



HAL
open science

Les gardiens de nos rêves identifiés

Patrice Fort, Sara Valencia Garcia

► **To cite this version:**

Patrice Fort, Sara Valencia Garcia. Les gardiens de nos rêves identifiés. Médecine/Sciences, 2017, 33 (10), pp.828-831. 10.1051/medsci/20173310006 . hal-02336887

HAL Id: hal-02336887

<https://hal.science/hal-02336887v1>

Submitted on 5 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

RÉFÉRENCES

1. Eckert C, Barbut F. Infections associées à *Clostridium difficile*. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 153-8.
2. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; 18 (suppl 6) : 5-12.
3. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14 : 1208-19.
4. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 825-34.
5. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 13 : 206-16.
6. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature* 2015 ; 517 : 205-8.
7. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009 ; 7 : 526-36.
8. Chen X, Katchar K, Goldsmith JD, et al. A mouse model of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 1984-92.
9. Reeves AE, Koenigsnecht MJ, Bergin IL, Young VB. Suppression of *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tracts of germfree mice inoculated with a murine isolate from the family Lachnospiraceae. *Infect Immun* 2012 ; 80 : 3786-94.
10. Etienne-Mesmin L, Chassaing B, Adekunle O, et al. Toxin-positive *Clostridium difficile* latently infect mouse colonies and protect against highly-pathogenic *C. difficile*. *Gut* 2017 ; pii : gutjnl-2016-313510.
11. Etienne-Mesmin L, Chassaing B, Adekunle O, et al. Genome sequence of a toxin-positive *Clostridium difficile* strain isolated from murine feces. *Genome Announc* 2017 ; 5 : pii : e00088-17.
12. Nagaro KJ, Phillips ST, Cheknis AK, et al. Nontoxigenic *Clostridium difficile* protects hamsters against challenge with historic and epidemic strains of toxigenic BI/NAP1/027 *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 313 : 1719-27.
13. Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 313 : 1719-27.

NOUVELLE

Les gardiens de nos rêves identifiés

Une cible neuronale de la maladie de Parkinson ?

Patrice Fort^{1,2}, Sara Valencia Garcia¹⁻³

¹SLEEP Team, Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL), CNRS UMR 5292, Inserm U1028, 7, rue Guillaume Paradin, F-69008 Lyon, France.

²SLEEP Team, université Claude Bernard Lyon 1, 7, rue Guillaume Paradin, 69372, Lyon, France.

³Friedrich Miescher institute for biomedical research, Maulbeerstrasse 66 (R-1066.4.28), 4058, Bâle, Suisse. patrice.fort@univ-lyon1.fr

> Dormir est une activité biologique commune au règne animal. Avec l'apparition des mammifères, est survenue une évolution majeure prenant la forme d'un second état de sommeil dit paradoxal (SP ou *rapid eye movement [REM]*, *sleep* en anglais). Décrit seulement à la fin des années 1950, le sommeil paradoxal demeure aujourd'hui fascinant, en particulier pour sa concomitance avec l'activité onirique¹. Le sommeil paradoxal se caractérise par une activité cérébrale maximale, supérieure à celle de la veille, paradoxalement associée à une immobilité corporelle qui résulte d'une atonie de la musculature posturale empêchant tous mouvements intempestifs, potentiellement dangereux pour le rêveur coupé du monde extérieur. En 1986, une

pathologie (la parasomnie) consécutive à la perte totale ou intermittente de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal, a été décrite [1]. Le patient présentant cette pathologie, bien qu'endormi et inconscient, montre d'impressionnants mouvements complexes, involontaires, souvent violents et agressifs, qui s'accompagnent de vocalisations et de cris : *le dormeur extérioriserait ses rêves* [2, 3] (→).

Outre son impact délétère sur la qualité de vie des patients, des études longitudinales récentes ont établi que ces troubles comportementaux en sommeil paradoxal (TCSP, ou *REM sleep behavior disorder [RBD]*) constituent un marqueur diagnostique précoce (supérieur à 10 ans) de maladies neurodégénératives

de type synucléinopathique² (comme la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, l'atrophie multi-systématisée) [4, 5]. Selon l'hypothèse étiologique actuelle, le RBD refléterait une atteinte synucléinopathique des neurones à l'origine de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal. En effet chez ces patients, la zone pontique cérébrulée inclut le noyau sublatérodorsal (SLD) qui est constitué de neurones excitateurs glutamate actifs uniquement durant le sommeil paradoxal. Ils sont considérés comme générateurs de cet état de sommeil paradoxal en synchronisant l'ensemble de ses signes pathognomoniques (comme l'activation corticale,

(→) Voir la Nouvelle de J.F. Gagnon et al., m/s n° 10, octobre 2009, page 782

¹ Qui a rapport au rêve.

