

La narcolepsie

JEROME SIEGEL

Lorsqu'elles sont émues, par exemple, les personnes qui souffrent de narcolepsie s'effondrent, paralysées, mais conscientes. La médecine découvre les causes de cette maladie handicapante.

Riant d'une histoire drôle que des amis lui racontent, une adolescente tombe soudain à terre, incapable du moindre mouvement. Elle entend ses parents qui rassurent ses amis : elle sera sur pied dans quelques minutes, disent-ils. Pourtant la crise se prolonge, et l'adolescente est gênée de voir ses amis partir. Ils lui disent au revoir, mais elle ne peut leur répondre. Elle ne peut ni parler ni bouger, mais sa vigilance est totale par ailleurs : elle perçoit, entend et se souvient de tout ce qui se produit autour d'elle. L'épisode dure cinq bonnes minutes ; puis, soudain, la jeune fille redevient capable de bouger, elle se relève et reprend une vie normale. Cette cataplexie aura été plus longue que les crises habituelles, qui ne durent que quelques secondes, mais elle n'est pas la plus grave : une fois, la jeune fille est restée en cataplexie pendant 25 minutes.

La maladie caractérisée par ces attaques est la narcolepsie. La cataplexie, ou perte de tonicité des muscles du squelette sans perte de conscience, est déclenchée par le rire, la gêne, un sentiment d'oppression en public, une colère soudaine, un effort physique, une relation sexuelle... Les personnes atteintes de narcolepsie sont anormalement somnolentes : quand on reste sans dormir pendant 48 heures, on ressent ce que vit quotidiennement un narcoleptique. Pourtant, malgré cette somnolence, les personnes atteintes de narcolepsie dorment mal la nuit et, si une courte sieste les ragaillardit, la somnolence revient nécessairement. Pis encore, les malades s'endorment à des moments dangereux : sans traitement, ils risquent des accidents de voiture, par exemple. Et, évidemment, ils ont des difficultés scolaires ou professionnelles.

Depuis quelques années, des médecins explorent cette maladie étonnamment courante. Avec mes collègues, par

exemple, nous avons identifié les régions cérébrales qui semblent intervenir dans la cataplexie : nous avons découvert que ces régions sont celles qui, normalement, nous empêchent de faire les gestes dont nous rêvons, au cours du sommeil (par exemple, ces régions nous empêchent de battre des jambes lorsque nous rêvons que nous courons). Nous avons également identifié une dégénérescence neuronale caractéristique, chez les personnes atteintes de narcolepsie. D'autres médecins ont isolé un gène dont la mutation provoque la narcolepsie chez le chien. La narcolepsie pourrait être une maladie auto-immune : le système immunitaire attaque le tissu cérébral sain comme s'il était d'origine étrangère.

La cataplexie et la somnolence s'accompagnent parfois d'autres symptômes extraordinaires : une «paralysie du sommeil» et des «hallucinations hypnagogiques», par exemple. La paralysie du sommeil est l'incapacité à produire le moindre mouvement lorsqu'on s'endort ou qu'on se réveille. Les individus normaux ont parfois, au cours de leur existence, quelques brèves périodes de paralysie du sommeil ; toutefois certains narcoleptiques souffrent quotidiennement de ce trouble. D'autre part, les hallucinations hypnagogiques sont des expériences semblables à des rêves qui interviennent en état de veille et incluent souvent des éléments de l'environnement. Elles ont généralement lieu lorsque les narcoleptiques sont particulièrement endormis. Chaque malade présente des formes particulières des divers troubles narcoleptiques ; les degrés de cataplexie et de somnolence, par exemple, varient selon les individus.

La narcolepsie est fréquente. Elle frappe généralement une personne sur 3 000, en moyenne, avec de fortes inégalités selon les pays : alors qu'une personne sur 500 000 seulement est atteinte

en Israël, une sur 600 l'est au Japon. La constitution génétique et l'environnement semblent expliquer ces variations. Les premiers signes de la narcolepsie surviennent habituellement entre 10 et 30 ans ; les symptômes s'aggravent pendant quelques années, puis sont stationnaires.

Sommeil et narcolepsie

La narcolepsie est associée à une anomalie du sommeil. Normalement, le cycle du sommeil comporte deux phases primaires : des phases de sommeil lent alternent avec des phases de sommeil paradoxal.

