



HAL
open science

Rôle du système limbique dans le déclenchement des cataplexies dans la narcolepsie de type 1

M. Villalba, G. Girardeau, C. Peyron

► **To cite this version:**

M. Villalba, G. Girardeau, C. Peyron. Rôle du système limbique dans le déclenchement des cataplexies dans la narcolepsie de type 1. Médecine du sommeil, 2022. hal-03963436

HAL Id: hal-03963436

<https://hal.science/hal-03963436>

Submitted on 30 Jan 2023

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.

**Rôle du système limbique dans le déclenchement des cataplexies
dans la narcolepsie de type 1**

Role of the limbic system in triggering cataplexy in narcolepsy type 1

Manon VILLALBA¹, Gabrielle GIRARDEAU² & Christelle PEYRON^{1*}

Affiliations :

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Equipe SLEEP, CNRS UMR5292, INSERM U1028, Université Lyon1, CH le Vinatier, Neurocampus Michel Jouvét, 95 BD Pinel, Bron, France.

² Equipe ATIP/Avenir, Institut du Fer à Moulin, UMR-S 1270 Inserm / Sorbonne Université, 17 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France

* Correspondance à : CP; peyron@sommeil.univ-lyon1.fr

Résumé

La narcolepsie de type 1 est une maladie neurologique orpheline qui se caractérise par deux symptômes majeurs : une hypersomnolence diurne et des épisodes de cataplexie. La narcolepsie de type 1 est la conséquence de la perte des neuropeptides à hypocrétine (aussi appelés orexine), dont l'étiologie est probablement autoimmune. La cataplexie est un symptôme pathognomonique de la pathologie, lié à l'absence d'orexine. Elle se définit par une perte soudaine et involontaire du tonus musculaire au cours de l'éveil, sans perte de conscience. La sévérité et la fréquence des épisodes sont très variables d'un individu à l'autre.

A l'heure actuelle, les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la cataplexie sont assez mal compris. Toutefois, de nombreuses observations cliniques ont établi que les attaques de cataplexie sont très souvent déclenchées par de fortes émotions positives chez les patients ou un contexte positif tel que le jeu, les interactions sociales ou la nourriture appétente dans les modèles animaux de narcolepsie. Dans cette étude, afin d'apporter un éclairage sur le mode de déclenchement de la cataplexie, nous passons en revue l'état de nos connaissances issues d'études cliniques et précliniques. Nous nous intéressons plus particulièrement aux structures du système limbique, lieu de traitement des émotions, ainsi qu'à la dynamique d'interaction entre ces structures et avec les neurones à hypocrétine et monoaminergiques.

Mots clefs : hypersomnie, émotion, amygdale, noyau accumbens, cortex préfrontal

Title: **Role of the limbic system in triggering cataplexy in narcolepsy type 1**

Summary

Narcolepsy type 1 is an orphan neurological disease characterized by two major symptoms: excessive daytime sleepiness and episodes of cataplexy. Narcolepsy type 1 is the consequence of the loss of hypocretin neuropeptides (also called orexin), the etiology of which is probably autoimmune. Cataplexy is a pathognomonic symptom of the pathology, linked to the absence of orexin. It is defined by a sudden and involuntary loss of muscle tone during wakefulness, without loss of consciousness. The severity and frequency of episodes vary greatly from one individual to another.

At present, the neurobiological mechanisms underlying cataplexy are poorly understood. However, numerous clinical observations have established that attacks of cataplexy are mostly triggered by strong positive emotions in patients or positive contexts such as play, social interactions or palatable food in animal models of narcolepsy. In this study, in order to shed light on the mode of onset of cataplexy, we review the state of our knowledge from clinical and pre-clinical studies. We particularly focus our interest to structures of the limbic system, where emotions are processed, as well as the dynamics of interaction between these structures and hypocretin and monoaminergic neurons.

Keywords: hypersomnia, emotion, amygdala, nucleus accumbens, prefrontal cortex

Introduction

La narcolepsie est une maladie neurologique orpheline dont la prévalence est de 25 à 50 personnes pour 100 000 [1]. Le premier symptôme observé chez les patients souffrant de narcolepsie est une hypersomnolence diurne accompagnée d'attaques de sommeil irrépessibles. Cette pathologie touche autant les femmes que les hommes et apparaît généralement à l'adolescence. Quatre autres symptômes sont également fréquemment rapportés : un sommeil de nuit perturbé, des hallucinations hypnagogiques, des paralysies de sommeil, et des cataplexies. A l'hypersomnolence diurne s'ajoute une dysrégulation du sommeil paradoxal (SP ou Rapid Eye Movement sleep pour les anglophones). Chez un individu sain, le SP apparaît à la suite du sommeil lent et est présent dans la seconde partie de la nuit. Chez les patients souffrant de narcolepsie, le SP est présent dans les 15 premières minutes du sommeil de nuit. Ils présentent également des endormissements anormaux en SP (SOREM pour Sleep Onset into REM sleep) lors des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) donc dans la journée ou en début de nuit.

Les premiers cas de narcolepsie ont été décrits par le Dr. Gélinau dès la fin du XIX^{ème} siècle. Le XX^{ème} siècle a apporté une meilleure description clinique de la pathologie et a révélé le lien entre narcolepsie et immunité, révélant la forte association génétique avec l'allèle d'histocompatibilité HLA DQB1*0602 qui est présent chez 90 à 95% des patients atteints de NT1 [2, 3]. Cependant, c'est à la naissance du XXI^{ème} siècle que notre compréhension de la maladie a fait un pas de géant grâce la découverte des neuropeptides hypocrétines aussi appelés orexines [4, 5]. Elle a permis de montrer que la narcolepsie humaine de type 1 (NT1), anciennement appelée « avec cataplexie », est due à l'absence d'hypocrétine, sécrétée par une petite population de neurones (<80 000 neurones chez l'homme) située dans l'hypothalamus tubéral [6, 7]. Ceci se traduit par un taux d'hypocrétine extrêmement bas ou indétectable dans le liquide céphalo-rachidien des patients NT1 (inférieur à 110 pg/mL) [8]. Ces dix dernières années ont apporté de nombreuses données en faveur de l'hypothèse selon laquelle la NT1 serait due à la mort des neurones à hypocrétine, à la suite d'une attaque auto-immune ciblée [9-11].

La cataplexie est un symptôme majeur et pathognomonique de la pathologie, ce qui en fait l'un des meilleurs critères de diagnostic de la maladie. Ce symptôme provoqué par de fortes émotions est caractérisé par une perte involontaire et soudaine du tonus musculaire au cours de l'éveil alors que la conscience est préservée. En effet, le patient est capable de se remémorer ce qu'il s'est passé avant, pendant et après l'épisode [12, 13].

La cataplexie et les processus neurobiologiques qui sous-tendent son expression sont encore mal compris. Un des aspects fascinants de ce symptôme est son lien avec les émotions. Chez certaines espèces, on peut observer une perte de tonus musculaire déclenchée par la peur en contexte de grand danger, comme réaction physiologique et stratégie de défense pour la survie. La cataplexie en revanche est provoquée préférentiellement par une émotion positive et inattendue, dans le cadre d'interactions sociales. Elle est handicapante et met la personne en danger (chute, vulnérabilité).

Après une description comportementale des cataplexies chez l'humain et l'animal et des facteurs émotionnels déclenchant la cataplexie, nous récapitulerons l'état de nos connaissances sur les structures du système limbique qui pourraient être impliqués dans le déclenchement des cataplexies, sur la dynamique temporelle au sein de ce réseau de structures et sur leurs interactions avec les neurones à hypocrétine. Nous apporterons ainsi un éclairage sur les possibles processus neurobiologiques conduisant au déclenchement de la cataplexie.

I- Description comportementale de la cataplexie

1) Chez l'Humain

L'étendue de la perte de tonus musculaire observée dans la cataplexie est variable d'un patient à un autre ou même d'une cataplexie à une autre. L'atonie musculaire peut être limitée aux muscles de la face ou de la nuque [14-16], on parle alors de cataplexie partielle. Elle peut aussi concerner tous les muscles squelettiques à l'exception du diaphragme et des muscles extra-oculaires [12, 14], provoquant la chute du patient. La cataplexie est généralement bilatérale, même si un côté du corps peut être plus atteint que l'autre. L'atonie suit généralement une progression allant du haut du corps jusqu'aux jambes.

Les chutes sont rapportées par environ 1/3 des patients mais les blessures pendant la cataplexie sont rares car la plupart des patients ressentent la survenue de la crise et sont capables de s'asseoir, de s'allonger avant de tomber, ou de se protéger [12, 14, 17].

Les épisodes de cataplexie ont une durée variable, allant de moins d'une seconde à quelques minutes, et se terminent de façon soudaine avec le retour du tonus musculaire.

Leur fréquence est variable d'un patient à l'autre : elles peuvent être très rares (1 par an ou moins) à très fréquentes (plusieurs par jour). De nombreux patients rapportent que la privation de sommeil ou la fatigue accentue la fréquence des attaques. Mais à ce jour, aucune étude n'a

démonstré, chez l'humain, de corrélation entre ce symptôme et le manque de sommeil. La fréquence des attaques a tendance à diminuer avec l'âge [1, 17, 18], possiblement parce que les patients acquièrent un meilleur contrôle des émotions déclenchant les crises. Dans ce sens, certains patients disent apprendre à éviter les situations propices à l'induction de cataplexies afin d'en diminuer leur fréquence [15]. Ce comportement peut conduire à l'isolement social des patients et à une diminution de leur qualité de vie.