² Les synucléinopathies sont un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation anormale d'agrégats d'alpha-synucléine dans les neurones, les fibres nerveuses ou les cellules gliales.

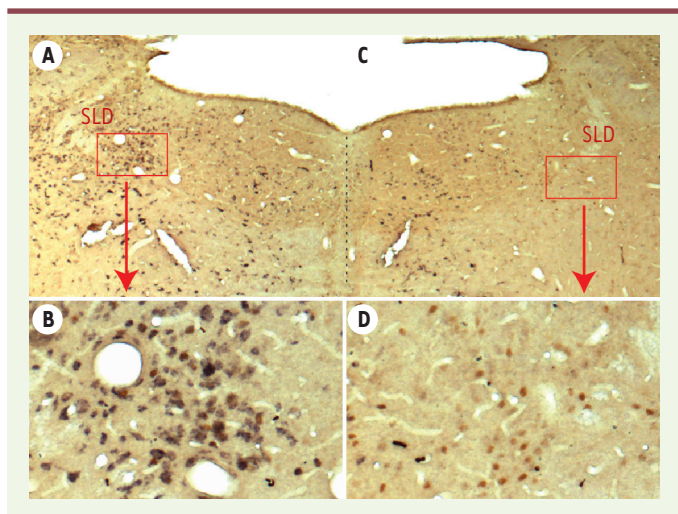


Figure 1. Photomontage illustrant l'efficacité et la spécificité de l'action moléculaire des vecteurs AAV-shRNA dirigés contre les ARN messagers du vGluT2 dans les neurones du noyau sublatéro-dorsal (SLD). Chez un rat traité par les vecteurs adéno-associés contrôles (en A et B), les neurones présents dans le noyau sublatéro-dorsal (SLD) et actifs pendant le sommeil paradoxal (noyaux colorés en marron par la protéine cFos, un marqueur d'activité neuronale) sont de nature glutamate (grains noirs présents dans le cytoplasme suite à l'hybridation *in situ* des ARN messagers [ARNm] du transporteur vésiculaire de type 2 du glutamate, vGluT2). Chez un rat traité par les AAV-shARN-vGluT2 (C et D), les neurones sont toujours présents (noyaux marrons) mais ne sont plus capables d'exprimer les ARNm du vGluT2 (absence de coloration noire) et donc de libérer le neurotransmetteur excita-teur dans leurs cibles post-synaptiques.

l'atonie musculaire, des mouvements oculaires rapides, érection pénienne, etc.) [6].

Notre étude réalisée chez le rat, publiée dans la revue *Brain* [7], avait pour objectifs (1) de déterminer si les connexions intracérébrales des neurones glutamate du noyau sublatéro-dorsal sous-tendaient ce rôle de générateur du sommeil paradoxal, (2) de démontrer fonctionnellement leur implication dans l'expression du SP, et (3) de déterminer si leur dysfonctionnement pouvait rendre compte de la parasomnie RBD.

Nous avons combiné le traçage rétro-grade multiple des voies nerveuses (une méthode permettant de suivre le devenir de molécules marquées selon les trajets neuronaux) à une approche de neuroanatomie fonctionnelle, chez le rat traité pour être en hypersomnie de sommeil paradoxal. Au sein du noyau sublatéro-dorsal, deux populations neuronales se distinguent par leurs projections : ascendantes, vers les noyaux intralaminaires thalamiques cortico-pètes, et descendantes, vers le bulbe rachidien ventral. Pendant le sommeil paradoxal, seule la voie descendante, de nature glutamatergique, est activée. Cette organisation anatomique du noyau sublatéro-dorsal suggère que ses neurones glutamate ne peuvent être les seuls générateurs du sommeil paradoxal. Ils seraient positionnés afin d'exercer un

contrôle des réseaux moteurs bulbo-spinaux qui sont mis en jeu lors de la paralysie du sommeil paradoxal.