Lors du sommeil lent, les muscles sont relâchés, tout en conservant de la tonicité, la respiration est régulière, le cortex cérébral est le siège d'oscillations de grande amplitude, et la consommation d'énergie cérébrale est minimale. Le sommeil paradoxal, d'autre part, comporte la même perte de conscience de l'environnement que dans le sommeil lent, mais il est physiologiquement différent : la respiration et le rythme cardiaque sont irréguliers ; les yeux bougent rapidement ; le cortex envoie des impulsions rapides, irrégulières, de faible amplitude, analogues à celles qui se produisent lors d'un réveil actif ; des rêves frappants se produisent ; et le métabolisme cérébral est souvent supérieur à celui que l'on observe quand le sujet est éveillé. Au cours du sommeil paradoxal, les muscles du squelette (tels ceux du dos et des jambes) n'ont pas de tonicité, en dépit de contractions soudaines qui viennent rompre cette inactivité motrice.

Les individus en bonne santé commencent leur sommeil nocturne par un sommeil lent, le sommeil paradoxal intervenant environ 90 minutes après. En revanche, les personnes atteintes de narcolepsie s'endorment directe-

ment en sommeil paradoxal. Pour cette raison – et aussi parce que les narcoleptiques souffrent d'une perte de tonicité musculaire et d'hallucinations ressemblant à des rêves qui, normalement, interviennent seulement au cours du sommeil paradoxal –, des médecins ont supposé que les symptômes de la narcolepsie provenaient du déclenchement intempestif de certains aspects du sommeil paradoxal.

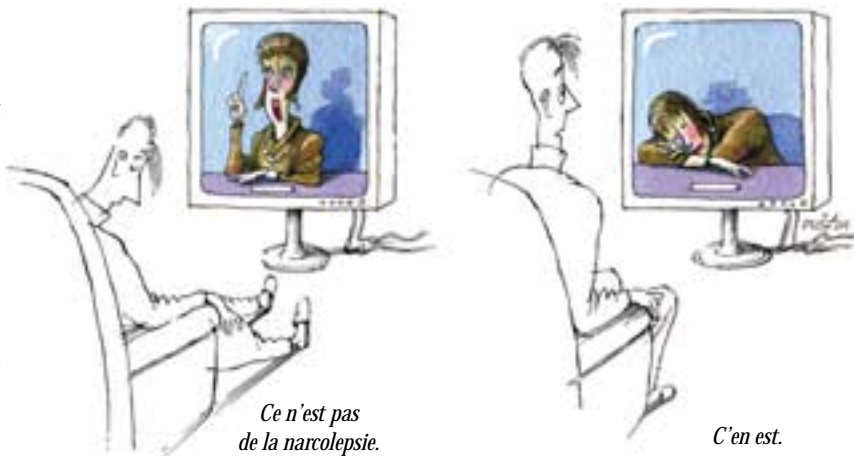
Bien que les troubles du sommeil soient l'un des symptômes majeurs de la narcolepsie, la catalepsie a souvent constitué le point de départ des études. En effet, la somnolence est un phénomène courant ; les narcoleptiques ne sont gênés que par l'intensité du phénomène, de sorte qu'on détecte difficilement si certains épisodes particuliers de somnolence chez des narcoleptiques sont anormaux. En revanche, les personnes en bonne santé ne souffrent jamais de catalepsies : ces troubles se quantifient aisément, ce qui permet de chercher les phénomènes neuronaux qui les déclenchent.

Des chiens narcoleptiques

Au début des années 1970, la recherche sur la narcolepsie a considérablement progressé quand on a étudié des chiens qui présentaient des symptômes très similaires à ceux des personnes atteintes de narcolepsie. À l'Université de Stanford, William Dement et Merrill Mitler reçurent une portée de dobermans (puis une portée de labradors), qui étaient tous narcoleptiques. La maladie semblait récessive : un chien n'était atteint que lorsqu'il héritait à la fois du caractère de son père et de celui de sa mère ; quand

1. LES CHIENS souffrent parfois de narcolepsie, comme les humains. Ces films montrent le début d'une crise de catalepsie, au moment où l'individu perd l'usage de ses muscles, tout en restant parfaitement conscient. Chez l'homme comme chez le chien, les muscles du cou sont touchés en premier, si bien que la tête tombe, puis le dos et les jambes perdent leur tonicité. La catalepsie est distincte des accès de sommeil dont sont également frappés tous les narcoleptiques : les gens entendent ce que l'on dit autour d'eux et s'en souviennent, et les chiens peuvent suivre des yeux un objet qui bouge.





