

**VETAGRO SUP
CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2017 - Thèse n°057

LA NARCOLEPSIE CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 octobre 2017
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ALMANZA Marie-Aude
Née le 4 septembre 1992
à *Paris*



**VETAGRO SUP
CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2017 - Thèse n°057

LA NARCOLEPSIE CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 26 octobre 2017
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ALMANZA Marie-Aude
Née le 4 septembre 1992
à *Paris*



Liste de Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon MAJ: 13/04/2017

Civilité	Nom	Prénom	Département	Grade
Mme	ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
Mme	BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
M.	JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	LATTARD	Virginie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
M.	LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
M.	MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	SERGEANTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
M.	TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Emmanuel Broussolle,

De la Faculté de médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Qui a encadré ce travail avec patience et précision,

Remerciements chaleureux.

A Madame le Professeur Jeanne-Marie Bonnet-Garin,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Qui a accepté de participer à ce jury de thèse,

Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

Table des figures.....	11
Table des tableaux.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
PREMIERE PARTIE : LE SOMMEIL PHYSIOLOGIQUE DU CHEVAL.....	21
I Historique et Evolution.....	23
II Les différents états de vigilance du cheval.....	25
A) L'éveil	25
B) La somnolence.....	25
C) Le sommeil lent.....	26
D) Le sommeil paradoxal.....	26
III Caractéristiques biologiques des états de vigilance.....	29
A) Polysomnographie et lecture d'EEG.....	29
B) L'éveil.....	31
1) EEG.....	31
2) Mouvements oculaires.....	31
3) Tonus musculaire.....	31
4) Autres paramètres.....	31
C) La somnolence.....	32
1) EEG	32
2) Mouvements oculaires.....	32
3) Tonus musculaire.....	33
4) Autres paramètres.....	33

D) Le sommeil lent.....	33
1) EEG.....	33
2) Mouvements oculaires.....	33
3) Tonus musculaire.....	34
4) Autres paramètres.....	34
E) Le sommeil paradoxal.....	35
1) EEG.....	35
2) Mouvements oculaires.....	36
3) Tonus musculaire.....	36
4) Autres paramètres.....	37
 IV Neurochimie des états de vigilance.....	 38
A) Neuroanatomie fonctionnelle.....	38
1) Organisation cérébrale globale.....	38
2) Neurones adrénérgiques et noradrénérgiques.....	41
3) Neurones cholinérgiques.....	42
4) Neurones sérotoninérgiques.....	43
5) Neurones histaminérgiques.....	44
6) Neurones GABA-érgiques.....	44
7) Neurones glutamatergiques.....	45
8) Neurones glycinérgiques.....	45
9) Neurones hypocrélinérgiques et à MCH.....	46
B) Le maintien de l'éveil.....	48
C) La genèse et maintien du sommeil lent.....	50
D) La genèse et le maintien du sommeil paradoxal.....	53
E) La transition entre sommeil paradoxal et éveil.....	55
 V La régulation du cycle veille-sommeil.....	 56
A) La régulation homéostatique.....	57
1) Etat physiologique.....	57
a) Le statut énergétique.....	57
b) La fatigue.....	57
c) Le stress.....	58
d) Les émotions.....	59
2) La dopamine.....	59
3) Les facteurs hypnogènes.....	60
a) Adénosine.....	60
b) Autres facteurs hypnogènes.....	60

B) La régulation circadienne.....	61
1) Les conditions environnementales	61
2) Les rythmes biologiques	62
3) Les noyaux supra-chiasmatiques.....	62
C) L'hypothalamus, intégrateur des différents systèmes de régulation.....	64
D) Neurones à hypocréline et régulation des états de vigilance.....	64

SECONDE PARTIE : LE SYNDROME DE NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE.....69