Nous avons testé ces hypothèses chez des rats préparés pour la polysomnographie³. Nous avons profité de la spécificité moléculaire de vecteurs adéno-viraux véhiculant un shARN (*short-hairpin* ARN) dirigé contre le transporteur vésiculaire de type 2 du glutamate (vGluT2) afin de supprimer génétiquement la transmission glutamate provenant du noyau sublatéro-dorsal. Dans ce modèle, les vecteurs (AAV-shARN-vGluT2 couplés au gène rapporteur fluorescent rouge *mcherry*) injectés se disséminent dans tous les neurones de la zone de diffusion. Ils ne sont cependant efficaces que dans les neurones exprimant des ARN messagers codant vGluT2 auxquels ils s'hybrident. Il en résulte une cascade d'événements intracellulaires qui conduisent à l'élimination irréversible des ARN messagers ciblés, et donc, à l'arrêt de la traduction de la protéine native. Le transporteur vGluT2 étant nécessaire à la neurotransmission glutamate centrale, les neurones, bien qu'encore présents et fonctionnels, ne peuvent plus communiquer avec leurs cibles post-synaptiques, en particulier

bulbo-spinales. Ils sont donc comme déconnectés des réseaux neuronaux auxquels ils appartiennent (Figure 1). Les animaux traités par des AAV-shARN-vGluT2 ou AAV-shARN-contrôles ont donc été observés, et leur sommeil et leur activité motrice ont été analysés et comparés pendant 30 jours.

L'inactivation génétique des neurones glutamate du noyau sublatéro-dorsal ne modifie que marginalement l'expression du sommeil paradoxal : celui-ci est toujours généré naturellement sans qu'apparaissent de modifications des rythmes électroencéphalographiques (EEG) corticaux caractéristiques (thêta et gamma). Cette observation a constitué notre première surprise ! Contrairement à l'hypothèse princeps formulée il y a 60 ans, et en accord avec la cytoarchitectonie du noyau sublatéro-dorsal, ces données physiologiques remettent en effet en question la responsabilité unique du noyau sublatéro-dorsal dans la genèse du sommeil paradoxal. Un deuxième résultat marquant que nous avons obtenu, montre l'apparition d'une activité comportementale importante et variée durant le sommeil paradoxal chez les rats ayant reçu les injections de AAV-shARN-vGluT2, leur locomotion, pendant la veille, demeurant cependant normale. Alors qu'ils sont profondément endormis avec les paupières fermées, ces rats ne sont en effet plus paralysés,

³ La polysomnographie (ou polygraphie du sommeil) est un examen médical consistant à enregistrer, au cours du sommeil du patient, plusieurs variables physiologiques (les rythmes respiratoire et cardiaque, l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme des muscles).

