



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MELZI Silvia**

Titre de la thèse : « *Le rôle potentiel de la neuroinflammation dans la Narcolepsie de Type 1* »

### Résumé



Trouble neurologique, maladie du sommeil, hypersomnie : autant de définitions s'appliquent à la Narcolepsie de Type 1 (NT1). Une somnolence excessive pendant la journée et un phénomène unique appelé cataplexie - une perte de tonus musculaire avec conscience préservée induite par des stimuli émotionnels d'une intensité particulière - sont les principaux symptômes auxquels les patients doivent faire face. La perte des neurones à orexines/hypocrétines (ORX) de l'hypothalamus latéral favorisant l'éveil est la cause reconnue de ces symptômes. L'existence de fortes associations avec des gènes ayant des rôles importants pour le système immunitaire (en premier lieu, l'allèle HLA DQB1-06:02) et avec des facteurs environnementaux tels que des infections bactériennes, des infections virales et le vaccin Pandemrix (contre le virus de la grippe H1N1) étaient des indices flagrants d'une origine auto-immune de la NT1. Selon cette hypothèse, des facteurs environnementaux spécifiques induiraient la maladie chez des individus génétiquement prédisposés. Il est important de noter que les infections virales et bactériennes peuvent induire un état de neuroinflammation dans l'hypothalamus. Malgré la notion, acceptée au cours des 20 dernières années, que la NT1 serait liée à une perte sélective et spécifique des neurones ORX ; d'autres altérations ont été récemment détectées dans l'hypothalamus de patients ouvrant la possibilité que la NT1 entraîne un dysfonctionnement hypothalamique étendu. Si ces altérations, c'est-à-dire une augmentation des neurones à histamine (HIS) et une diminution des neurones de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH), surviennent en même temps ou sont secondaires à la

perte des neurones à ORX est un point crucial pour élucider la pathogenèse de la NT1. Un état neuroinflammatoire présent dans l'hypothalamus au début de la maladie pourrait agir à la fois sur différentes populations neuronales et être ainsi à l'origine de toutes les altérations observées.

Au cours de ma thèse, j'ai donc investigué le rôle possible de la neuroinflammation dans la physiopathologie de la NT1. En utilisant différents modèles de neuroinflammation, j'ai exploré l'effet d'un état neuroinflammatoire sur les populations neuronales altérées dans la NT1.

Tout d'abord, soutenant l'existence d'une neuroinflammation au début de la NT1, nous avons démontré que le vaccin Pandemrix a le potentiel de déclencher la destruction ciblée des neurones ORX provoquant simultanément une neuroinflammation hypothalamique dans le modèle de souris auto-immunes de NT1 (souris Orex-HA). Nous avons ensuite détecté deux modes d'action par lesquels la neuroinflammation pourrait influencer le devenir des neurones à ORX en effectuant une analyse transcriptomique à cellules uniques et à noyaux uniques de l'hypothalamus dans une condition neuroinflammatoire induite par les lipopolysaccharides (LPS) : la neuroinflammation peut provoquer l'expression de gènes indétectables en condition contrôle et activer des processus pro-apoptotiques dans les neurones à ORX. Ensuite, nous avons évalué le sort des neurones à HIS et à CRH dans différents modèles de neuroinflammation (souris injectées avec LPS et souris Orex-HA) et dans différents modèles de perte d'ORX (souris Orex-KO et souris Orex-HA) pour répondre à la question suivante : perte d'ORX ou neuroinflammation, qui est responsable des altérations de ces populations neuronales ? Enfin, la même question a été abordée d'un point de vue théorique en passant en revue la littérature existante qui pourrait expliquer la présence d'un des symptômes comorbides fréquents chez l'enfant NT1, la puberté précoce.

Ce travail nous a amené à conclure que la présence de neuroinflammation au début de la NT1 pourrait être primaire et importante pour induire la dégénérescence des neurones ORX, alors qu'elle ne semble pas expliquer le sort divergent des neurones HIS et CRH, ni la présence commune de la puberté précoce chez les patients NT1.