I Historique et définitions.....	71
A) Historique.....	71
B) Définitions.....	71
II Traduction clinique chez le cheval.....	73
A) Les symptômes.....	73
B) Les formes familiales.....	74
C) Les formes acquises.....	75
III Pathogénie du syndrome de narcolepsie-cataplexie.....	77
A) Les premières pistes.....	77
B) Le rôle de l'hypocrétine.....	78
1) Généralités	78
2) Le rôle de l'hypocrétine dans la narcolepsie.....	79
3) Le rôle de l'hypocrétine dans la cataplexie.....	81
C) Bases génétiques de la narcolepsie-cataplexie.....	82
5) Chez l'homme.....	82
6) Chez le chien.....	83
7) Chez le cheval	84
D) Etiologie du dysfonctionnement du système hypocrélinergique : l'hypothèse d'une maladie auto-immune.....	85

IV Diagnostic.....	85
A) Un diagnostic d'exclusion.....	85
B) Diagnostic différentiel.....	86
1) Narcolepsie sans cataplexie.....	86
2) Narcolepsie avec cataplexie.....	87
C) Examens complémentaires.....	90
D) Diagnostic pharmaceutique.....	90
E) Cas cliniques : de la difficulté du diagnostic.....	92
1) Pouliche islandaise de trois mois.....	92
2) Hongre quarter horse de douze ans.....	93
3) Hongre quarter horse de huit ans.....	94
 V Les possibilités de traitement.....	 95
A) Lutte contre les attaques de narcolepsie et de cataplexie.....	95
B) Pronostic.....	96
C) Les pistes de traitements.....	97
 VI En pratique.....	 98
 Conclusion.....	 101
 Bibliographie.....	 101

TABLE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Cheval en état de somnolence.....	26
<u>Figure 2</u> : Cheval dormant en décubitus sternal.....	27
<u>Figure 3</u> : Cheval dormant en décubitus latéral.....	28
<u>Figure 4</u> : Synchronisation des rythmes corticaux et thalamiques.....	30
<u>Figure 5</u> : EEG, EMG et EOG enregistrés sur un patient humain durant l'éveil.....	32
<u>Figure 6</u> : EEG, EMG et EOG enregistrés sur un patient humain durant le sommeil lent.....	34
<u>Figure 7</u> : Enregistrement polysomnographique d'un cheval durant le sommeil lent.....	35
<u>Figure 8</u> : EEG, EMG et EOG enregistrés sur un patient humain durant le sommeil paradoxal.....	37
<u>Figure 9</u> : Organisation cérébrale générale sur une coupe sagittale.....	40
<u>Figure 10</u> : Principales structures impliquées dans le cycle veille-sommeil.....	41
<u>Figure 11</u> : Coupe sagittale schématique du cerveau d'un rat récapitulant l'organisation du système neuronal hypocrétinergique.....	47
<u>Figure 12</u> : Modèle permettant d'expliquer le maintien de l'éveil.....	49
<u>Figure 13</u> : Schéma récapitulatif des interactions entre la VLPO, les centres monoaminergiques de l'éveil et les neurones à HCRT pendant l'éveil.....	51
<u>Figure 14</u> : Schéma récapitulatif des interactions entre la VLPO, les centres monoaminergiques de l'éveil et les neurones à HCRT pendant le sommeil.....	52
<u>Figure 15</u> : Modèle permettant d'expliquer le maintien du SL.....	53
<u>Figure 16</u> : Modèle permettant d'expliquer le maintien du SP.....	55
<u>Figure 17</u> : Afférences et efférences des neurones hypocrétinergiques.....	65
<u>Figure 18</u> : Mécanisme de stabilisation de la veille et du sommeil par les neurones à hypocrétine.....	80
<u>Figure 19</u> : Diagramme décisionnel du diagnostic différentiel lors de faiblesse brutale avec chute chez le cheval.....	89

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Les différents rythmes physiologiques chez l'humain.....	30
---	----

LISTE DES ABREVIATIONS

5HT: sérotonine

A: adrénaline

A/C: région contenant des neurones adrénérgiques et noradrénérgiques

Ach : acétylcholine

ACP: acépromazine

ACVIM : American College of Veterinary Internal Medicine

ADA: adénosine

ADH : vasopressine

ATP : adénosine tri-phosphate

ATV : aire tegmentale ventrale

BMH : barrière hémato-méningée

bpm : battements par minute

cm : centimètre(s)