2) Chez l'Animal

Les modèles animaux de narcolepsie présentent les principaux symptômes observés dans la pathologie humaine : une fragmentation des états de vigilance avec des quantités accrues de SP pendant la phase active et des attaques de cataplexie.

Chez le chien, les attaques de cataplexie conduisent à une perte bilatérale de tonus musculaire dans 98% des cas [19]. La cataplexie commence souvent par une atonie musculaire des pattes arrière (80%), qui peut se propager aux pattes avant puis à la nuque, pour atteindre l'ensemble du corps (41%).

Pour l'ensemble des modèles murins de la narcolepsie, une définition consensuelle de la cataplexie a été établie par un collectif de spécialistes en 2009 [20]. D'un point de vue comportemental, la cataplexie se définit comme un épisode abrupt de perte de tonus musculaire durant au minimum 10 secondes et faisant suite à au moins 40 secondes d'éveil actif. Aucune étude ne permet à ce jour de conclure si l'état de conscience est préservé chez la souris pendant la cataplexie. La durée d'un épisode de cataplexie est assez courte et variable (de 10 secondes à 2 minutes, en moyenne 30-40 secondes). Il se termine par une récupération brusque du tonus musculaire et de l'activité comportementale précédant l'épisode. Comme chez l'humain, les cataplexies sont peu nombreuses et leur fréquence varie d'un jour à l'autre, et d'un animal à l'autre [21]. Récemment, nous avons montré qu'il y a plus de cataplexies chez les femelles que les mâles, parce qu'elles en font deux fois plus pendant le stade d'œstrus (la phase d'ovulation chez la souris) [21]. Les cataplexies apparaissent uniquement pendant la période d'activité chez la souris, donc la nuit.

De manière générale, les souris font peu de cataplexie. Toutefois, seules les cataplexies totales sont analysées parce que les outils de mesure actuels (vidéos, EEG, EMG nuchal) ne permettent pas de détecter sans ambiguïté des cataplexies partielles qui seraient limitées à la face ou à la tête comme c'est le cas chez les patients [22]. La fréquence des cataplexies est donc probablement sous-évaluée.

II- Les facteurs déclenchant de la cataplexie

1) Chez l'Humain

La cataplexie est déclenchée par une forte émotion notamment positive comme le rire, l'exultation, ou la surprise (telle que la rencontre non prévue avec un ami) [17, 23]. Plus rarement, la cataplexie peut être associée à des émotions négatives comme la colère, la frustration, le stress ou la peur [14, 17]. De plus, certains patients ont des épisodes de cataplexies « spontanées » pour lesquels ils n'ont pu identifier de facteur déclenchant [12, 17]. Contrairement aux animaux, la nourriture n'est généralement pas un facteur déclenchant chez l'humain.

2) Chez l'Animal

Chez le chien, le jeu (interactions sociales) ou la nourriture appétente sont de bons facteurs déclenchants. Chez la souris, les cataplexies sont provoquées par différents stimuli tels que l'exploration active, le toilettage ou la course [24-26]. Elles sont aussi favorisées par les interactions sociales ou la prise de nourriture très palatable telles que le chocolat, les céréales ou le lait concentré sucré [27, 28], ou encore par des odeurs attractives ou aversives [29]. Le mode d'induction le plus souvent utilisé en recherche chez la souris est l'accès à du chocolat. En effet, les souris narcoleptiques ont 8 à 10 fois plus de cataplexies quand elles ont accès à du chocolat [21, 28]. Nous avons aussi montré qu'une privation de SP induit chez la souris une augmentation du nombre de cataplexies dans les minutes qui précèdent le rebond de SP [30].

III- Hypocrétine et cataplexie

Les premières observations de cataplexie chez l'animal ont été rapportées dans les années 70 chez le chien par les Drs W. Dement et M. Mitler de l'Université de Stanford en Californie [31]. Depuis, il a été montré que les chiens narcoleptiques élevés à Stanford sont porteurs de mutations du gène codant pour le récepteur 2 de l'hypocrétine [32]. Le premier modèle de souris narcoleptiques a été créé par l'invalidation du gène codant pour la préprohypocrétine (les souris Orex-KO), le précurseur de deux neuropeptides hypocrétine [24]. C'est encore aujourd'hui le modèle le plus utilisé. D'autres modèles murins de NT1 ont ensuite été créés : les souris Orexine/Ataxine 3 [33] dont la mort des neurones à hypocrétine est progressive et presque totale après 12 semaines post-natales ; les souris délétées des gènes des deux récepteurs à hypocrétine [34] ; les souris Orexine-DTA dont la mort des neurones à hypocrétine est inductible et rapide

[35] ou encore les souris Orexine-HA dont la mort des neurones à hypocréline est induite par un processus autoimmunitaire [36]. Toutes montrent une fragmentation des états de vigilance, une dérégulation du SP et des attaques de cataplexie.

L'ensemble de ces modèles animaux et les études pharmacologiques ont permis de démontrer le lien fort qui existe entre le système à hypocréline et la cataplexie. En effet, l'administration, de fortes doses et de façon chronique, d'antagonistes aux récepteurs hypocrélinergiques (Lemborexant (30mg/kg) et Almorexant (100mg/kg)), chez des souris sauvages, provoque les symptômes de la narcolepsie, avec notamment un état répondant à la définition comportementale des cataplexies murines [37]. Ainsi, quelle que soit la méthode utilisée pour perturber le système hypocrélinergique, les animaux expriment un phénotype de narcolepsie avec cataplexie, donc de NT1. D'ailleurs, le rétablissement de l'hypocréline dans le système nerveux central permet de supprimer les symptômes (cataplexies et fragmentation de l'éveil et du sommeil) chez ces modèles animaux. En effet, l'administration systémique d'hypocréline chez le chien narcoleptique [38], l'injection intra-cérébro-ventriculaire d'hypocréline chez des souris Orexine/Ataxine 3 [39], la mise en place de greffons de neurones à hypocréline chez des souris Orexine/Ataxine3 [40], ou encore l'infusion intrathécale d'hypocréline chez des souris Orex-KO [41] suppriment les cataplexies. Les injections intrapéritonéales ou intra-cérébro-ventriculaires d'agonistes non-peptidergiques des récepteurs 2 à hypocréline (YNT-185 et AL-OXB) permet également une réduction des cataplexies chez les souris Orex-KO et Orexine/Ataxine3 [42, 43]. Le lien physiopathologique entre l'hypocréline et la cataplexie est donc bien établi. Cependant, les mécanismes neurobiologiques les reliant sont très peu connus.

IV- Hypothèse actuelle sur la neurobiologie de la cataplexie

L'atonie musculaire observée lors des cataplexies est phénotypiquement et cliniquement très similaire à celle du SP [44]. En effet, le réflexe ostéo-tendineux de Hoffmann est aboli durant le SP [45] et pendant la cataplexie [46-48]. L'abolition des ondes f, évoquées par des stimulations électriques, pendant la cataplexie suppose une inhibition supra-spinale [49], suggérant une hyperpolarisation des motoneurones pendant la cataplexie, comme cela a été démontré pour le SP [50, 51]. Comme le SP peut apparaître à n'importe quel moment de la journée chez les patients [52] et les souris narcoleptiques [30], il a été proposé que la perte de tonus musculaire observée lors de la cataplexie pourrait être le reflet d'une activation

inappropriée du réseau de l'atonie musculaire du SP, pendant l'éveil, sous l'effet d'une forte émotion et en absence d'hypocrétine [12]. Cependant, cette hypothèse est aujourd'hui discutée, et une hypothèse émergente propose que la cataplexie serait un état distinct du SP [53].

Le réseau neuronal permettant l'expression des cataplexies est aujourd'hui sujet à débat, et les données insuffisantes pour donner une vision claire des processus neurobiologiques exécutifs impliqués. Il est toutefois admis que les émotions sont très souvent à l'origine des attaques de cataplexie. Dans la suite de cette revue, nous nous intéressons aux structures du système limbique qui pourraient être impliquées, ainsi qu'à la dynamique d'interaction entre ces structures, et avec les neurones à hypocrétine, ceci afin d'apporter un éclairage sur le mode de déclenchement de la cataplexie.

V- Etat de nos connaissances sur la neurobiologie des émotions

Dans le règne animal, nous faisons face à un flot constant d'informations sensorielles. Notre capacité à reconnaître et isoler convenablement les stimuli à valence négative (annonceurs de dangers) ou positive (annonceur de récompenses, de plaisir) est nécessaire à notre survie.

