

Narcolepsie : un rôle-clé des hypocrétines

Deux articles publiés à deux semaines d'intervalle dans la revue *Cell* font faire un bond en avant remarquable à nos connaissances sur la génétique de la narcolepsie en révélant l'intervention, assez inattendue, d'un récepteur de l'hypocrétine (orexine) dans sa physiopathologie [1, 2].

La narcolepsie est à la fois une maladie handicapante et un modèle unique pour l'étude du sommeil. Elle est caractérisée par deux symptômes cardinaux, une somnolence diurne excessive culminant en des accès de sommeil incoercibles et rafraîchissants, et des cataplexies ou pertes du tonus musculaire déclenchées par des émotions. Des symptômes auxiliaires, hallucinations hypnagogiques*, paralysies du sommeil, troubles du sommeil peuvent également faire partie du tableau clinique. L'enregistrement polygraphique du sommeil des patients est caractérisé par des endormissements directs en sommeil paradoxal alors que le sujet sain s'endort toujours en sommeil lent [3].

Facteurs génétiques impliqués dans la narcolepsie humaine et canine

Dès la première description de la maladie par Westphal en 1877, la mère du malade était atteinte des mêmes troubles que son fils. Des séries de malades ont ensuite été décrites avec des pourcentages variés de cas familiaux, indiquant le rôle de facteurs génétiques dans la narcolepsie. Cependant, des études plus récentes soulignaient l'implication de facteurs non génétiques puisque

seulement 25 % à 30 % des 16 paires de jumeaux monozygotes étaient concordantes pour la narcolepsie [4]. En 1984, l'association très étroite entre la narcolepsie et HLA-DR2 permettait d'envisager une origine auto-immune de la maladie mais, à ce jour, toutes les investigations faites en ce sens sont demeurées négatives. Parallèlement, des études conduites dans le but d'identifier le ou les gènes responsables de la narcolepsie montraient que les allèles HLA DQB1*0602 et DQA1*0102 prédisposaient à cette maladie [5], notamment lorsque les sujets étaient homozygotes pour ces allèles [6]. L'existence de ces allèles n'était toutefois ni nécessaire, ni suffisante pour le développement de la narcolepsie [4].

En parallèle, dès 1973, des cas de narcolepsie animale étaient décrits chez plusieurs espèces de chiens, doberman pinschers, labrador retrievers, caniches, dachshunds et beagles. Les chiens narcoleptiques apparaissaient toutefois plus sévèrement atteints que l'homme, notamment en ce qui concerne les cataplexies. Chez certaines espèces, dobermans pinschers et labradors retrievers, la maladie était transmise comme un trait autosomique récessif avec une pénétrance complète, désigné sous le nom de canarc-1 [7]. Dans d'autres espèces, caniches et beagles, la maladie n'était pas transmise génétiquement ce qui suggérait une origine polygénique et/ou influencée par des facteurs environnementaux. Compte tenu de l'association de la narcolepsie humaine avec certains allèles HLA, une association entre canarc-1 et le complexe majeur d'histocompatibilité du chien (DLA pour

dog leucocyte antigen) était recherchée mais rapidement exclue [8]. Cependant, chez tous les animaux narcoleptiques, un marqueur génétique (*lod score* de 17,3 % à 0 % de recombinaison) possédant une forte homologie avec les séquences responsables de la commutation des chaînes d'Ig [8] était identifié. En fait, ce marqueur génétique s'est révélé n'être qu'une séquence répétée sans signification fonctionnelle, et sans lien avec les régions comprenant des gènes codant pour les immunoglobulines.