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CRH : hormone de libération de la corticotropine

dDpMe: noyau réticulé profond mésencéphalique dorsal

DLA : Dog Leukocyt Antigen, antigène leucocytaire canin

DMPAG : partie dorsomédiane de la substance grise périaqueducale

Dop : dopamine

DPGi : noyau réticulé dorsal paragigantocellulaire

DRN : noyau dorsal du raphé

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EMG: électromyogramme

EOG : électro-oculogramme

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

GABA : γ -aminobutyric acid

GGT : γ -glutamyl-transferase

GH: hormone de croissance

GiA : noyau gigantocellulaire alpha

GiV : noyau réticulé ventral gigantocellulaire

Gly : glycine

Glut : glutamate

GRP : peptide libérant la gastrine

HCRT : hypocrétine

His : histamine

HLA : Human Leukocyt Antigen, antigène leucocytaire humain

HT: hypothalamus

Hz : Hertz

IM : intra-musculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intra-veineuse

kg : kilogramme(s)

LC : locus cœruleus

LCR : liquide céphalorachidien

LDT : noyau tegmental latéro-dorsal

LH : hypothalamus latéral

LPGi : noyau latéral paragigantocellulaire

m : mètre(s)

MCH : hormone de mélanocortination

mL : millilitre

MOR: mouvement oculaire rapide

mpm : mouvements par minutes

ms : milliseconde

NLST : noyau du lit de la strie terminale

NO : oxyde d'azote

NorA : noradrénaline

NPY : neuropeptide Y

NREM : non-rapide eye movement

NSC : noyaux supra-chiasmatiques

NTS : noyau du tractus solitaire

PA : pression artérielle

Pg : picogramme
PGO : ponto-geniculo-occipitale
PO : *per os*
PPSE : potentiel post-synaptique excitateur
PPSI : potentiel post-synaptique inhibiteur
PPT : noyau pédonculopontin
REM : rapide eye movement
RX : radiographie
SL: sommeil lent
SLD : noyau sublatérodorsal
SNC : système nerveux central
SP: sommeil paradoxal
SWS : slow wave sleep
T: température
TB : télencéphale basal
TDM : tomotensitométrie
TMN: noyau tubéro-mamillaire
TNF α : Tumor Necrosis Facteur (facteur nécrosant tumoral)
VIP : peptide intestinal vasoactif
VLPAG : partie ventrolatérale de la substance grise périaqueducule
VLPO : noyau ventrolatéral pré-optique
VU: valeurs usuelles
 μ V: microvolt

α : alpha

β : beta

δ : delta

θ : thêta

INTRODUCTION

Avez-vous déjà vu une personne qui, alors qu'elle riait aux éclats, s'endormait brutalement ? Ces accès de sommeil irrépressibles sont très impressionnants et s'inscrivent le plus souvent dans le syndrome de la narcolepsie-cataplexie, plus couramment appelé narcolepsie. Cette affection neurologique se caractérise par un dérèglement du cycle veille-sommeil (DEFLANDRE et al. 2002). La narcolepsie, qui touche environ 0.03 à 0.16% de la population mondiale (NISHINO 2007a), est très invalidante pour les patients qui en souffrent : suspension de permis de conduire, difficultés au travail, ...

Cette maladie existe également chez certaines espèces animales, qui peuvent dès lors servir de modèles d'étude pour l'étude de la maladie humaine. Parmi ces espèces, citons le chien et le cheval. C'est sur ce dernier que j'ai choisi de focaliser mon attention, bien que les connaissances en matière de narcolepsie équine présentent de nombreuses lacunes.

