: alertés par des vétérinaires, ils ont découvert l'existence de chiens narcoleptiques. Après une traque dans une cinquantaine de villes, ils en ont rassemblé et élevé plusieurs. Ayant constaté une transmission héréditaire de la maladie chez ces animaux, ils s'orientent vers la génétique.

Ils doivent alors créer une carte du génome avant d'isoler le ou les gènes en cause. Mission accomplie en 1999, avec l'identification d'un polymorphisme (*) sur un gène codant le récepteur d'une protéine découverte l'année précédente: l'hypocrétine (2). L'hypocrétine n'est produite que par certains neurones, situés dans l'hypothalamus postérieur. Elle active d'autres neurones, qui portent le récepteur associé, situés dans des zones du cerveau connues pour leur rôle dans le maintien en éveil et la gestion des émotions. Chez les chiens narcoleptiques, les récepteurs mutés sont déficients: ils empêchent ces neurones de répondre au signal de l'hypocrétine, qui commande de rester éveillé.

DES LÉSIONS CÉRÉBRALES EN CAUSE

Les neurologues recherchent alors ce polymorphisme chez des hommes atteints de narcolepsie, en vain: les récepteurs à hypocretine sont normaux. En revanche, la protéine fait défaut. Chez la quasi-totalité des malades, les prélèvements biologiques révèlent des taux d'hypocrétine très faibles, voire indétectables. L'absence de la protéine chez l'homme provoque le même résultat que le dysfonctionnement des récepteurs sur lesquels elle devrait se fixer chez le chien: la fonction de maintien en éveil est déficiente.

Mais pourquoi les patients narcoleptiques manquent-ils d'hypocrétine? La réponse à cette question était en germe dans les observations de Constantin von Economo. Celui-ci avait en effet remarqué, chez ses patients « léthargiques », des lésions dans l'hypothalamus postérieur, zone où sont situés les neurones producteurs d'hypocrétine. De là à supposer que la narcolepsie humaine est due à une destruction de ces neurones... Cette intuition a effectivement été

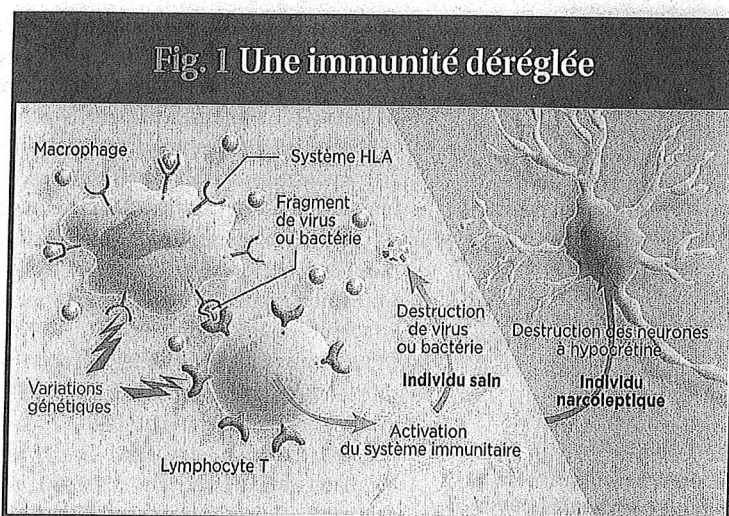
confirmée en 2000 par l'équipe de Stanford, grâce à l'autopsie de patients narcoleptiques. L'intérêt des travaux du neurologue viennois ne s'arrête pas là. Il avait en effet décrit l'encéphalite léthargique pendant l'épidémie de grippe espagnole. Est-il possible que des infections aient aussi un rôle dans l'apparition de la narcolepsie, en déclenchant la destruction des neurones à hypocretine ?