L'émotion est à la fois une réaction psychologique et physique à la perception multi-sensorielle de l'environnement, qui se manifeste par une réaction corporelle (interne) et génère une réaction comportementale (externe). La notion d'émotion est un état interne subjectif, elle est donc difficile à étudier chez l'animal. Ce sont les réponses physiologiques (rythmes cardiaque, respiratoire) et les comportements motivés d'évitement ou d'approche, qui sont étudiés et quantifiés comme approximation de l'émotion ressentie par l'animal [54]. Les circuits neuronaux sous-jacents à l'attribution d'une valence aux stimuli environnementaux, impliquant le système limbique, sont hautement conservés dans le cerveau des mammifères [55]. Aujourd'hui, plusieurs structures cérébrales interconnectées jouent un rôle clef dans le codage de la valence émotionnelle, mais la dynamique en temps réel entre ces structures reste encore largement incomprise. Cependant, des études récentes ont permis de montrer que des mécanismes neurobiologiques distincts sont mis en jeu pour différencier une information négative, qui produit un comportement de peur ou de fuite, d'une information positive amenant à un comportement d'approche et de plaisir [56-59]. L'amygdale, le noyau accumbens et le cortex médial préfrontal sont des structures clés parmi un large réseau codant pour le traitement des émotions. Elles sont également mises en jeu dans la NT1.

L'amygdale, située dans le lobe temporal, est appelée le « centre émotionnel » [55]. Elle serait le nœud central pour le codage des émotions [60]. Le complexe amygdalien est composé de différents noyaux [55]. Le noyau basolatéral (BLA), qui comprend l'amygdale latérale et basale, est la porte d'entrée des informations sensorielles. Il contient des neurones principaux glutamatergiques (85%) et des interneurons inhibiteurs (15%). Le noyau central, ou amygdale centrale (CeA), comprenant essentiellement des neurones GABAergiques, est la porte de sortie des informations [55, 60, 61] vers les structures du tronc cérébral déclenchant les réactions physiologiques (hormones, rythme cardiaque...) et comportementales.

La BLA reçoit des informations de multiples modalités sensorielles en provenance du thalamus et du cortex, ainsi que des informations venant de l'hippocampe. Les neurones de la BLA répondent à la fois à des informations de valence positive et négative. Le codage de la valence est médié par les différentes populations neuronales qu'elle contient, et qui projettent sur des cibles différentes pour conduire à des comportements opposés (approche ou évitement) [56, 57, 59, 62].

L'attribution d'une valence négative est liée aux projections des neurones de la BLA sur le noyau centro-médian de l'amygdale (CeM) [59]. L'activation optogénétique des terminaisons axonales de la BLA dans la CeM médie le renforcement négatif entre l'association d'un son et d'un choc électrique chez la souris, et la photo-inhibition de cette voie altère le renforcement négatif et améliore le renforcement positif [59]. L'activation des projections des neurones de la BLA vers le noyau accumbens (NAc) et le cortex préfrontal médian (mPFC) sous-tendent, en revanche, des comportements d'approche [59]. En effet, la BLA et le NAc sont impliqués dans la formation d'association cible-récompense [59, 63]. L'activation optogénétique des terminaisons axonales de la BLA dans le NAc conduit à un renforcement positif [59].

Le mPFC est aussi impliqué dans la gestion des processus émotionnels positifs conduisant à des comportements d'approche. Il est subdivisé en 4 sous-régions : le cortex précentral médial, le cortex cingulaire antérieur, le cortex prélimbique et le cortex infralimbique [61]. De nombreuses études ont montré que le mPFC est activé lorsqu'un sentiment de bonheur est ressenti à la suite d'un stimulus visuel plaisant ou d'une récompense [64-67]. De plus, chez le rat, l'inhibition pharmacologique des neurones du mPFC par des agonistes GABAergiques diminue la réponse comportementale de renforcement positif [68, 69]. L'expression du marqueur d'activité neuronale cFos augmente dans les cortex prélimbique et infralimbique après prise de chocolat, et dans les cortex cingulaire antérieur et infralimbique après prise de

sucrose, deux stimuli plaisants [70, 71]. Par enregistrements multi-unitaires des neurones dans le mPFC chez le rat, une équipe a montré que 25% des neurones situées dans les cortex prélimbique et infralimbique augmentaient leur taux de décharge à la suite d'une récompense (sucrose), indiquant qu'ils sont impliqués dans les comportements liés à une valence positive [72]. La photostimulation de la voie BLA sur le cortex prélimbique conduit, en revanche, à une augmentation du comportement de peur chez la souris alors que son inhibition chimogénétique ou optogénétique réduit ce comportement de peur [73].

Le NAc est un acteur clef du circuit de la récompense et de la motivation. Il est connecté aux structures du réseaux limbiques, notamment au mPFC, et aux noyaux gris centraux qui aident à planifier un mouvement ou un raisonnement [74]. Il est subdivisé en deux sous-parties : le cœur (ou partie caudale) et la coquille (ou partie rostrale). Certaines structures, comme l'hippocampe, projettent à la fois sur le cœur et la coquille (pour revue [75]). D'autres, telle que le mPFC, projettent différemment sur le NAc : le cortex infralimbique projette préférentiellement sur la coquille, alors que les cortex prélimbique et cingulaire antérieur projettent préférentiellement sur le cœur. Le cœur projette sur des cibles striatales classiques : le pallidum, le noyau entopédonculaire, et la substance noire. La coquille, quant à elle, projette sur l'aire préoptique latérale, l'hypothalamus latéral, des groupes cellulaires dopaminergiques et dans les aires caudales mésencéphaliques associées aux fonctions locomotrices (pour revue [75]). Ces différences d'afférences et de projections soulèvent la possibilité que le cœur et la coquille puissent jouer des rôles différents dans le comportement de recherche de la récompense, qui ne sont pas encore bien déterminés [76].

VI- Système limbique et cataplexie

Les structures du système limbique telle que l'amygdale, le NAc ou le mPFC sont impliquées dans la régulation des émotions positives. Dans cette partie, nous allons voir comment ces structures cérébrales limbiques sont impliquées dans les mécanismes de la cataplexie.

1) L'amygdale

L'amygdale étant une structure clef dans l'intégration des émotions, plusieurs études se sont intéressées à son activité dans la narcolepsie. Dans une étude de neuropsychologie, les auteurs ont étudié la modulation émotionnelle, par la présentation d'images positives, neutres et négatives, du réflexe de sursaut acoustique chez des patients souffrant de narcolepsie et des

sujets sains [77]. Ce réflexe est une réaction déclenchée par des stimuli négatifs et dont la modulation est dépendante de l'amygdale chez l'animal comme chez l'humain. En effet, chez les patients présentant une lésion de l'amygdale ce réflexe est perdu [78-80]. Khatami et coll. [77] ont montré que les patients souffrant de narcolepsie présentaient une modulation du réflexe de sursaut similaire à celui des sujets témoins, sauf lors de la présentation d'images déplaisantes, où celui-ci n'était pas potentialisé, suggérant que l'amygdale est dysfonctionnelle chez ces patients. A l'inverse, l'amygdale est hyperactivée dans des situations positives (gain d'argent) ou la présentation d'images humoristiques en comparaison aux témoins, sous imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [64, 81]. Ceci suggère que le traitement par l'amygdale de l'information émotionnelle, positive et négative, est dérégulé chez les patients souffrant de narcolepsie.

La cataplexie chez l'humain est un évènement rare et difficile à provoquer en condition clinique. Aussi, peu de données d'imagerie cérébrale sont disponibles. Toutefois, il a été observé chez quelques sujets, une hyperactivation de l'amygdale sous IRMf ou par tomographie par émission monophotonique au cours de cataplexies induites par la présentation de vidéos humoristiques [82, 83]. Plus intéressant encore, il a été montré que l'amygdale est plus activée pendant la cataplexie provoquée par le rire que pendant le rire seul [82]. Ces données corrélatives suggèrent que l'amygdale pourrait participer aux processus émotionnels positifs qui induisent la cataplexie.

Chez la souris narcoleptique Orex-KO, la prise de chocolat, stimulus à valence positive chez le rongeur, induit une forte augmentation du nombre de cataplexie, et le nombre de neurones exprimant le marqueur d'activité cFos dans la BLA est positivement corrélé au nombre de cataplexies observées à la suite de la prise de chocolat [28], indiquant une activation des neurones de l'amygdale. Dans une ancienne étude, Gulyani et coll. [84] ont enregistré l'activité de 42 neurones dans la BLA et la CeA pendant la cataplexie et les états de vigilance chez le chien narcoleptique libre de ses mouvements. Parmi ces neurones, 17 neurones étaient principalement actifs pendant le sommeil et 6 d'entre eux ont montré un taux de décharge augmenté pendant la cataplexie par rapport à leur taux de décharge durant l'éveil actif précédant l'épisode de cataplexie. Ces neurones ont retrouvé leur taux d'activité basal une fois le tonus musculaire restauré. De plus, parmi les 42 neurones enregistrés, 11 neurones étaient principalement actifs pendant l'éveil, et 5 d'entre eux ont réduit leur taux d'activité pendant la cataplexie de façon similaire à leur taux de décharge pendant le sommeil. Ces résultats indiquent que des sous-populations de neurones de l'amygdale ont une activité de décharge qui

est modulée lors des cataplexies. Cependant, la nature neurochimique de ces populations n'a pas été identifiée. Plus récemment, grâce à l'utilisation de l'imagerie calcique chez des souris Orex-KO, Sun et coll. [85] ont visualisé l'activité de 186 neurones GABAergiques de la CeA pendant le cycle veille-sommeil et lors des cataplexies. Deux types de neurones ont été observés : 15 neurones GABAergiques étaient actifs pendant un épisode de cataplexie (73% d'entre eux étaient actifs exclusivement pendant la cataplexie) ; et 112 neurones GABAergiques étaient actifs pendant la période d'hyperactivité motrice qui fait suite à la présentation d'un stimulus aversif (l'odeur de coyote) ainsi que tout le long de la cataplexie déclenchée par le stimulus. Parmi ces derniers neurones, l'activité électrique de 44,6% d'entre eux n'était pas modulée en fonction des états de vigilance alors que 35,7% étaient des neurones préférentiellement actifs pendant l'éveil.