2. CERTAINES PERSONNES narcoleptiques sont affligées d'une somnolence irrésistible.

W. Dement et M. Mitler croisaient deux chiens narcoleptiques, ils obtenaient des descendants qui étaient tous narcoleptiques. Ces animaux entraient en cataplexie au cours de jeux violents ou quand on leur présentait des aliments appétissants (voir la figure 1).

Afin de trouver l'origine des symptômes étranges de la narcolepsie, nous avons analysé l'activité électrique du cerveau de ces chiens : à l'aide d'électrodes minuscules, nous avons enregistré les impulsions électriques des cellules nerveuses, ou neurones, du tronc cérébral, puisque ces cellules communiquent avec les cellules des autres aires cérébrales et de la moelle épinière. Pourquoi étudier le tronc cérébral ? Parce que, dans les années 1940, à l'Université Northwesten, Horace Magoun avait observé que la stimulation électrique du bulbe médian (une partie du tronc cérébral) abolissait la tonicité musculaire. Comme une épidémie de poliomyélite frappait alors les pays industrialisés, Magoun imputa au bulbe médian certaines des modifications de tonicité musculaire de la poliomyélite aiguë, mais il ne comprit pas la relation entre son observation et le sommeil, car son étude fut effectuée avant 1953, c'est-à-dire avant la découverte du sommeil paradoxal et de la paralysie musculaire associée.

Aujourd'hui, des études réalisées sur des animaux indiquent que le système de commande de la tonicité musculaire, dans le bulbe médian, sert principalement à supprimer l'activité musculaire au cours du sommeil paradoxal ; toutefois, ce système règle également la tonicité musculaire pendant la marche, à l'état d'éveil. Cette région cérébrale est inactive lorsque les animaux sont en mouvement ; elle

est modérément active lorsqu'ils sont assis ou couchés ; son activité augmente pendant le sommeil lent et est maximale au cours du sommeil paradoxal. Celui qui veut relâcher les muscles, quand il est éveillé, doit activer cette zone cérébrale.

Nous fondant sur les résultats de Magoun, nous avons cherché si les attaques de cataplexie subies par les narcoleptiques étaient dues une activité insolite du bulbe médian. En 1991, nous avons confirmé notre hypothèse : lorsque des chiens narcoleptiques ont une attaque de cataplexie, des neurones de cette région sont actifs. De plus, chez des animaux normaux, des cellules situées dans cette zone cérébrale ne sont actives que lorsque les animaux sont dans une phase de sommeil paradoxal. Or d'autres études avaient montré que le sommeil paradoxal est la seule période au cours de laquelle des individus normaux perdent totalement leur tonicité musculaire ; ce frein à toute activité pendant le sommeil paradoxal nous empêche de traduire physiquement nos rêves par des actes.

Puis ma collègue Elizabeth Schenkel montra que des animaux normaux dont le bulbe médian est endommagé tournent en rond pendant leur sommeil paradoxal, au lieu d'être complètement détendus. Simultanément Michel Jouvet, à Lyon, et Adrian Morrison, à l'Université de Pennsylvanie, montrèrent que des lésions du tronc cérébral et de la moelle épinière modifient le comportement des animaux : pendant leur sommeil paradoxal, ceux-ci redressent la tête, marchent et semblent attaquer des adversaires imaginaires. Pour une raison inconnue, les personnes atteintes de narcolepsie ont dans le cerveau un groupe

de neurones qui sont actifs au cours de la veille, alors qu'ils ne devraient l'être que pendant le sommeil paradoxal, où ils suppriment alors la tonicité musculaire (voir l'encadré de la page 57).