L'objectif visé est de rassembler et de synthétiser lesdites connaissances. Une première partie détaillera donc les différents états de vigilance chez le cheval, avec leurs caractéristiques, les mécanismes neurochimiques responsables et leur régulation. Une deuxième partie sera consacrée à l'étude du syndrome de narcolepsie proprement dit, tant dans ses formes cliniques que sa pathogénie, son diagnostic et les possibilités de traitement existantes.

Cette séparation peut sembler un peu lourde. Toutefois elle m'a paru nécessaire pour bien appréhender les mécanismes cérébraux complexes régissant la veille, le sommeil et les anomalies qui peuvent y survenir. De plus, le peu d'études menées sur le cheval et le manque de données spécifiques disponibles chez cette espèce oblige à recourir à la médecine comparée entre différentes espèces de mammifère (BERTONE 2016). Cette nécessité est scientifiquement tout à fait défendable puisque les mécanismes sous-jacents du sommeil et de sa régulation sont bien conservés au cours de l'Evolution (TOBLER 1995), même s'il faut rester averti que tout n'est pas comparable ni transposable (HENDRICKS, SAHGAL, and PACK 2000) notamment selon les techniques d'expérimentations (VANDENBUNDER 2002).

**PREMIERE PARTIE : LE SOMMEIL
PHYSIOLOGIQUE DUCHEVAL**

I. Historique et Evolution

Le sommeil est un état qui existe chez la majorité des espèces vivantes recensées, bien qu'il ne s'agisse pas du sommeil tel que nous le connaissons et l'envisageons chez les humains (CLEMENT 2011). Il est apparu au cours de l'Evolution, en parallèle de la complexification du cerveau et des sens. Il est supposé que les premiers états de sommeil, appelés sommeil primitif et qui existent même chez les animaux les moins développés tels que le ver *Caenorhabditis elegans* (CLEMENT 2011), avaient pour fonction d'interrompre le flux de données sensorielles entrant, principalement les informations visuelles, et de stabiliser les circuits neuronaux – notamment ceux de la mémoire - par l'entretien de l'efficacité synaptique (KAVANAU 1997). Les caractéristiques de ce sommeil primitif sont une absence d'activité volontaire, une faible réceptivité aux stimuli sensoriels, une capacité de réveil rapide, un phénomène d'homéostasie, une interaction avec le rythme circadien, une posture spécifique ainsi que la fermeture des yeux (quand cela est rendu possible par les annexes oculaires dont les paupières) et un site de sommeil préférentiel voire spécifique (TOBLER 1995). Lors de ce sommeil primitif, une hypotonie des muscles squelettiques se mettait également en place et permettait de ne pas rompre l'état de sommeil par des contractions musculaires impronptues (NICOLAU et al. 2000).

Avec la complexification croissante des êtres vivants, ce sommeil primitif est insuffisant pour gérer la masse d'afflux sensoriels notamment visuels et la stabilisation dynamique des circuits mnémiques. On observe donc chez les vertébrés supérieurs (VALATX 1998) - Oiseaux et Mammifères - deux états de sommeil distincts plus profonds et adaptés au développement cérébral (BENOIT and FORET 1995; NICOLAU et al. 2000) : le **sommeil lent**, pour lequel le tonus musculaire est réduit, et le **sommeil paradoxal**, pour lequel le tonus musculaire est totalement inhibé en dehors des mouvements oculaires (CLEMENT 2011). Ces deux types de sommeil ont été identifiés de façon formelle presque simultanément par deux groupes de chercheurs, l'un à Chicago (N. Kleitman, E. Aserinsky, W. Dement, 1957) et l'autre en France (M. Jouvet, 1959) (CLEMENT 2011). Il est intéressant de souligner qu'en termes de phylogénétique, l'ancêtre commun aux Oiseaux et aux Mammifères remonte à bien avant l'apparition des sommeils lent et paradoxal. Ces derniers se sont donc développés de façon parallèle et indépendante chez ces deux groupes d'animaux – tout comme l'homéothermie d'ailleurs (BENOIT and FORET 1995). Il est donc légitime de supposer que cette organisation du sommeil a bien une ou des fonctions précises qu'elle remplit de manière optimale.