De la narcolepsie... au récepteur de l'hypocrétine (orexine)

Lin *et al.* [1] ont poursuivi ces travaux sur la génétique de la narcolepsie canine par une stratégie de clonage positionnel. Une banque génomique d'ADN de dobermans pinschers, hétérozygotes pour canarc-1, a été créée en utilisant des chromosomes artificiels bactériens (BAC) [9]. Un alignement de 1,8 mégabases a ainsi été construit autour de la région contenant le marqueur génétique de la narcolepsie. La recherche d'homologies de séquences de BAC obtenues dans les banques de données a permis d'identifier une large région synténique entre le chromosome 6 humain et le chromosome 12 canin, fournissant ainsi des éléments essentiels pour démasquer le gène. Une carte génétique plus précise de la région, définissant une région critique de 800 kb, a été définie par une approche classique de marche chromosomique et en poursuivant la cartographie avec des étiquettes d'ADNc humaines. Or un seul gène, *Hcrtr2*, était connu dans cette région critique. Ce gène

* Hallucinations se produisant au moment de l'endormissement.

code pour un récepteur, couplé à une protéine G, ayant une forte affinité pour les neuropeptides hypocré-
tines (*m/s 1998, n° 4, p. 498*). Les hypocré-
tines (ou orexines) ont été impliquées dans la régulation du comportement alimentaire [10] (*m/s 1998, n° 4, p. 496*) mais les nom-
breuses projections axonales des neu-
rones à hypocréatine (*figure 1*) suggé-
raient l'existence d'autres fonctions.
Un polymorphisme de restriction à
tout d'abord été mis en évidence à
proximité de *Hcrtr2*. Afin de détermi-
ner si ce gène était directement res-
ponsable de la narcolepsie, les trans-
crits ont été recherchés par RT-PCR.
Une délétion correspondant au qua-
trième exon a ainsi été mise en évi-
dence chez les dobermans narcolep-
tiques. Au niveau génomique, l'insertion d'un SINE (*short intersper-
sed nucleotide element*) de 226 pb, situé
en amont du site 5' d'épissage du
quatrième exon, est probablement
responsable de l'épissage anormal
aboutissant à une protéine tronquée
par décalage du cadre de lecture.
Quant aux transcrits de *Hcrtr2* identi-

fiés chez les labradors narcolep-
tiques, ils témoignent d'une délétion
de l'exon 6 par transition d'une base
dans le site 5' d'épissage, aboutissant
là encore à une protéine tronquée.
On peut supposer que l'absence de
l'extrémité C-terminale normale du
récepteur de l'hypocrétine soit res-
ponsable d'une perte de fonction par
instabilité protéique ou perte de la
localisation membranaire normale.

Du gène de l'hypocrétine (orexine)... à la narcolepsie

Chemelli *et al.* [2] ont, quant à eux,
utilisé une approche génétique de
knock out du gène codant pour la
« préprohypocrétine ». En effet, ces
auteurs avaient identifié les ligands
endogènes de deux récepteurs
orphelins de structure homologue à
celle des récepteurs couplés aux pro-
téines G exprimés dans le cerveau
[10]. Ces ligands appelés orexines
étaient en fait composés de deux
neuropeptides, orexine A et B, déri-
vés d'une protéine précurseur
unique, la « préprohypocrétine ».

Dans le même temps, une autre
équipe identifiait un ARN messager,
spécifique de l'hypothalamus, codant
pour la « préprohypocrétine » [11].
Les deux peptides issus de ce précur-
seur, appelés hypocré-
tines, étaient identiques aux orexines (*m/s 1998,
n° 4, p. 498*).

Les hypocré-
tines A et B sont des neu-
ropeptides, de 33 et 28 acides ami-
nés, produits exclusivement par un
groupe bien défini de neurones sié-
geant dans l'hypothalamus latéral.
Ces neurones se projettent vers le
bulbe olfactif, le cortex cérébral, le
thalamus, l'hypothalamus et le tronc
cérébral, notamment le locus coeruleus,
les noyaux du raphé et la forma-
tion réticulée bulbaire (*figure 1*)
[12-15]. Les hypocré-
tines sont des neuromodulateurs dont la particu-
larité est d'agir directement au niveau
de la terminaison des axones. Ils peu-
vent augmenter la libération soit du
principal neurotransmetteur inhibi-
teur, le GABA, soit du principal neu-
rotransmetteur exciteur, le gluta-
mate. Bien que l'analyse de leur rôle
physiologique ait surtout porté sur
l'homéostasie énergétique, plusieurs
auteurs ont suggéré que les hypocré-
tines puissent aussi être impliquées
dans la régulation veille-sommeil [13,
14, 16].