Mon collègue Frank Wu a ensuite découvert qu'un deuxième groupe de cellules nerveuses, dans une aire du tronc cérébral nommée *locus coeruleus*, joue également un rôle dans le sommeil paradoxal et la narcolepsie. Ces cellules libèrent de la noradrénaline, un neuromédiateur analogue à l'adrénaline. Quand la noradrénaline est sécrétée et passe dans la circulation sanguine, elle participe à la réaction de l'organisme aux situations de danger. Chez les animaux normaux, les neurones producteurs d'adrénaline du *locus coeruleus* sont actifs pendant la veille, mais inactifs quand les animaux sont en phase de sommeil paradoxal. Les expériences que nous avons réalisées sur des chiens narcoleptiques indiquent que les neurones du *locus coeruleus* sont totalement inactifs avant et pendant la cataplexie, exactement comme pendant le sommeil paradoxal.

L'inactivité des cellules productrices de noradrénaline prive les neurones moteurs d'une source d'excitation au moment même où les formations neuronales du bulbe médian, responsables de leur inhibition, deviennent actives. La forte diminution de l'activation, associée à l'augmentation de l'inhibition, réduit considérablement l'activité et l'excitabilité des neurones moteurs : les muscles que ces neurones commandent se relâchent. Au cours du sommeil paradoxal, la diminution d'excitabilité des neurones moteurs les empêche de réagir aux signaux moteurs qui accompagnent les rêves. Dans la cataplexie, une réduction d'excitabilité analogue empêche les neurones moteurs de réagir aux tentatives de mouvements de la personne en crise.

Pourquoi cette activation réduite et cette inhibition accrue se manifestent-elles pendant la veille, chez des personnes narcoleptiques ? Pourquoi ne surviennent-elles pas seulement pendant les périodes de sommeil paradoxal, comme chez les personnes saines ? On l'ignore encore, mais deux études génétiques ont récemment éclairé le problème. À l'Université de Stanford, Emmanuel Mignot et ses collègues ont identifié le gène responsable de la narcolepsie chez les chiens : c'est celui qui code le récepteur d'un neuromédiateur nommé orexine.

Présents à la surface des neurones, les récepteurs des neuromédiateurs sont des molécules analogues à des serrures. Quand un neuromédiateur clé se fixe sur un récepteur-serrure, des réactions chimiques se déclenchent dans la cellule qui porte le récepteur, et la cellule réagit, par exemple, en émettant des neuromédiateurs vers d'autres cellules. Les gènes mutés identifiés par E. Mignot et ses collègues produisent des récepteurs de l'orexine qui sont dépourvus d'une partie essentielle, si bien qu'ils

réagissent anormalement aux messages qu'ils reçoivent. Ce travail a été confirmé par Masashi Yanagisawa, du Centre médical de Dallas, qui a obtenu des souris dont les neurones n'émettent pas d'orexine ; de telles souris manifestent aussi des symptômes évocateurs de cataplexie, notamment ceux liés au sommeil paradoxal, dès le début de leur sommeil.

L'orexine est synthétisée dans une région profonde du cerveau, l'hypothalamus, qui règle la masse corporelle,

l'équilibre aqueux, les fonctions hypophysaires, la température corporelle et plusieurs autres mécanismes physiologiques. Les neurones de l'hypothalamus qui produisent l'orexine se connectent à d'autres neurones cérébraux qui déclenchent le réveil, tels que les neurones du cerveau antérieur et du tronc cérébral, qui libèrent de l'acétylcholine, et à d'autres neurones qui libèrent de l'histamine et de la sérotonine. Ils sont également reliés aux neurones du tronc cérébral qui jouent un