Ces deux études montrent la présence dans l'amygdale de sous-populations de neurones activées ou désactivées pendant la cataplexie. Cependant, la première étude montre que ce sont des neurones principalement actifs durant le sommeil qui déchargent pendant la cataplexie alors que dans la seconde étude, ce sont des neurones qui ne sont soit pas modulés par les états de vigilance, soit principalement actifs pendant l'éveil. Cette différence pourrait venir du fait que ce sont deux modèles de narcolepsie différents (chien *vs.* souris) mais aussi du fait que Sun et coll. [85] ont utilisé un stimulus négatif (odeur de coyote) alors que Gulyani et coll. [84] ont utilisé l'introduction d'un nouveau jouet pour stimuler les cataplexies (stimulus positif). De plus, dans ces deux études, le nombre de neurones étudiés est limité, ce qui peut questionner sur leur représentativité de la population neuronale totale.

Les observations électrophysiologiques et d'imagerie calcique sont très importantes parce qu'elles montrent que des neurones voient leur activité électrique modulée en lien avec la cataplexie. Toutefois, ce sont des approches corrélatives. Afin d'apporter une démonstration causale de l'importance de l'amygdale dans le déclenchement des cataplexies, plusieurs équipes ont activé ou inhibé les neurones de l'amygdale et observé l'effet induit sur le nombre et la durée des cataplexies chez la souris narcoleptique. L'activation chémo-génétique de l'ensemble des neurones de l'amygdale, chez la souris Orexine/Ataxine 3, ou spécifiquement des neurones GABAergiques de la CeA, chez la souris Orex-KO, induit une augmentation du nombre de cataplexie [86-88]. Inversement, l'injection d'acide iboténique - qui induit la dégénérescence de tous les neurones - dans l'amygdale chez la souris Orex-KO ou l'inhibition chémo-génétique, soit de l'ensemble des neurones de l'amygdale chez la souris orexin-ataxin3, soit des neurones GABAergiques de la CeA chez la souris Orex-KO, provoquent une réduction du nombre et de

la durée des cataplexies [86-89]. L'ensemble de ces données indiquent que les neurones GABAergiques de la CeA jouent un rôle clef dans l'expression des cataplexies. Toutefois, dans l'étude d'Hasegawa et coll. [86], l'inhibition chémogénétique restreinte aux neurones de la CeA n'induit pas de réduction des cataplexies, indiquant que c'est la BLA qui jouerait un rôle prépondérant dans le déclenchement de la cataplexie. Ces données sont intéressantes du fait que la BLA est impliquée dans les émotions à valence positive alors que la CeA plutôt dans celles à valence négative.

Toutefois, la séquence d'évènements qui conduit à l'expression des cataplexies et la place des sous-régions de l'amygdale dans le réseau responsable du déclenchement des cataplexies restent à définir.

Pour aborder cette question, Su et coll. [90] ont utilisé une nouvelle approche basée sur l'utilisation du marqueur d'activité neuronale pERK (phosphorylated form on extracellular signal-regulated kinase). La formation de pERK étant due à la phosphorylation de ERK, elle permet d'étudier l'activation du réseau avec une résolution temporelle de l'ordre de la minute alors que le marqueur cFos permet de visualiser des activations neuronales qui ont eu lieu 1 à 2h auparavant. Grâce au marquage de pERK, les auteurs identifient les neurones activés juste avant ou pendant la cataplexie induite par le chocolat. Ils montrent que le nombre de neurones marqués dans les BLA et CeA ne sont pas significativement augmentés pendant la cataplexie. Ceci suggère que les neurones de l'amygdale ne seraient pas actifs pendant la cataplexie, or, c'est en contradiction avec les données d'enregistrements électrophysiologiques unitaires, et d'imagerie calcique de Sun et coll. [85]. Cette différence est peut-être due à la différence de valence des stimuli utilisés pour déclencher les cataplexies, et/ou à la sensibilité du marqueur utilisé. En revanche, ils ont pu révéler le rôle d'une autre structure clef du système limbique, le NAc.

2) Le noyau accumbens

Dans leur étude, Su et coll. [90] ont observé un fort marquage pERK des neurones du cœur et de la coquille du NAc pendant la cataplexie. Quand ils anesthésient les animaux 5 secondes après le début de la cataplexie pour observer les neurones actifs au moment du déclenchement de la cataplexie et pas ceux actifs pendant tout l'épisode, ils observent un fort marquage pERK seulement dans les neurones de la coquille du NAc. Ces données suggèrent que l'information émotionnelle serait tout d'abord traitée par la coquille puis transférée au cœur du NAc. Oishi et coll. [28] n'avaient pas rapporté de corrélation entre le nombre de neurones cFos dans le NAc

et le nombre de cataplexies. Il est à noter que le marqueur cFos ne permet pas, du fait de sa faible résolution temporelle, de visualiser des évènements courts et brefs. Par chimogénétique, l'activation du NAc induit une augmentation du nombre de cataplexie, et inversement l'inhibition induit une diminution [90]. L'ensemble de ces données suggère que le NAc pourrait jouer un rôle dans le déclenchement émotionnel des cataplexies et que d'autres structures prendraient ensuite le relais.

3) Le cortex préfrontal médian

Chez la souris narcoleptique Orex-KO, le nombre de neurones activés, marqués par le marqueur d'activité cFos, est corrélé au nombre de cataplexie dans les cortex prélimbique et cingulaire antérieur du mPFC mais pas dans le cortex infralimbique [28]. Pour déterminer si le mPFC est nécessaire à l'induction de la cataplexie, les auteurs ont inhibé de façon réversible par chimogénétique les neurones du mPFC. L'inactivation du mPFC a fortement réduit le nombre de cataplexies induites par la présence de chocolat mais n'a eu aucun effet sur les cataplexies dites « spontanées », en absence de chocolat [28]. Ces résultats indiquent que le mPFC joue un rôle important dans l'induction des cataplexies déclenchées dans un contexte émotionnel plaisant, ici la prise de chocolat, mais on ne sait pas s'il est nécessaire dans d'autres conditions.

4) Interactions entre ces trois structures dans la cataplexie

Ces trois structures du système limbique sont fortement interconnectées. Le mPFC projette densément sur un grand nombre de structures dont le NAc, région active pendant la cataplexie [91], ainsi que la BLA et l'hypothalamus latéral, deux régions qui contiennent un nombre de neurones cFos positivement corrélés au nombre de cataplexies induites par le chocolat [28]. Et, réciproquement le NAc et la BLA projettent sur le mPFC (Figure 1) [28, 73, 91].

La BLA, porte d'entrée des informations sensorielles pour leur intégration de l'information de valence, contient différentes populations de neurones qui traitent les informations à valence positive et négative. En général, les informations positives sont envoyées au NAc [59, 63, 92]. Or de façon surprenante, dans l'étude de Su et coll. [90], le stimulus utilisé pour déclencher les cataplexies est une odeur de prédateur (valence négative), qui entraîne pourtant également une activation du NAc.

Les informations à valence négative sont transmises de la BLA aux neurones GABAergiques de la CeA et engendre le comportement de peur. Elle est la voie principale de sortie des informations de l'amygdale [55, 61], notamment par ses projections descendantes