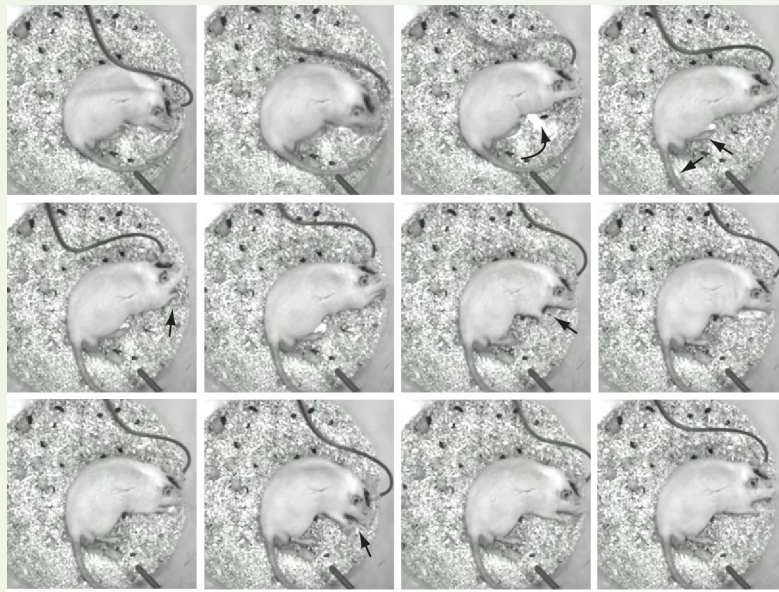


Figure 2. Séquence de photos successives illustrant chez un rat traité des mouvements oniriques pendant le sommeil paradoxal mimant les troubles comportementaux humains. Captures vidéo successives prises toutes les secondes (de gauche à droite, haut en bas) pendant lesquelles l'animal perd l'atonie musculaire caractéristique du sommeil paradoxal, exécutant alors des mouvements, les yeux fermés, en position allongée et coupé des stimuli extérieurs. Notez le changement de position du corps avec des mouvements des pattes arrière et de la queue (flèches, première ligne), se poursuivant par ceux des pattes avant et de la tête, mimant la recherche d'une croquette avec le museau dans la litière puis son ingestion (flèches, seconde ligne).

comme le confirme les analyses par électromyogramme, un maintien d'un tonus musculaire « pathologique » étant soutenu, bien qu'irrégulier, pendant tous les épisodes de sommeil paradoxal. L'électromyographie multiple est assez aisée en pratique clinique pour une analyse quantitative, par le placement d'électrodes sur la peau de tous les territoires musculaires d'intérêt. Chez l'animal préparé pour permettre les enregistrements polysomnographiques en continu sur plusieurs semaines, les électrodes nécessitent d'être placées dans les muscles et les fils de raccordement sous la peau, ce qui est inconfortable pour l'animal sur la durée des expérimentations. Afin d'éviter ce désagrément, nous avons développé une méthode d'analyse actimétrique⁴, seconde par seconde, à partir d'enregis-

trements vidéo synchronisés à la polysomnographie. L'actimétrie montre que les animaux qui ont reçu les AAV-shARN-vGluT2 produisent, pendant le sommeil paradoxal, des mouvements plus nombreux, plus longs et plus intenses que leurs congénères traités par les AAV-shARN-contrôles (Figure 2). L'activité motrice est très variée, prenant la forme de petits mouvements des pattes avant et/ou arrière, de secousses du tronc, jusqu'à des mouvements plus élaborés et coordonnés, mimant la recherche de nourriture dans la litière, une course, parfois une activité saltatoire ou reptatoire⁵. Ces comportements, pendant le sommeil paradoxal, rappellent clairement le tableau clinique des patients souffrant de RBD : mouvements très variés, irréguliers, plus ou moins élaborés

et coordonnés, en position couchée, les yeux étant toujours fermés (voir les vidéos enregistrées chez le rat [7] et chez les patients [2]).

Cette étude a permis de générer des résultats complémentaires grâce aux données obtenues par l'analyse *post-mortem* des sites d'injection, la spécificité/efficacité de l'action moléculaire du vecteur ARN interférant et la disparition effective de la protéine vGluT2 ciblée. Les voies axonales, issues des neurones infectés, ont en effet pu être déterminées grâce à l'expression de la protéine rapporteure fluorescente *mcherry* : les neurones du noyau sublatérodorsal projettent densément sur le bulbe rachidien ventral ; cette voie est sélectivement recrutée pendant le sommeil paradoxal, comme le montre l'étude neuroanatomique décrite précédemment. Ces contacts s'orientent vers des neurones libérant le neurotransmetteur glycine. Ces neurones inhibiteurs, activés pendant le sommeil paradoxal et placés sous le contrôle du noyau sublatérodorsal, apparaissent dès lors comme les meilleurs candidats de l'hyperpolarisation des motoneurones somatiques dont résulte la paralysie pendant le sommeil paradoxal [8].

Notre étude apporte donc, pour la première fois, des arguments fonctionnels et génétiques sur le rôle des neurones glutamate du noyau sublatérodorsal dans le contrôle de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal, sans qu'ils n'aient d'incidence sur le sommeil paradoxal *per se*. Leur dysfonctionnement, induit expérimentalement, est suffisant pour reproduire des comportements « oniriques » très similaires à ceux observés chez des patients souffrant de RBD. Ces données valident donc un modèle pré-clinique simple et reproductible de cette pathologie permettant d'identifier des pistes de recherche pour sa compréhension et son traitement. Nos résultats suggèrent également que chez les patients, ces neurones glutamate pourraient être la cible privilégiée de l'atteinte synucléino-pathique [5]. Il

⁴ Analyse et quantification des mouvements.