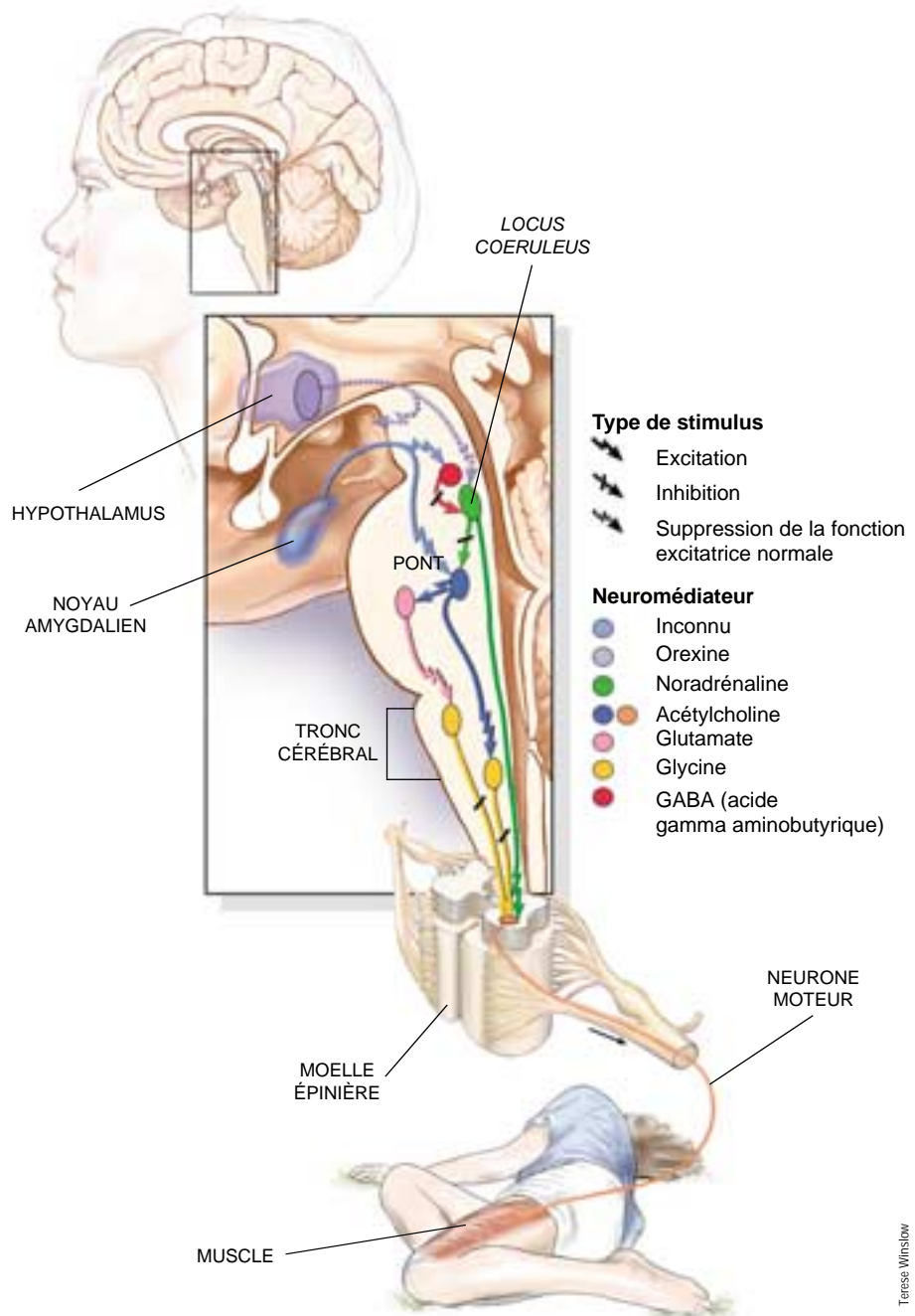
Les circuits neuronaux de la narcolepsie

Les circuits du cerveau et de la moelle épinière qui inhibent normalement le mouvement pendant le sommeil se déclenchent intempestivement au cours des attaques de cataplexie de la narcolepsie. Cette figure illustre un modèle simplifié de la succession probable des événements.

La dégénérescence de cellules, dans le cerveau antérieur, élimine des signaux inhibiteurs qui sont importants pour le maintien de l'activité des cellules du noyau amygdalien (une structure qui participe au contrôle des émotions). La disparition de ces signaux inhibiteurs augmente l'activité des connexions entre le noyau amygdalien et le pont (*en bleu*), ce qui actionne un «frein» cellulaire (*en rouge*), lequel inactive le locus coeruleus (*en vert*). De ce fait, les neurones qui commandent les muscles (*en orange*) ne sont plus activés.

La lésion du noyau amygdalien active également, de manière indirecte, deux circuits (*en rose et violet*) qui agissent sur des neurones du tronc cérébral (*en jaune*), lesquels commandent les neurones moteurs. Au total, l'excitation réduite et l'inhibition accrue provoquent une perte de tonicité musculaire.