Figure 1

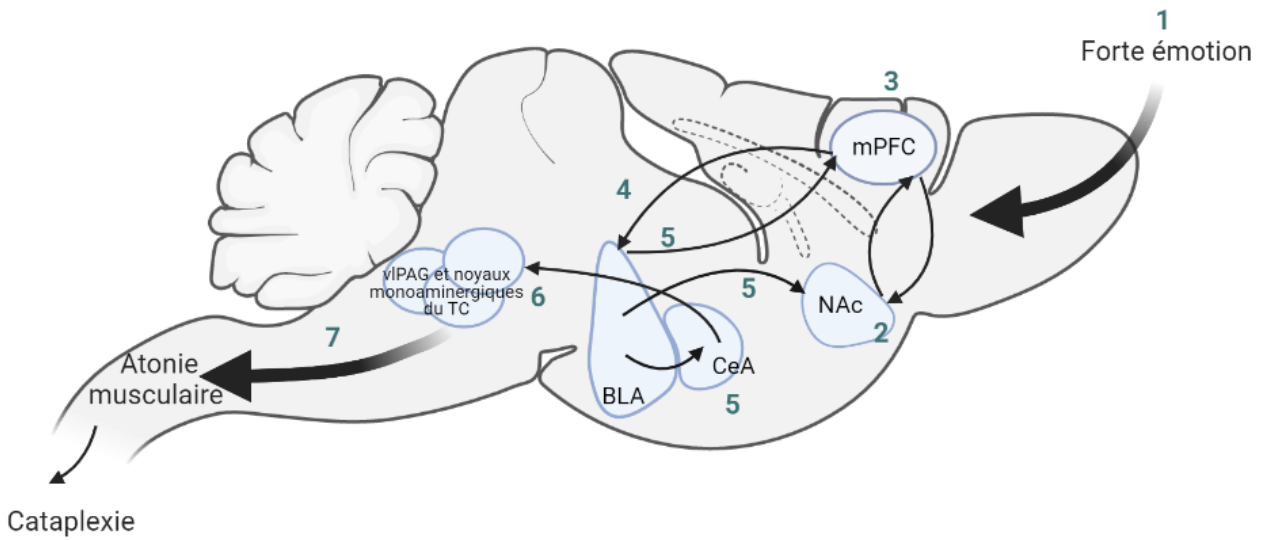


Figure 1 : Schéma récapitulatif du réseau neuronal permettant le déclenchement de la cataplexie sous l'effet d'une émotion. Une forte émotion (1) activerait la boucle entre le NAc (2) et le mPFC (3), puis l'information serait envoyée à la porte d'entrée de l'amygdale, la BLA (4), et à son tour, la BLA enverrait l'information de nouveau au NAc et au mPFC (5) mais aussi à la CeA (5), la principale porte de sortie de l'amygdale dans la gestion des émotions. La CeA enverrait ensuite l'information dans des structures plus en aval (6), telles que la vIPAG et les neurones monoaminergiques du tronc cérébral, pour provoquer l'atonie musculaire de la cataplexie. NAc : noyau accumbens ; mPFC : cortex préfrontal médian ; BLA : amygdale basolatérale ; CeA : amygdale centrale ; vIPAG : substance grise périaqueducule ventrolatérale ; TC : tronc cérébral.

nombreuses vers les structures mésencéphaliques et pontiques dont la substance grise périaqueducale et les noyaux monoaminergiques du tronc cérébral impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil et le contrôle moteur [89]. Or les neurones GABAergiques de la CeA ont été impliqués dans la cataplexie déclenchée par des émotions positives (chocolat) [87, 88]. Il est possible qu'une sous-population de neurones GABAergiques dans la CeA, différente de celle impliquée dans le comportement de peur, soit à l'origine de la cataplexie. En ce sens, Sun et coll. [93] ont montré l'existence, dans l'amygdale (BLA et CeA), de neurones GABAergiques bifurquants, projetant à la fois au mPFC et à la substance grise périaqueducale ventrolatérale. Ces auteurs proposent que ce sont ces neurones qui joueraient un rôle dans le déclenchement de la cataplexie en envoyant une information inhibitrice à la fois ascendante vers le mPFC, possiblement pour inhiber des interneurons inhibiteurs et favoriser l'activation du mPFC, et descendante vers le tronc cérébral pour induire l'atonie musculaire. Cependant, cette étude est uniquement descriptive et mérite une investigation plus poussée, notamment par la réalisation d'études fonctionnelles. D'autres voies descendantes mériteraient également d'être étudiées étant donné que Kaur et coll. [94] ont montré que la lésion de la substance grise périaqueducale ventrolatérale, induit une augmentation des quantités de SP chez la souris Orex-KO mais n'a pas d'effet sur l'expression des cataplexies. Il serait intéressant de répliquer cette étude en utilisant des approches d'inactivation plus récentes et précises, comme l'optogénétique ou la chémogénétique.

5) Le rôle de l'hypocrétine dans la cataplexie

La NT1 est due à la perte d'hypocrétine, or le système hypocrétinergique projette densément sur le système limbique [95]. Des terminaisons axonales hypocrétinergiques sont retrouvées dans l'amygdale et le NAc en grande quantité et dans une moindre mesure dans le mPFC [95, 96]. Les récepteurs hypocrétine 1 et 2 sont densément présents dans l'amygdale [97, 98] et dans le mPFC [99, 100]. Le récepteur 2 est présent dans le NAc [97, 98]. Ainsi, le système hypocrétinergique pourrait moduler l'activité des structures limbiques. En l'absence d'hypocrétine, les processus émotionnels et la gestion des émotions chez les patients souffrant de narcolepsie semblent dérégulés (pour revue [101]) et la cataplexie pourrait être une expression de ce dérèglement.

La restauration des récepteurs 1 et 2 à hypocrétine dans l'amygdale, chez des souris délétées des deux types de récepteurs, ne permet pas de supprimer les cataplexies [86]. Ceci indique que l'action inhibitrice de l'hypocrétine sur l'expression des cataplexies ne se ferait pas par une

voie directe sur l'amygdale (en empêchant son hyperactivation), mais par l'intermédiaire d'autres structures.

Liu et coll. [102] ont montré que l'insertion du gène codant pour la prépro-hypocrétine, permettant l'expression de l'hypocrétine dans les neurones de l'amygdale de souris Orex-KO, induit une réduction importante du nombre de cataplexies « spontanées » et induites par la présence d'odeur de prédateur. Ceci suggère que l'hypocrétine est en mesure de réprimer les cataplexies lorsqu'elle est libérée dans une ou plusieurs des structures cérébrales situées en aval de l'amygdale, structures qu'il reste à identifier.

6) Le rôle des monoamines dans la cataplexie

a) *Le noyau du raphé dorsal : la sérotonine*

Dans une étude élégante, les auteurs ont étudié dans quelles structures le rétablissement des récepteurs hypocrétinergiques pouvait réduire les cataplexies chez des souris délétées des deux types de récepteurs [34]. L'expression du gène codant pour le récepteur 2 dans le noyau du raphé dorsal, contenant les neurones sérotoninergiques restaure la voie hypocrétinergique sélectivement dans cette structure et permet d'abolir les cataplexies. De plus, l'activation optogénétique des fibres sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal dans l'amygdale, conduit à une réduction des épisodes de cataplexies [86]. Ainsi, l'hypocrétine empêcherait la survenue des cataplexies, par le maintien du tonus sérotoninergique, qui lui permettrait de tempérer l'activité de l'amygdale.

b) *Le locus coeruleus : la noradrénaline*

Chez le chien narcoleptique déficient en récepteurs 2 à hypocrétine, l'enregistrement électrophysiologiques de neurones du locus coeruleus montrent que ces derniers cessent leur activité quelques secondes avant l'épisode de cataplexie et déchargent à nouveau quelque secondes avant la fin de l'épisode [103]. Cependant, le locus coeruleus ne contient que des récepteurs 1 à hypocrétine [97], et les souris déficientes pour le récepteur 1 à hypocrétine ne présentent pas de cataplexie [104]. De plus, Hasegawa et coll. [34] ont montré que la restauration du récepteur 1 à hypocrétine dans le locus coeruleus, chez des souris déficientes pour les deux récepteurs à hypocrétine, ne supprime pas le déclenchement des cataplexies. Au vu de l'ensemble de ces données, l'arrêt du locus coeruleus n'est pas suffisant pour induire une cataplexie et l'hypocrétine ne semble pas agir sur le locus coeruleus pour empêcher l'expression des cataplexies.

c) L'aire tegmentale ventrale : la dopamine

L'aire tegmentale ventrale est une structure du système nerveux central riche en neurones dopaminergiques et faisant partie du système de la récompense avec le NAc. Ces neurones projettent densément à l'ensemble du cerveau, notamment dans le NAc, le mPFC, et la BLA mais aussi dans l'hypothalamus latéral [105].

L'aire tegmentale ventrale reçoit de nombreuses afférences de l'hypothalamus latéral, et 20% de ces afférences proviennent des neurones hypocrétinergiques [106]. La perte des neurones à hypocrétine dans la NT1 pourrait déstabiliser l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et participer à l'expression de symptômes de la NT1. Les études chez le chien et la souris narcoleptique ont montré que les agonistes et antagonistes aux récepteurs dopaminergiques D2 induisent respectivement une augmentation et une diminution des cataplexies [107-109].

La stimulation optogénétique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale induit une augmentation du taux de libération de dopamine et une augmentation des cataplexies chez les souris narcoleptiques Orexine/Ataxine 3 mais déclenche également des événements répondant à la définition comportementale de la cataplexie chez les souris WT [105]. De plus, la stimulation des terminaisons axonales dopaminergiques localisées dans la BLA et en provenance de l'aire tegmentale ventrale, ou l'inhibition des neurones de la BLA possédant des récepteurs D2, causent des états similaires à la cataplexie pendant l'éveil. Inversement, l'inhibition des fibres dopaminergiques dans la BLA conduit à l'abolition presque complète des cataplexies [105]. Les auteurs ont également observé que la prise de chocolat induit une augmentation transitoire du taux de dopamine dans la BLA chez les souris narcoleptiques de manière plus prononcée que chez les souris sauvages. Il est à noter que les inhibiteurs de la recapture de la dopamine, qui sont utilisés comme traitement de la NT1 (comme le Modafinil), n'ont aucun effet sur les cataplexies [110]. Ceci suggère que c'est une augmentation transitoire de dopamine qui pourrait contribuer au déclenchement des cataplexies et non pas une élévation continue [105]. De plus, le fait que le chocolat induise une augmentation transitoire des quantités de dopamine plus élevée chez les souris narcoleptiques que chez les souris WT [105], suggère qu'en l'absence d'hypocrétine, une émotion positive (la prise de chocolat) pourrait induire une augmentation transitoire du taux de dopamine dans la BLA provoquant une inhibition des neurones à récepteurs D2 de la BLA, possiblement des interneurones GABAergiques. L'inhibition des interneurones locaux conduirait à la levée de l'inhibition des neurones principaux glutamatergiques de la BLA, ce qui conduirait à l'hyperactivation de la

BLA et de la CeA. En condition non pathologique, la présence d'hypocrétine pourrait bloquer cette augmentation transitoire du fait des nombreuses projections hypocrétinergiques sur l'aire tegmentale ventrale. Hasegawa et coll. [105] suggèrent que c'est la sérotonine qui viendrait inhiber la libération de dopamine dans la BLA du fait de l'implication de la voie raphé dorsal-BLA dans la suppression des cataplexies [86].

d) Le noyau tubéromamillaire : l'histamine

Chez des souris déficientes pour les deux récepteurs à hypocrétine, Hasegawa et coll. [34] ont montré que la restauration du récepteur 2 à hypocrétine dans le noyau tubéromamillaire n'a pas supprimé le déclenchement des cataplexies. L'action de l'hypocrétine ne semble donc pas intervenir, du moins pas directement, sur le noyau tubéromamillaire pour empêcher les cataplexies. Cependant, le pitolisant (connu en France sous le nom de Wakix®), un agoniste/antagoniste inverse des récepteurs de type 3 à histamine, permet de réduire les quantités de cataplexies chez l'humain [111]. Le rôle de ce noyau dans la répression des cataplexies reste à définir.