Chemelli *et al.* [2] montrent que
l'inactivation chez la souris du gène
codant pour la préprohypocrétine
conduit, chez les mutants homozy-
gotes, à un phénotype autosomique
fortement évocateur de narcolepsie.
En effet, l'étude de l'activité sponta-
née de ces souris homozygotes
montre de brèves périodes de sus-
pension de l'activité survenant pen-
dant la phase d'obscurité. Comme
ces suspensions d'activité sont très
similaires aux cataplexies observées
chez les chiens canarc-1, on peut su-
pposer que les hypocré-
tines interviennent dans les mécanismes de régula-
tion du sommeil et que les souris
invalidées deviennent un nouveau
modèle d'étude de la narcolepsie.

De nouveaux mécanismes impliqués dans la régulation du sommeil ?

Ces deux articles permettent de pro-
poser de nouvelles hypothèses sur les
mécanismes physiopathologiques de

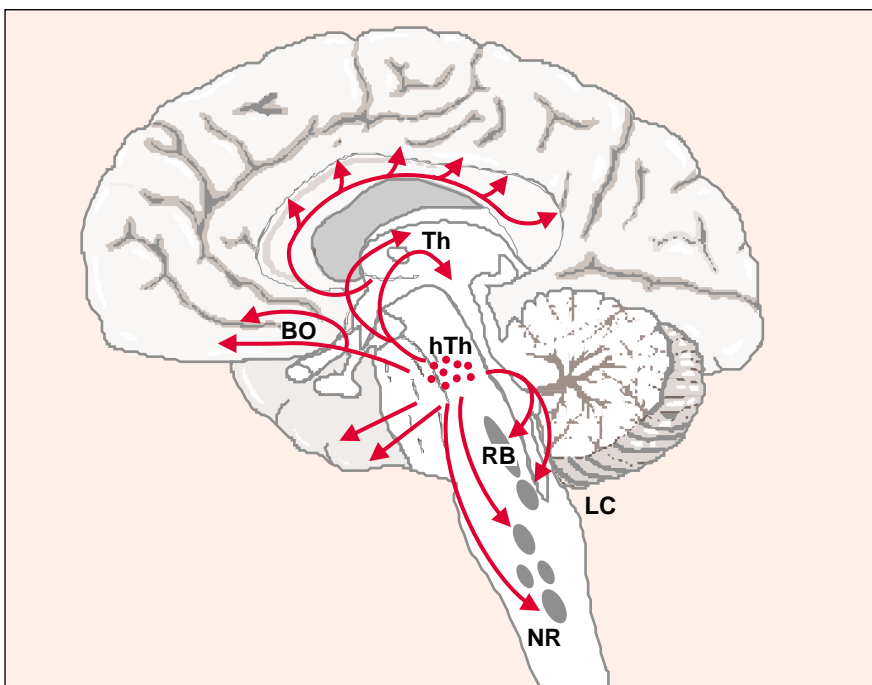


Figure 1. **Projection des neurones produisant l'hypocrétine.** Les neurones produisant l'hypocrétine sont situés dans l'hypothalamus (hTh) latéral (points rouges) et se projettent vers le bulbe olfactif (BO), le cortex cérébral, le thalamus (Th), l'hypothalamus et le tronc cérébral notamment le locus coeruleus (LC), les noyaux du raphé (NR) et la formation réticulée bulbaire (RB).

la narcolepsie. Les neurones hypothalamiques produisant l'hypocrétine pourraient être impliqués dans la régulation du sommeil paradoxal du fait de leurs projections sur le tronc cérébral et plus précisément sur les noyaux impliqués dans la genèse de ce sommeil. Un dysfonctionnement du système (par mutation des gènes codant pour la préprohypocrétine ou pour les récepteurs des hypocretines) pourrait soit augmenter l'excitabilité des neurones responsables de la genèse du sommeil paradoxal, soit au contraire activer le système inhibiteur de ce sommeil. Cependant, chez le chien, les anomalies fonctionnelles du récepteur Hcrtr2 tronqué de l'hypocrétine restent encore inconnues.