L'étude de chiens narcoleptiques montre que des mutations des gènes qui codent les récepteurs d'un neuromédiateur, l'orexine, sont responsables de la cataplexie et des autres symptômes de la narcolepsie en supprimant les impulsions excitatrices (*en violet*) des cellules qui maintiennent la tonicité et l'éveil des muscles.



Terese Winslow

rôle important dans la commande de la tonicité musculaire.

Les mutations qui perturbent le système de l'orexine pourraient être responsables de certains cas de narcolepsie humaine, mais certainement pas de tous, car la plupart des personnes atteintes de la maladie n'ont aucun parent narcoleptique, et la maladie ne se manifeste souvent qu'à l'âge adulte. De surcroît, lorsqu'une personne qui a un vrai jumeau est atteinte, ce dernier n'est atteint que dans 25 pour cent des cas. Manifestement la narcolepsie humaine est acquise, et les facteurs de l'environnement qui perturbent le système de l'orexine, semblent reproduire les symptômes qui sont causés par les mutations, ou détériorer des systèmes de neurones qui sont étroitement associés au système de l'orexine.

Une maladie auto-immune ?

Quelques équipes supposent que des facteurs environnementaux inconnus stimulent une réaction auto-immune, qui finit par détériorer des neurones,

dans les circuits cérébraux qui commandent le réveil et la tonicité musculaire. En 1984, par exemple, Yutaka Honda et ses collègues de l'Hôpital Siewa de Tokyo trouvèrent que les cellules de 135 narcoleptiques japonais comportaient une même molécule que le système immunitaire utilise pour distinguer le soi du non-soi (cette molécule est un «antigène leucocytaire humain», ou molécule HLA). Comme cette molécule particulière se retrouve chez près de 35 pour cent de Japonais non narcoleptiques, le type HLA ne détermine pas complètement la narcolepsie, mais il la favorise.

Les molécules HLA sont des structures en forme de fourche dont se servent les cellules de l'organisme pour présenter au système immunitaire des morceaux des protéines qu'elles contiennent. Généralement, les cellules immunitaires attaquent les substances étrangères (telles les bactéries qui infectent l'organisme), ainsi que les cellules infectées par des virus, qui fabriquent des protéines virales au lieu des protéines cellulaires normales.

Les médecins utilisent les types HLA pour classer les individus, car un tissu greffé n'est toléré que si le donneur est du même type HLA que le receveur. Certaines maladies auto-immunes atteignent plutôt des personnes des types HLA particuliers, vraisemblablement parce que les molécules HLA, liées à des antigènes, ressemblent à des molécules qui provoquent une réaction du système immunitaire, qui détériore alors les cellules normales.

Les médecins cherchent aujourd'hui si les systèmes immunitaires des narcoleptiques détruisent par erreur les récepteurs cérébraux de l'orexine. Comme l'organisme produit sans cesse de tels récepteurs, la réaction auto-immune devrait se poursuivre pendant toute la durée de la maladie. Toutefois on n'a pas détecté ce type de réaction chez les personnes atteintes de narcolepsie.

D'autres réactions auto-immunes pourraient avoir lieu. Par exemple, une réaction auto-immune limitée pourrait avoir lieu si elle détruisait les neurones qui portent les récepteurs de l'orexine ou, du moins, les parties qui portent ces récepteurs. La maladie pourrait également survenir si la réaction endommageait les circuits neuronaux qui règlent le sommeil, plutôt que les cellules du système de l'orexine : l'atteinte auto-immune des neurones ou des récepteurs, au niveau du *locus coeruleus* ou dans d'autres zones cérébrales associées au sommeil, produirait le syndrome, malgré un fonctionnement normal des neurones sécréteurs d'orexine et de leurs récepteurs.

Seule l'étude du cerveau de personnes atteintes révélera si la narcolepsie est d'origine auto-immune. Depuis l'identification de la maladie par le médecin français Jean-Baptiste Édouard Gélinau, en 1880, des médecins ont vainement examiné les cerveaux de patients en y recherchant des dégâts neurologiques qui expliqueraient les symptômes. Dans les années 1980 et 1990, les médecins de Stanford ont observé que les cerveaux de chiens narcoleptiques comportaient un nombre anormalement élevé de récepteurs de trois neuromédiateurs (l'acétylcholine, la dopamine et la noradrénaline), et des concentrations supérieures en certains de ces neuromédiateurs. Puis, au début des années 1990, à l'Université du Michigan, Michael Aldrich détecta des changements analogues dans les cerveaux de

Le traitement de la narcolepsie

Le traitement actuel de la narcolepsie fait appel à plusieurs classes de médicaments et à des traitements comportementaux.