Conclusion

Bien que le lien fascinant entre les émotions et la cataplexie ait été décrit depuis plus de 100 ans par Westphal (1877), c'est seulement au début du XXIème siècle qu'un premier lien a été fait avec une des structures du système limbique, ceci grâce à l'enregistrement unitaire de neurones actifs dans l'amygdale pendant la cataplexie chez le chien narcoleptique [84]. Les innovations techniques de ces 20 dernières années ont permis de mieux appréhender ce réseau et d'identifier d'autres structures du système limbique pouvant jouer un rôle clef comme le mPFC et le NAc.

Pour mieux comprendre la dynamique d'interaction entre les structures limbiques dans le réseau de la cataplexie, il faut mettre en parallèle les deux études corrélatives de Oishi et coll. [28] et Su et coll. [90]. Pour rappel, elles indiquent que le nombre de neurones pERK est augmenté dans le NAc et le mPFC avant et pendant la cataplexie, mais pas dans l'amygdale. Inversement, le nombre de neurones marqués par cFos est augmenté dans l'amygdale et le mPFC mais pas dans le NAc, à la suite de l'induction de cataplexie par le chocolat. Comme pERK a une temporalité plus rapide que cFos, nous pouvons penser qu'à la suite d'une émotion (1) (Figure 1), l'information transiterait d'abord entre le mPFC et le NAc (2 et 3) avant d'être

transmise par le mPFC à la BLA (4), porte d'entrée de l'amygdale. A son tour la BLA stimulerait le NAc, la CeA et le mPFC (5). Puis, depuis la CeA, porte de sortie de l'amygdale, l'information transiterait dans des structures régulant le tonus musculaire plus en aval (6) pour déclencher un épisode de cataplexie (7).

Suite à l'hyperactivation du système limbique par le ressenti d'une émotion, la CeA pourrait alors inhiber la substance grise périaqueducale ventrolatérale. Ainsi, la substance grise périaqueducale ventrolatérale qui contient les neurones GABAergiques SP-off, ne serait plus en mesure d'inhiber les neurones glutamatergiques du noyau sublatérodorsal générateurs de l'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal, permettant ainsi leur activation. Selon l'hypothèse que la cataplexie et l'atonie musculaire du SP partageraient le même réseau, les neurones glutamatergiques du noyau sublaterodorsal exciteraient les pré-motoneurones GABA/glycinergiques de la région ventromédiane du bulbe rachidien. Ces derniers inhiberaient alors les motoneurones spinaux, provoquant une perte du tonus musculaire et donc une cataplexie [53]. Les axones à hypocrétine sont densément présents dans la substance grise périaqueducale ventrolatérale [95] et l'hypocrétine est un neurotransmetteur excitateur. Il est donc possible que l'action de l'hypocrétine au sein de la substance grise périaqueductale ventrolatérale empêcherait la survenue de cataplexie chez le sujet sain.

Malgré le travail de recherche déjà réalisé, de nombreuses questions restent encore sans réponses concernant le rôle des différents noyaux du système limbique dans la cataplexie et la dynamique d'interaction entre ces noyaux. Le réseau exécutif en aval de l'amygdale mérite aussi des études complémentaires pour comprendre les mécanismes neurobiologiques responsables des cataplexies. Enfin, la façon dont l'hypocrétine agit dans ce réseau complexe pour empêcher la survenue de la cataplexie reste également à préciser.

Références

1. Barateau, L., Liblau, R., Peyron, C., and Dauvilliers, Y. (2017). Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. *CNS drugs* 31, 821-834.
2. Juji, T., Satake, M., Honda, Y., and Doi, Y. (1984). HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens* 24, 316-319.
3. Mignot, E., Hayduk, R., Black, J., Grumet, F.C., and Guilleminault, C. (1997). HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep* 20, 1012-1020.
4. de Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., Fukuhara, C., Battenberg, E.L., Gautvik, V.T., Bartlett, F.S., 2nd, et al. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 322-327.
5. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., et al. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573-585.
6. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevsimalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., et al. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 6, 991-997.
7. Thannickal, T.C., Moore, R.Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S., Aldrich, M., Cornford, M., and Siegel, J.M. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 27, 469-474.
8. Mignot, E., Lammers, G.J., Ripley, B., Okun, M., Nevsimalova, S., Overeem, S., Vankova, J., Black, J., Harsh, J., Bassetti, C., et al. (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59, 1553-1562.
9. Latorre, D., Kallweit, U., Armentani, E., Foglierini, M., Mele, F., Cassotta, A., Jovic, S., Jarrossay, D., Mathis, J., Zellini, F., et al. (2018). T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature* 562, 63-68.

10. Luo, G., Ambati, A., Lin, L., Bonvalet, M., Partinen, M., Ji, X., Maecker, H.T., and Mignot, E.J. (2018). Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* *115*, E12323-E12332.
11. Nguyen, X.H., Dauvilliers, Y., Queriaux, C., Perals, C., Romieu-Mourez, R., Paulet, P.E., Bernard-Valnet, R., Fazilleau, N., and Liblau, R. (2018). Circulating follicular helper T cells exhibit reduced ICOS expression and impaired function in narcolepsy type 1 patients. *J Autoimmun* *94*, 134-142.
12. Dauvilliers, Y., Siegel, J.M., Lopez, R., Torontali, Z.A., and Peever, J.H. (2014). Cataplexy--clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* *10*, 386-395.
13. Mayer, G. (2005). [The neurophysiology of cataplexy]. *Nervenarzt* *76*, 1464, 1466-1469.
14. Bassetti, C.L.A., Adamantidis, A., Burdakov, D., Han, F., Gay, S., Kallweit, U., Khatami, R., Koning, F., Kornum, B.R., Lammers, G.J., et al. (2019). Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* *15*, 519-539.
15. Mattarozzi, K., Bellucci, C., Campi, C., Cipolli, C., Ferri, R., Franceschini, C., Mazzetti, M., Russo, P.M., Vandi, S., Vignatelli, L., et al. (2008). Clinical, behavioural and polysomnographic correlates of cataplexy in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep Med* *9*, 425-433.
16. Pillen, S., Pizza, F., Dhondt, K., Scammell, T.E., and Overeem, S. (2017). Cataplexy and Its Mimics: Clinical Recognition and Management. *Curr Treat Options Neurol* *19*, 23.
17. Overeem, S., van Nues, S.J., van der Zande, W.L., Donjacour, C.E., van Mierlo, P., and Lammers, G.J. (2011). The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* *12*, 12-18.
18. Dauvilliers, Y., Billiard, M., and Montplaisir, J. (2003). Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol* *114*, 2000-2017.
19. Fujiki, N., Morris, L., Mignot, E., and Nishino, S. (2002). Analysis of onset location, laterality and propagation of cataplexy in canine narcolepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* *56*, 275-276.
20. Scammell, T.E., Willie, J.T., Guilleminault, C., and Siegel, J.M. (2009). A consensus definition of cataplexy in mouse models of narcolepsy. *Sleep* *32*, 111-116.