Chez l'homme, les chances de trouver des mutations des gènes du système hypocretine, codant pour le récepteur 2 (chromosome 6), pour le récepteur 1 (chromosome 1) ou pour le ligand (chromosome 17), seront probablement limitées à certaines formes familiales de narcolepsie. En effet, l'absence de forte concordance phénotypique des jumeaux homozygotes, la rareté des formes familiales et l'absence de transmission autosomique récessive dans ces familles, rendent la narcolepsie humaine différente de celle du chien. En revanche, la forte associa-

tion des allèles HLA DQB1*0602 avec la narcolepsie humaine permet d'envisager une atteinte d'origine auto-immune des neurones produisant l'hypocrétine ou d'autres neurones impliqués dans la régulation du sommeil.

Dans le futur, le développement d'agonistes et/ou d'antagonistes des récepteurs de l'hypocrétine pourraient représenter une nouvelle voie thérapeutique dans cette maladie.

1. Lin L, Faraco J, Li R, *et al.* The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
2. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, *et al.* Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
3. Montplaisir J, Poirier G, Godbout R, Marinier R. La narcolepsie: un modèle d'étiologie multifactorielle. *Med Sci* 1988; 4: 239-44.
4. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50 (suppl 1): S16-S22.
5. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, *et al.* DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black American. *Sleep* 1994; 17: 560-7.
6. Pelin Z, Guilleminault C, Rish N, Grumet FC, Mignot E. HLA-DQB1*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. *Tissue Antigens* 1998; 51: 96-100.
7. Foutz AS, Mitler MM, Cavali-Sforza LL, Dement WC. Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep* 1979; 1: 413-21.
8. Mignot E, Wang C, Rattazi C, *et al.* Genetic linkage of autosomal recessive canine narcolepsy

with an immunoglobulin μ chain switch-like segment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3475-8.

9. Li R, Mignot E, Faraco J, *et al.* Construction and characterization of an eightfold redundant dog genomic bacterial artificial chromosome library. *Genomics* 1999; 58: 9-17.
10. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, *et al.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
11. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, *et al.* The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-7.
12. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, *et al.* Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 1998; 402: 442-59.
13. Peyron C, Tighe DK, van der Pol AN, *et al.* Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
14. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, *et al.* Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 748-53.
15. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999; 827: 243-60.
16. Risold PY, Griffond B, Kilduff TS, Sutcliffe JG, Fellmann D. Preprohypocretin (orexin) and prolactin-like immunoreactivity are coexpressed by neurons of the rat lateral hypothalamic area. *Neurosci Lett* 1999; 259: 153-6.

Michel Billiard
Yves Dauvilliers

Service de neurologie B, Hôpital Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier, France.

9^e Forum « Peau humaine et Société » Lyon le 17 mai 2000

Le Forum est une interface de rencontres et d'échanges entre les partenaires professionnels concernés par la peau humaine.

Il se veut une ouverture entre les sciences biologiques et médicales et les sciences sociales.

Les thèmes qui sont envisagés dans cette réunion sont multiples : historique, géographique, économique, sociologique, psychologique et culturel. C'est avant tout une ouverture sur la connaissance de l'homme.

Programme du Forum 2000

- Histoire du préservatif (J. Chevallier)
- Les cosmétiques du temps de l'Égypte pharaonique (Ph. Walter, J.-L. Lévêque)
- Histoire et problèmes actuels de l'Évolution (L. David)
- 1970-2000 : 30 ans de recherche dermatologique en France (D. Schmitt, V. Noly)
- La grande brûlure : approche historique et psychologique (J.-L. Foyatier)
- L'hypnose en dermatologie (P. Gengoux)
- Soleil et crèmes solaires : controverses et réalités (J.-F. Doré)

Pour plus de renseignements contacter :

Valérie Noly, Inserm Unité 346, Pavillon R, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot,
69437 Lyon Cedex 03, France.
Téléphone : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90 – E-mail : u346@lyon151.inserm.fr