⁵ Saltatoire : activité de saut ; reptatoire : qui ressemble au mouvement d'un reptile.



conviendrait de tester cette hypothèse sur des biopsies. Les troubles RBD surviennent à l'étape 2⁶ (sur 6) du processus dégénératif progressif de la maladie de Parkinson, selon le modèle de Braak [9]; les symptômes moteurs cardinaux apparaissent quant à eux, au stade 4⁷ avec l'atteinte des neurones dopamine mésencéphaliques. Ce délai entre le diagnostic du RBD et celui d'une maladie de Parkinson pourrait refléter le temps de propagation dans l'axe caudo-rostral de la synucléinopathie provenant du noyau sublatérodorsal, selon un motif stéréotypique, par transmission de cellule à cellule, et une propagation via les faisceaux d'interconnexions cérébrales. Quelques arguments expérimentaux en faveur d'un tel scénario physiopathologique ont été récemment rapportés [6, 10]. Cette dernière hypothèse passion-

nante quant à l'étiologie des troubles comportementaux en sommeil paradoxal et sa conversion en maladie de Parkinson, devra faire l'objet de recherches approfondies afin de la valider. Notre étude démontre également l'intérêt translationnel en santé publique que représentent les mécanismes de régulation du sommeil paradoxal et leur dysfonctionnement dans la pathologie RBD. ♦

The neuronal keepers of our dreams identified: are they a target of Parkinson's disease?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9 : 293-308.
2. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 2012; 27 : 677-89.
3. Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir JY. Trouble comportemental en sommeil paradoxal et maladies

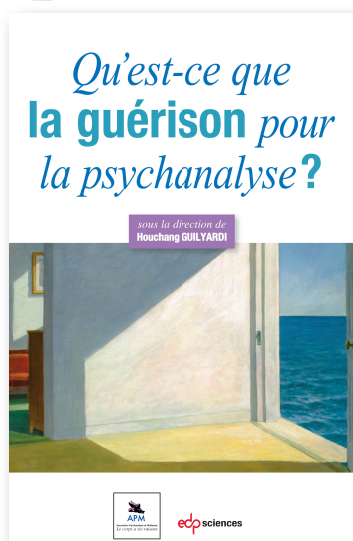
- neurodégénératives. *Med Sci (Paris)* 2009; 25 : 782-3.
4. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med* 2007; 8 : 60-4.
 5. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: Diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol* 2016; 15 : 405-19.
 6. Luppi PH, Clement O, Valencia Garcia S, et al. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: The potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med* 2013; 14 : 714-8.
 7. Valencia Garcia S, Libourel PA, Lazarus M, et al. Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublaterodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behavior disorder. *Brain* 2017; 140 : 414-28.
 8. Chase MH, Soja PJ, Morales FR. Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *J Neurosci* 1989; 9 : 743-51.
 9. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318 : 121-34.
 10. Rey NL, Steiner JA, Maroof N, et al. Widespread transneuronal propagation of alpha-synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics prodromal Parkinson's disease. *J Exp Med* 2016; 213 : 1759-78.

⁶ En premier sont atteints le bulbe olfactif puis le noyau dorsal du nerf vague. Au cours du stade 2 est observée l'extension de l'atteinte du nerf vague.

⁷ Le stade 4 est celui de l'atteinte du cortex temporal antémédian.

Qu'est-ce que la guérison ? Des réponses, il y en a. De toutes sortes et de tout temps. Chacun y va de son savoir, religieux, scientifique, médical... Et de quoi est-on supposé guérir ? D'un symptôme, d'une douleur, d'une maladie, d'une répétition mortifère, d'un destin mélancolique ? Pour la psychanalyse, la guérison s'insère dans un système imaginaire et a, comme point de mire, un idéal. « La guérison, c'est une demande... » précise Lacan. Les auteurs nous invitent ici à découvrir, au-delà du semblant et à partir de la clinique, les liens entre guérison et vérité du sujet.

Comité éditorial de l'Association Psychanalyse et Médecine (APM) : Martine Dombrosky, Sophie Dunoyer de Segonzac, Houchang Guilyardi, Josette Olier, Betty Testud



ISBN : 978-2-7598-1864-8 322 pages 24 €

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Qu'est-ce que la guérison pour la psychanalyse ? : 24 € + 3 € de port = 27 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | | Signature :