21. Arthaud, S., Villalba, M., Blondet, C., Morel, A.L., and Peyron, C. (2022). Effects of sex and estrous cycle on sleep and cataplexy in narcoleptic mice. *SLEEP in review*.
22. Peyron, C., Arthaud, S., Villalba, M., and P., F. (2020). Defining and measuring paradoxical (REM) sleep in animal models of sleep disorders. *Current opinion in Physiology 15*, 203-209.
23. Serra, L., Montagna, P., Mignot, E., Lugaresi, E., and Plazzi, G. (2008). Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord 23*, 858-865.
24. Chemelli, R.M., Willie, J.T., Sinton, C.M., Elmquist, J.K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J.A., Williams, S.C., Xiong, Y., Kisanuki, Y., et al. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell 98*, 437-451.
25. Espana, R.A., McCormack, S.L., Mochizuki, T., and Scammell, T.E. (2007). Running promotes wakefulness and increases cataplexy in orexin knockout mice. *Sleep 30*, 1417-1425.
26. Leibiger, J., and Fendt, M. (2014). Behavioral analysis of narcoleptic episodes in orexin-deficient mice. *Behavior genetics 44*, 136-143.
27. Clark, E.L., Baumann, C.R., Cano, G., Scammell, T.E., and Mochizuki, T. (2009). Feeding-elicited cataplexy in orexin knockout mice. *Neuroscience 161*, 970-977.
28. Oishi, Y., Williams, R.H., Agostinelli, L., Arrigoni, E., Fuller, P.M., Mochizuki, T., Saper, C.B., and Scammell, T.E. (2013). Role of the medial prefrontal cortex in cataplexy. *J Neurosci 33*, 9743-9751.
29. Morawska, M., Buchi, M., and Fendt, M. (2011). Narcoleptic episodes in orexin-deficient mice are increased by both attractive and aversive odors. *Behav Brain Res 222*, 397-400.
30. Roman, A., Meftah, S., Arthaud, S., Luppi, P.H., and Peyron, C. (2018). The inappropriate occurrence of rapid eye movement sleep in narcolepsy is not due to a defect in homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *Sleep 41*.
31. Mitler, M.M., Soave, O., and Dement, W.C. (1976). Narcolepsy in seven dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association 168*, 1036-1038.
32. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., de Jong, P.J., Nishino, S., and Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell 98*, 365-376.
33. Hara, J., Beuckmann, C.T., Nambu, T., Willie, J.T., Chemelli, R.M., Sinton, C.M., Sugiyama, F., Yagami, K., Goto, K., Yanagisawa, M., et al. (2001). Genetic ablation of

- orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 30, 345-354.
34. Hasegawa, E., Yanagisawa, M., Sakurai, T., and Mieda, M. (2014). Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest* 124, 604-616.
 35. Tabuchi, S., Tsunematsu, T., Black, S.W., Tominaga, M., Maruyama, M., Takagi, K., Minokoshi, Y., Sakurai, T., Kilduff, T.S., and Yamanaka, A. (2014). Conditional ablation of orexin/hypocretin neurons: a new mouse model for the study of narcolepsy and orexin system function. *J Neurosci* 34, 6495-6509.
 36. Bernard-Valnet R, Yshii L, Quériault C, Nguyen XH, Arthaud S, Rodrigues M, et al. CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2016 Sep 27;113(39):10956–61.
 37. Mahoney, C.E., Mochizuki, T., and Scammell, T.E. (2020). Dual orexin receptor antagonists increase sleep and cataplexy in wild type mice. *Sleep* 43.
 38. John, J., Wu, M.F., and Siegel, J.M. (2000). Systemic administration of hypocretin-1 reduces cataplexy and normalizes sleep and waking durations in narcoleptic dogs. *Sleep Res Online* 3, 23-28.
 39. Mieda, M., Willie, J.T., Hara, J., Sinton, C.M., Sakurai, T., and Yanagisawa, M. (2004). Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4649-4654.
 40. Equihua-Benitez, A.C., Equihua-Benitez, J.A., Guzman-Vasquez, K., Prospero-Garcia, O., and Drucker-Colin, R. (2020). Orexin cell transplant reduces behavioral arrest severity in narcoleptic mice. *Brain Res* 1745, 146951.
 41. Kaushik, M.K., Aritake, K., Imanishi, A., Kanbayashi, T., Ichikawa, T., Shimizu, T., Urade, Y., and Yanagisawa, M. (2018). Continuous intrathecal orexin delivery inhibits cataplexy in a murine model of narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, 6046-6051.
 42. Yamamoto, H., Nagumo, Y., Ishikawa, Y., Irukayama-Tomobe, Y., Namekawa, Y., Nemoto, T., Tanaka, H., Takahashi, G., Tokuda, A., Saitoh, T., et al. (2022). OX2R-selective orexin agonism is sufficient to ameliorate cataplexy and sleep/wake fragmentation without inducing drug-seeking behavior in mouse model of narcolepsy. *PLoS One* 17, e0271901.
 43. Irukayama-Tomobe, Y., Ogawa, Y., Tominaga, H., Ishikawa, Y., Hosokawa, N., Ambai, S., Kawabe, Y., Uchida, S., Nakajima, R., Saitoh, T., et al. (2017). Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 5731-5736.

44. Vetrugno, R., D'Angelo, R., Moghadam, K.K., Vandi, S., Franceschini, C., Mignot, E., Montagna, P., and Plazzi, G. (2010). Behavioural and neurophysiological correlates of human cataplexy: a video-polygraphic study. *Clin Neurophysiol* *121*, 153-162.
45. Overeem, S., Reijntjes, R., Huysen, W., Lammers, G.J., and van Dijk, J.G. (2004). Corticospinal excitability during laughter: implications for cataplexy and the comparison with REM sleep atonia. *J Sleep Res* *13*, 257-264.
46. Barateau, L., Pizza, F., Lopez, R., Antelmi, E., Plazzi, G., and Dauvilliers, Y. (2018). Persistence of deep-tendon reflexes during partial cataplexy. *Sleep Med* *45*, 80-82.
47. Overeem, S., Lammers, G.J., and van Dijk, J.G. (1999). Weak with laughter. *Lancet* *354*, 838.
48. Guilleminault, C., Wilson, R.A., and Dement, W.C. (1974). A study on cataplexy. *Arch Neurol* *31*, 255-261.
49. Salih, F., and Grosse, P. (2014). Complete loss of F-waves during cataplectic attacks in patients with narcolepsy. *Neurology* *83*, 2095-2096.
50. Soja, P.J., Lopez-Rodriguez, F., Morales, F.R., and Chase, M.H. (1991). The postsynaptic inhibitory control of lumbar motoneurons during the atonia of active sleep: effect of strychnine on motoneuron properties. *J Neurosci* *11*, 2804-2811.
51. Morales, F.R., and Chase, M.H. (1978). Intracellular recording of lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp Neurol* *62*, 821-827.
52. Dantz, B., Edgar, D.M., and Dement, W.C. (1994). Circadian rhythms in narcolepsy: studies on a 90 minute day. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* *90*, 24-35.
53. Adamantidis, A.R., Schmidt, M.H., Carter, M.E., Burdakov, D., Peyron, C., and Scammell, T.E. (2020). A circuit perspective on narcolepsy. *Sleep*.
54. Tye, K.M. (2018). Neural Circuit Motifs in Valence Processing. *Neuron* *100*, 436-452.
55. Janak, P.H., and Tye, K.M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* *517*, 284-292.
56. Beyeler, A., Chang, C.J., Silvestre, M., Leveque, C., Namburi, P., Wildes, C.P., and Tye, K.M. (2018). Organization of Valence-Encoding and Projection-Defined Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell reports* *22*, 905-918.
57. Beyeler, A., Namburi, P., Glober, G.F., Simonnet, C., Calhoun, G.G., Conyers, G.F., Luck, R., Wildes, C.P., and Tye, K.M. (2016). Divergent Routing of Positive and Negative Information from the Amygdala during Memory Retrieval. *Neuron* *90*, 348-361.

58. Namburi, P., Al-Hasani, R., Calhoun, G.G., Bruchas, M.R., and Tye, K.M. (2016). Architectural Representation of Valence in the Limbic System. *Neuropsychopharmacology* 41, 1697-1715.
59. Namburi, P., Beyeler, A., Yorozu, S., Calhoun, G.G., Halbert, S.A., Wichmann, R., Holden, S.S., Mertens, K.L., Anahtar, M., Felix-Ortiz, A.C., et al. (2015). A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature* 520, 675-678.
60. Pignatelli, M., and Beyeler, A. (2019). Valence coding in amygdala circuits. *Curr Opin Behav Sci* 26, 97-106.
61. Marek, R., Strobel, C., Bredy, T.W., and Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol* 591, 2381-2391.
62. Beyeler, A., and Dabrowska, J. (2020). Neuronal diversity of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis. *Handb Behav Neurosci* 26, 63-100.
63. Tye, K.M., Stuber, G.D., de Ridder, B., Bonci, A., and Janak, P.H. (2008). Rapid strengthening of thalamo-amygdala synapses mediates cue-reward learning. *Nature* 453, 1253-1257.
64. Ponz, A., Khatami, R., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Bassetti, C.L., and Schwartz, S. (2010). Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 67, 190-200.
65. Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., and Hichwa, R.D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3, 1049-1056.
66. Rogers, R.D., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J.L., Jezzard, P., Carter, C.S., and Smith, S.M. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry* 55, 594-602.
67. Sabatinelli, D., Bradley, M.M., Lang, P.J., Costa, V.D., and Versace, F. (2007). Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 98, 1374-1379.
68. Ishikawa, A., Ambroggi, F., Nicola, S.M., and Fields, H.L. (2008). Contributions of the amygdala and medial prefrontal cortex to incentive cue responding. *Neuroscience* 155, 573-584.
69. Ishikawa, A., Ambroggi, F., Nicola, S.M., and Fields, H.L. (2008). Dorsomedial prefrontal cortex contribution to behavioral and nucleus accumbens neuronal responses to incentive cues. *J Neurosci* 28, 5088-5098.