Contre la somnolence et les accès de sommeil, le traitement de première intention est le modafinil, éveillant central pur non amphétaminique. En cas d'échec, malgré un ajustement soigneux de la posologie, on peut utiliser des dérivés amphétaminiques (méthylphénidate, mazindol) ou d'autres traitements (déprényl, pémo-line) ; et, en cas de nouvel échec, les médecins administrent des amphétamines (dexamphétamine).

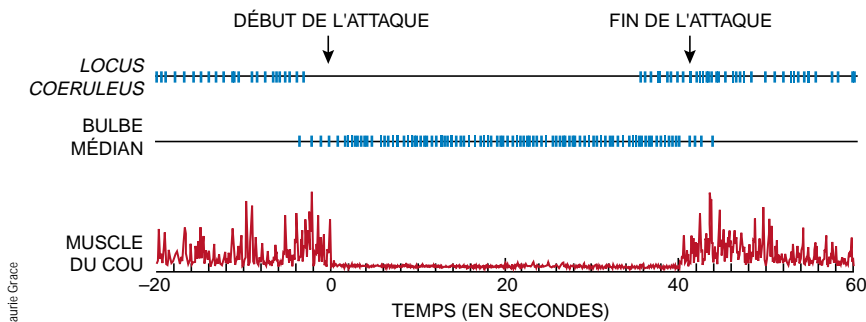
Contre la cataplexie, les antidépresseurs tricycliques (clomipramine ou désipramine) sont efficaces, mais parfois mal tolérés. On utilise également des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, ou des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Seules les amphétamines et leurs dérivés, le mazindol, et, à un moindre degré la sélégiline, peuvent agir à la fois contre la somnolence et contre la cataplexie.

Le mauvais sommeil est traité à l'aide d'hypnotiques classiques, benzodiazépines ou non. Le Gamma-OH est aujourd'hui déconseillé, compte tenu des abus possibles.

À côté de ces méthodes médicamenteuses, les médecins cherchent à programmer des sommes répartis dans la journée, et de durée limitée (moins de 20 minutes), aux heures de somnolence maximale reconnues par les malades (le plus souvent, après le déjeuner et en fin d'après-midi). Ils demandent également aux malades d'organiser leur journée de travail en fonction des variations de somnolence.

En cas d'état de «mal cataplectique» (attaques répétées subintrantes : quand l'une commence avant que la précédente soit terminée), le médecin doit interrompre tous les traitements en cours, hospitaliser le malade, réintroduire lentement les tricycliques et tester l'action des amphétamines.

Michel BILLIARD
Service de neurologie B, Centre hospitalier universitaire de Montpellier



3. DES ENREGISTREMENTS ÉLECTRIQUES du cerveau et des muscles du cou d'un chien narcoleptique montrent que des cellules du *locus coeruleus* sont inactives pendant la paralysie musculaire d'une attaque de cataplexie, tandis que les cellules du bulbe médian sont actives.

Cette activité anormale semble provenir de la dégénérescence de cellules du noyau amygdalien : une coupe réalisée sur un chien (à droite) montre des discontinuités des axones, ces prolongements des neurones qui vont au contact d'autres neurones.

personnes narcoleptiques. Toutefois de telles modifications des concentrations en neuromédiateurs et en récepteurs peuvent résulter de changements physiologiques, telles des perturbations du sommeil : on ignore s'ils sont la cause ou le résultat de la maladie.

Pourquoi n'a-t-on pas trouvé les signes d'une détérioration cérébrale chez les narcoleptiques? A-t-on fait la recherche à un stade inapproprié de la maladie? La narcolepsie est une maladie chronique qui progresse peu en général. Après l'apparition des symptômes, l'état des malades ne change plus, de sorte que certains supposent que la lésion se produit assez rapidement, lorsque les premiers signes apparaissent. Les traces laissées par les processus dégénératifs qui se sont produits vers l'âge de 20 ans devraient être effacées par les cellules de maintien du cerveau bien avant la mort de la plupart des malades, et tout indice restant serait masqué par la dégénérescence normale liée au vieillissement. Une perte de neurones serait alors indécidable, à moins que les cellules mortes ne soient concentrées dans une zone particulière, comme dans la maladie de Parkinson, ou qu'un nombre très important de neurones ne meurent, comme dans la maladie d'Alzheimer.