Cette question est d'autant plus justifiée que, dès 1984, une équipe japonaise a mis en évidence chez certains narcoleptiques un polymorphisme du gène codant une structure impliquée dans la mobilisation des défenses immunitaires, le système HLA (complexe majeur d'histocompatibilité) (3). Connu depuis 1958, ce complexe protéique situé à la surface des cellules de l'organisme joue le rôle de « présentoir » des corps étrangers à l'organisme. Lorsqu'un corps étranger, par exemple un virus, est détruit par une cellule, le produit de cette dégradation est présenté sur le système HLA à des globules blancs, les lymphocytes T. Ceux-ci déclenchent alors une réaction en chaîne qui aboutit à la détection et à la destruction des autres virus identiques, ce qui stoppe l'infection (Fig. 1).

La découverte de cette anomalie du système HLA chez des narcoleptiques mettait sur la piste d'une pathologie « auto-immune », c'est-à-dire liée à une activation inadéquate du système immunitaire qui conduit celui-ci à s'attaquer à des cellules saines de l'organisme lui-même. Depuis 2009, notre équipe a fait deux découvertes qui corroborent cette hypothèse. D'abord, nous avons trouvé que certains narcoleptiques portent un polymorphisme génétique qui modifie l'interaction entre les lymphocytes T et les corps étrangers présentés par le système HLA (4). Ensuite, en 2011, nous avons identifié, avec une équipe internationale, un autre gène de susceptibilité, qui diminuerait la durée de vie des lymphocytes T. La déficience de ces cellules chargées de réguler les défenses immunitaires pourrait prédisposer à un dérèglement du système.

Parallèlement, en 2010, l'équipe de Mehdi Tafti, à l'université de Lausanne, en Suisse, a constaté chez certains patients narcoleptiques une augmentation de la concentration en anticorps dirigés contre une protéine produite dans les neurones à hypocretine. Leur système immunitaire s'attaquerait donc bien à ces neurones.

Ces observations ne suffisent pas à établir la



chaîne de réactions aboutissant au déclenchement de la narcolepsie. Ils constituent en revanche un faisceau d'indices suggérant qu'un dérèglement du système immunitaire est bien en cause. Reste que les gènes de susceptibilité, fréquents chez les narcoleptiques, existent également chez des individus bien portants. Le processus auto-immunitaire ne se met donc vraisemblablement en route que sous l'effet d'un facteur déclenchant : sans doute une maladie infectieuse. C'est ce que suggère le déclenchement de l'encéphalite pendant la grippe espagnole. De plus, on retrouve fréquemment des traces suggérant une récente infection angineuse à streptocoque chez des personnes dont la narcolepsie vient de se déclarer.

Cette association entre gènes de prédisposition, anomalies du système immunitaire, infections et maladie neurologique s'inscrit, en outre, dans un cadre plus large que celui de la narcolepsie. D'autres pathologies, telles la schizophrénie et la maladie de Parkinson, ont en effet, elles aussi, été récemment associées à des polymorphismes du gène codant l'architecture du système HLA. Existe-t-il des mécanismes communs pour le déclenchement de certains cas de ces maladies aux manifestations si différentes ? L'étude de ces unes permettrait de mieux comprendre les autres et, à terme peut-être, de mieux les soigner. ■

- (1) C. von Economo, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 30, 581, 1917.
- (2) L. Lin et al., *Cell*, 98, 365, 1999.
- (3) T. Juji et al., *Tissue Antigens*, 24, 316, 1984.
- (4) J. Hallmayer et al., *Nat. Genet.*, 41, 708, 2009.

▲ Les fragments d'un virus ou d'une bactérie sont présentés aux lymphocytes T par le système HLA, porté par les macrophages. La réponse immunitaire est alors activée contre l'intrus. Mais des polymorphismes génétiques associés aux structures de présentation (en rouge) pourraient déclencher la destruction des neurones producteurs d'hypocretine, protéine qui maintient l'éveil.

(*) Le polymorphisme génétique correspond aux variations de la séquence nucléotidique de l'ADN d'un gène dans une population.

Pour en savoir plus

- www.institut-sommeil-vigilance.org
- med.stanford.edu/narcolepsy