70. Mitra, A., Lenglos, C., Martin, J., Mbende, N., Gagne, A., and Timofeeva, E. (2011). Sucrose modifies c-fos mRNA expression in the brain of rats maintained on feeding schedules. *Neuroscience* 192, 459-474.
71. Schroeder, B.E., Binzak, J.M., and Kelley, A.E. (2001). A common profile of prefrontal cortical activation following exposure to nicotine- or chocolate-associated contextual cues. *Neuroscience* 105, 535-545.
72. Burgos-Robles, A., Bravo-Rivera, H., and Quirk, G.J. (2013). Prelimbic and infralimbic neurons signal distinct aspects of appetitive instrumental behavior. *PLoS One* 8, e57575.
73. Burgos-Robles, A., Kimchi, E.Y., Izadmehr, E.M., Porzenheim, M.J., Ramos-Guasp, W.A., Nieh, E.H., Felix-Ortiz, A.C., Namburi, P., Leppla, C.A., Presbrey, K.N., et al. (2017). Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nat Neurosci* 20, 824-835.
74. Floresco, S.B. (2015). The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol* 66, 25-52.
75. Voorn, P., Vanderschuren, L.J., Groenewegen, H.J., Robbins, T.W., and Pennartz, C.M. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* 27, 468-474.
76. Ambroggi, F., Ghazizadeh, A., Nicola, S.M., and Fields, H.L. (2011). Roles of nucleus accumbens core and shell in incentive-cue responding and behavioral inhibition. *J Neurosci* 31, 6820-6830.
77. Khatami, R., Birkmann, S., and Bassetti, C.L. (2007). Amygdala dysfunction in narcolepsy-cataplexy. *J Sleep Res* 16, 226-229.
78. Davis, M. (1997). Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 382-402.
79. Hitchcock, J.M., Sananes, C.B., and Davis, M. (1989). Sensitization of the startle reflex by footshock: blockade by lesions of the central nucleus of the amygdala or its efferent pathway to the brainstem. *Behav Neurosci* 103, 509-518.
80. Pissioti, A., Frans, O., Michelgard, A., Appel, L., Langstrom, B., Flaten, M.A., and Fredrikson, M. (2003). Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear. *Eur J Neurosci* 18, 1325-1331.
81. Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Khatami, R., and Bassetti, C.L. (2008). Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain* 131, 514-522.

82. Meletti, S., Vaudano, A.E., Pizza, F., Ruggieri, A., Vandi, S., Teggi, A., Franceschini, C., Benuzzi, F., Nichelli, P.F., and Plazzi, G. (2015). The Brain Correlates of Laugh and Cataplexy in Childhood Narcolepsy. *J Neurosci* 35, 11583-11594.
83. Hong, S.B., Tae, W.S., and Joo, E.Y. (2006). Cerebral perfusion changes during cataplexy in narcolepsy patients. *Neurology* 66, 1747-1749.
84. Gulyani, S., Wu, M.F., Nienhuis, R., John, J., and Siegel, J.M. (2002). Cataplexy-related neurons in the amygdala of the narcoleptic dog. *Neuroscience* 112, 355-365.
85. Sun, Y., Blanco-Centurion, C., Bendell, E., Vidal-Ortiz, A., Luo, S., and Liu, M. (2019). Activity dynamics of amygdala GABAergic neurons during cataplexy of narcolepsy. *Elife* 8.
86. Hasegawa, E., Maejima, T., Yoshida, T., Masseck, O.A., Herlitze, S., Yoshioka, M., Sakurai, T., and Mieda, M. (2017). Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, E3526-E3535.
87. Mahoney, C.E., Agostinelli, L.J., Brooks, J.N., Lowell, B.B., and Scammell, T.E. (2017). GABAergic Neurons of the Central Amygdala Promote Cataplexy. *J Neurosci* 37, 3995-4006.
88. Snow, M.B., Fraigne, J.J., Thibault-Messier, G., Chuen, V.L., Thomasian, A., Horner, R.L., and Peever, J. (2017). GABA Cells in the Central Nucleus of the Amygdala Promote Cataplexy. *J Neurosci* 37, 4007-4022.
89. Burgess, C.R., Oishi, Y., Mochizuki, T., Peever, J.H., and Scammell, T.E. (2013). Amygdala lesions reduce cataplexy in orexin knock-out mice. *J Neurosci* 33, 9734-9742.
90. Su, J., Li, Z., Yamashita, A., Kusumoto-Yoshida, I., Isomichi, T., Hao, L., and Kuwaki, T. (2020). Involvement of the Nucleus Accumbens in Chocolate-induced Cataplexy. *Sci Rep* 10, 4958.
91. Vertes, R.P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51, 32-58.
92. Stuber, G.D., Sparta, D.R., Stamatakis, A.M., van Leeuwen, W.A., Hardjoprajitno, J.E., Cho, S., Tye, K.M., Kempadoo, K.A., Zhang, F., Deisseroth, K., et al. (2011). Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature* 475, 377-380.

93. Sun, Y., Blanco-Centurion, C., Zou, B., Bendell, E., Shiromani, P.J., and Liu, M. (2019). Amygdala GABA Neurons Project To vIPAG And mPFC. *IBRO Rep* 6, 132-136.
94. Kaur, S., Thankachan, S., Begum, S., Liu, M., Blanco-Centurion, C., and Shiromani, P.J. (2009). Hypocretin-2 saporin lesions of the ventrolateral periaqueductal gray (vIPAG) increase REM sleep in hypocretin knockout mice. *PLoS One* 4, e6346.
95. Peyron, C., Tighe, D.K., van den Pol, A.N., de Lecea, L., Heller, H.C., Sutcliffe, J.G., and Kilduff, T.S. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 18, 9996-10015.
96. Dustrude, E.T., Caliman, I.F., Bernabe, C.S., Fitz, S.D., Grafe, L.A., Bhatnagar, S., Bonaventure, P., Johnson, P.L., Molosh, A.I., and Shekhar, A. (2018). Orexin Depolarizes Central Amygdala Neurons via Orexin Receptor 1, Phospholipase C and Sodium-Calcium Exchanger and Modulates Conditioned Fear. *Frontiers in neuroscience* 12, 934.
97. Marcus, J.N., Aschkenasi, C.J., Lee, C.E., Chemelli, R.M., Saper, C.B., Yanagisawa, M., and Elmquist, J.K. (2001). Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 435, 6-25.
98. Trivedi, P., Yu, H., MacNeil, D.J., Van der Ploeg, L.H., and Guan, X.M. (1998). Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 438, 71-75.
99. Jin, J., Chen, Q., Qiao, Q., Yang, L., Xiong, J., Xia, J., Hu, Z., and Chen, F. (2016). Orexin neurons in the lateral hypothalamus project to the medial prefrontal cortex with a rostro-caudal gradient. *Neurosci Lett* 621, 9-14.
100. Johnson, P.L., Samuels, B.C., Fitz, S.D., Federici, L.M., Hammes, N., Early, M.C., Truitt, W., Lowry, C.A., and Shekhar, A. (2012). Orexin 1 receptors are a novel target to modulate panic responses and the panic brain network. *Physiol Behav* 107, 733-742.
101. Schiappa, C., Scarpelli, S., D'Atri, A., Gorgoni, M., and De Gennaro, L. (2018). Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct* 14, 19.
102. Liu, M., Blanco-Centurion, C., Konadhode, R.R., Luan, L., and Shiromani, P.J. (2016). Orexin gene transfer into the amygdala suppresses both spontaneous and emotion-induced cataplexy in orexin-knockout mice. *Eur J Neurosci* 43, 681-688.
103. Wu, M.F., Gulyani, S.A., Yau, E., Mignot, E., Phan, B., and Siegel, J.M. (1999). Locus coeruleus neurons: cessation of activity during cataplexy. *Neuroscience* 91, 1389-1399.

104. Mieda, M., Hasegawa, E., Kisanuki, Y.Y., Sinton, C.M., Yanagisawa, M., and Sakurai, T. (2011). Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *J Neurosci* *31*, 6518-6526.
105. Hasegawa, E., Miyasaka, A., Sakurai, K., Cherasse, Y., Li, Y., and Sakurai, T. (2022). Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice. *Science* *375*, 994-1000.
106. Baimel, C., Bartlett, S.E., Chiou, L.C., Lawrence, A.J., Muschamp, J.W., Patkar, O., Tung, L.W., and Borgland, S.L. (2015). Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. *British journal of pharmacology* *172*, 334-348.
107. Burgess, C.R., Tse, G., Gillis, L., and Peever, J.H. (2010). Dopaminergic regulation of sleep and cataplexy in a murine model of narcolepsy. *Sleep* *33*, 1295-1304.
108. Mignot, E., Renaud, A., Nishino, S., Arrigoni, J., Guilleminault, C., and Dement, W.C. (1993). Canine cataplexy is preferentially controlled by adrenergic mechanisms: evidence using monoamine selective uptake inhibitors and release enhancers. *Psychopharmacology (Berl)* *113*, 76-82.
109. Nishino, S., Arrigoni, J., Valtier, D., Miller, J.D., Guilleminault, C., Dement, W.C., and Mignot, E. (1991). Dopamine D2 mechanisms in canine narcolepsy. *J Neurosci* *11*, 2666-2671.
110. Wisor, J.P., Nishino, S., Sora, I., Uhl, G.H., Mignot, E., and Edgar, D.M. (2001). Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* *21*, 1787-1794.
111. Szakacs, Z., Dauvilliers, Y., Mikhaylov, V., Poverennova, I., Krylov, S., Jankovic, S., Sonka, K., Lehert, P., Lecomte, I., Lecomte, J.M., et al. (2017). Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet neurology* *16*, 200-207.