

La maladie du sommeil : trouble majeur des rythmes circadiens*.

A. Buguet (1), L. Bourdon (2), S. Bisser (3), F. Chapotot (2), M.W. Radomski (4) & M. Dumas (3)

(1) Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées, France. Fax :33 (0)4 91 15 01 41.E-mail :a.buguet@free.fr.

(2) Unité de physiologie de la vigilance, Centre de recherches du Service de santé des armées, La Tronche, France.

(3) Institut de neurologie tropicale, Faculté de médecine de Limoges, France.

(4) Defence and Civil Institute of Environmental Medicine, Toronto, Canada.

Journée en hommage au MG LAPEYSSONNIE, Le Pharo, Marseille, 20 mars 2002

* Résumé de l'article publié dans *Méd trop*, 2001, **61**, 328-339.

Summary: Sleeping sickness: a major disorder of circadian rhythm.

At the meningoencephalitis stage, human African trypanosomiasis (HAT), sleeping sickness, causes dysregulation of the circadian rhythm of the sleep/wake cycle, rather than hypersomnia. In bedridden patients, total sleep time does not exceed 9 hours. The change in the 24-hour distribution of sleep and wakefulness is proportional to severity of clinical symptoms and laboratory abnormalities. The internal structure of sleep is also altered. All patients present sleep onset rapid eye movement periods (SOREMP), i.e., several sleep episodes beginning with rapid eye movement (REM) sleep. In mild cases, treatment with melarsoprol reverses circadian dysregulation, and SOREMP either decrease in number or disappear. Other circadian disturbances may be observed in HAT. These may include circadian dysrhythmia of hormonal secretions, but the relationship between hormonal pulses and sleep/wake states is preserved. The circadian rhythm of secretion of prolactin, renin, growth hormone and cortisol disappears in severe cases, but persists in mild ones. The amplitude and mean 24-hour value of plasma melatonin are normal with nocturnal peaks and no diurnal secretion. However, peak melatonin secretion occurs 2 hours earlier than in healthy African controls. In conclusion, HAT-induced dysregulation of circadian rhythm is proportional to disease severity. Presence of SOREMP and precocity of peak melatonin secretion support disturbance of the serotonergic network rather than direct action on the biological clock.

Résumé :

Au stade de méningoencéphalite, la trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil, représente un trouble du rythme circadien du cycle veille-sommeil plutôt qu'une hypersomnie. En effet, chez tous ces patients au repos au lit pendant 24 heures, le temps de sommeil total ne dépasse pas 9 heures. La perturbation de la distribution circadienne de la veille et du sommeil est proportionnelle à la gravité des signes cliniques et biologiques. La structure interne du sommeil est également perturbée. Tous les patients présentent des SOREMP (Sleep Onset REM Periods), certains épisodes de sommeil débutent par du sommeil paradoxal. Dès la mise en place du traitement par le mélarsoprol, le trouble circadien rétrocede rapidement chez les patients les moins atteints, le nombre de SOREMP diminue ou elles disparaissent. D'autres rythmes circadiens sont perturbés dans la THA. C'est le cas des sécrétions hormonales qui cependant gardent intactes leurs relations avec les états de sommeil et de veille. Ainsi, le rythme circadien de sécrétion de la prolactine, de la rénine, de l'hormone de croissance et du cortisol disparaît chez les malades les plus atteints, mais persiste chez les autres. L'amplitude et la valeur moyenne de la sécrétion de mélatonine sont normales chez les patients, avec un pic nocturne et une absence de sécrétion diurne. Cependant, le pic est en avance de phase de 2 heures par rapport à celui de sujets africains sains. En conclusion, la maladie du sommeil représente une perturbation du système circadien proportionnelle au niveau de gravité clinique de la maladie. La présence de SOREMP et l'avance de phase de la sécrétion de mélatonine sont en faveur d'une perturbation des réseaux sérotoninergiques plutôt que d'une atteinte directe de l'horloge interne.

trypanosomiasis
circadian rhythm
hormone
serotonin

trypanosomose
rythme circadien
hormone
sérotonine

Intervention de M. LE BRAS :

La variation du taux de la TSH au cours du nyctémère ont-elles été étudiées lors de la trypanosomose humaine africaine ? Quelles sont les relations éventuelles avec l'hypothyroïdie de la trypanosomose ?

Réponse de M. BUGUET :

Nous avons en effet réalisé des analyses des aspects circadiens de la sécrétion de TSH chez des patients atteints de THA (Brazzaville) et chez des volontaires sains africains vivant sous des latitudes comparables (Abidjan).

Ces aspects ont été publiés dans deux articles internationaux dont les références sont les suivantes :

- GOICHOT B, BUGUET A, BOGUI P *et al.* - 24-hour profiles and sleep-related variations of cortisol, plasma renin activity and thyrotropin in healthy African Melanoids. *Eur J Appl Physiol* 1995, **70**, 220-225.

- GOICHOT B, BUGUET A, BRANDENBERGER G *et al.* - Persistence of the nocturnal thyrotropin surge and preservation of the sleep-related variations of TSH in African trypanosomiasis. *Biol Rhythm Res*, 1996, **27**, 95-104.

Chez les sédentaires, l'inhibition liée au sommeil observée chez des Caucasiens sains en Europe n'est pas observée. Cette différence est discutée par les auteurs comme pouvant provenir : i) d'une mauvaise qualité du sommeil avec un sommeil très fragmenté chez les Africains ; ii) d'une contrainte particulièrement inhabituelle pour les

volontaires africains, parfaitement étrangers à l'environnement hospitalier du CHU de Yopougon ; ou iii) les températures inhabituellement fraîches du laboratoire d'explorations fonctionnelles climatisé. Cette dernière raison est privilégiée car le froid est connu pour stimuler la sécrétion de TSH.

Par ailleurs, les relations internes entre la sécrétion de TSH et les états de vigilance (sommeil orthodoxe et surtout sommeil lent profond, éveil et sommeil paradoxal) sont retrouvées chez les Africains : le sommeil lent profond ne survient que lors de phases descendantes des "pulses" de sécrétion de TSH.

Chez les patients atteints de THA, la valeur moyenne de TSH plasmatique sur 24 heures est légèrement supérieure (bien que la différence ne soit pas significative) à celle des sujets sains africains. L'augmentation nocturne de la sécrétion de TSH notée chez les sujets africains sains est retrouvée chez les patients. Une autre différence réside dans l'augmentation du nombre de pulses de sécrétion chez les patients. Cependant, ici aussi, la relation entre TSH et sommeil lent profond est préservée. La persistance de cette relation est retrouvée pour d'autres hormones, telles que le cortisol, l'activité rénine plasmatique et l'hormone de croissance.

Nous n'avons pas mesuré les hormones thyroïdiennes et je ne peux donc pas donner de réponse quant à la relation avec une possible hypothyroïdie.