À la recherche des séquelles d'une lésion initiale, nous avons examiné les cerveaux de chiens narcoleptiques peu après l'apparition des symptômes. Grâce à un colorant qui détecte les neurones lésés, nous avons démontré que, chez les chiens âgés de un à deux mois, des neurones situés dans certaines zones cérébrales dégénèrent avant que les symptômes apparaissent ; la dégénérescence devient imperceptible dès que les chiens sont âgés de plus de six mois.

Chez les chiens, la dégénérescence était plus prononcée dans le noyau amygdalien, une structure cérébrale qui intervient dans l'émotion et l'endormissement, et dans des régions adjacentes à la partie inférieure du cerveau antérieur. Bien que le tronc cérébral serve de relais pour certains symptômes de la narcolepsie, il ne présentait aucun signe de dégénérescence. Nous supposons que la détérioration du noyau amygdalien et des zones adjacentes au cerveau antérieur provoque les symptômes moteurs de la narcolepsie en activant de manière intempestive des circuits cerveau-tronc cérébral intacts, tout comme le conducteur d'une voiture qui fonctionne correctement peut en perdre le contrôle s'il appuie sur l'accélérateur au mauvais moment.

Nos résultats répondent à une question, mais en posent bien d'autres. Quelle est l'origine des lésions que nous avons observées dans le noyau amygdalien et des autres régions du cerveau antérieur des chiots narcoleptiques? Est-ce le résultat d'une réaction auto-immune, comme semblent l'indiquer les études réalisées sur l'homme? L'anomalie observée sur le récepteur de l'orexine déclenche-t-elle la lésion? Peut-on prévenir ces lésions, ou sont-elles réversibles?

Jusqu'à ce que la médecine trouve des réponses, elle ne peut proposer aux malades que des médicaments qui jugulent les symptômes. Des stimulants comme la Ritaline ou le Cylert contrecarrent en partie la somnolence ; des amphétamines stimulent les récepteurs de la dopamine, afin d'augmenter l'éveil. Un autre produit au mécanisme d'action encore mal connu, le Modiodal, semble stimuler les neurones sécréteurs d'orexine, ainsi que d'autres populations neuronales de

l'hypothalamus qui activent à leur tour les systèmes cérébraux d'éveil. Toutefois tous ces médicaments ne sont efficaces que pendant de courtes périodes et ils ont parfois des effets secondaires désagréables, tels qu'agitation, sécheresse de la bouche et anxiété.

Pour prévenir les attaques de cataplexie de la narcolepsie, les médecins peuvent prescrire des produits qui augmentent l'action de la noradrénaline dans le cerveau. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, par exemple, bloquent l'enzyme qui dégrade la noradrénaline une fois qu'elle a été libérée par les neurones ; des composés comme le Prozac sont dégradés en composés qui activent les récepteurs de la noradrénaline. Le gamma hydroxybutyrate (GHB), au mode d'action encore mal connu, semble également efficace. Le traitement de la narcolepsie, fondé sur les explorations récentes de la maladie, s'améliore.

Jerome SIEGEL est professeur de psychiatrie à l'Université de Los Angeles.

Encyclopedia of Sleep and Dreaming, sous la direction de Mary A. Carskadon, Macmillan, 1993.

Alan RECHTSCHAFFEN et Jerome M. SIEGEL, *Sleep and Dreaming*, in *Principles of Neural Science*, 4^e édition, sous la direction d'Eric R. Kandel, James H. Schwartz et Thomas M. Jessel, McGraw-Hill, 1999.

Jerome SIEGEL, *Brainstem Mechanisms Generating rem Sleep*, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3^e édition, sous la direction de Meir H. Kryger, Thomas Roth et William C. Dement, W.B. Saunders, 2000.

D'autres articles peuvent être consultés : www.bol.ucla.edu/~jsiegel sur le réseau Internet.