Des études récentes proposent l'hypothèse que le sommeil possède une fonction de restauration : il augmenterait la purge du système nerveux central en déchets potentiellement neurotoxiques par augmentation des échanges convectifs entre les fluides interstitiels et cérébrospinaux (BERTONE 2016). De plus, le sommeil paradoxal favorise la neurogénèse, la maturation cérébrale – notamment *in utero* chez les mammifères - et l'apprentissage (VALATX 1998) par consolidation de la mémoire à long terme (MURUBE 2008), ainsi que la gestion des émotions ((BENOIT and FORET 1995; CLEMENT 2011) et la stabilisation dynamique des circuits moteurs (KAVANAU 1997). C'est aussi durant le sommeil paradoxal que surviennent les rêves (MURUBE 2008). Ce sommeil paradoxal jouerait un rôle significatif pour le maintien des fonctions physiologiques normales (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). La privation sélective de sommeil paradoxal est létale au bout de deux à trois semaines (CLEMENT 2011).

Puisque le sommeil existe et s'est développé au cours de l'évolution, tous les avantages exposés ci-dessus semblent contrebalancer les inconvénients que l'on pourrait imputer au sommeil, à commencer par la vulnérabilité dans laquelle il laisse les animaux qui dorment (KAVANAU 1997).

Le sommeil est un état qui s'est développé et complexifié tout au long de l'Evolution. Il a un rôle de repos cérébral vis-à-vis des stimulations sensorielles et un rôle d'entretien des circuits neuronaux. C'est chez les vertébrés supérieurs que ce sommeil est le plus développé avec une division entre sommeil lent et sommeil paradoxal. Les fonctions propres de ce dernier sont encore à ce jour non complètement élucidées, mais il apparaît indispensable à certains aspects développementaux comme la neurogénèse, la maturation cérébrale ou encore l'apprentissage.

II. Les différents états de vigilance du cheval

A) L'éveil

L'éveil correspond à l'état de vigilance le plus fréquent chez le cheval (BERTONE 2016), puisque ce dernier n'a besoin que d'un total de 4 à 6h de sommeil – somnolence, sommeils lents et paradoxal compris (BERTONE 2007). En effet, le cheval est par nature un animal assez craintif très prompt à prendre la fuite (WILLIAMS et al. 2008). De plus, en tant qu'herbivore non ruminant, il passe beaucoup de temps à brouter pour pouvoir obtenir ses apports énergétiques : en conditions naturelles le cheval passe 60% de son budget-temps à pâturer (VIDAMENT 2016). Le cheval est alerte, réactif aux stimuli environnementaux, il se tient debout.

B) La somnolence

Il est habituel d'observer chez les chevaux, qu'ils soient au pré ou à l'écurie, des individus statiques, avec un postérieur fléchi, un port de tête légèrement bas, les yeux mi-clos et la lèvre inférieure relâchée (VIDAMENT 2016) (voir figure 1). Le cheval "dort" debout (TOBLER 1995), ce qui est possible grâce à une particularité anatomique : grâce aux fibro-cartilages parapatellaires très développés, notamment médialement, la rotule peut se bloquer, ce qui maintient l'angle articulaire physiologique et permet ainsi au cheval de ne pas tomber) Cette particularité anatomique autorise de plus une économie de gestion cérébelleuse de l'équilibre. Cet état de vigilance permet au cheval de se reposer tout en restant prêt à fuir. Le cheval passe en moyenne deux heures réparties dans la journée dans cet état de somnolence (REED, BAYLY, and SELTON 2010).



Figure 1 : Cheval en état de somnolence. Le cheval au premier plan "dort debout", il présente les caractéristiques précédemment décrites. Crédit photo : Vanessa Gauthray.

C) Le sommeil lent

Le sommeil lent (SL), ou sommeil à ondes lentes, peut avoir lieu si le cheval se sent en sécurité dans son environnement. En effet, la position adoptée est le décubitus sternal (VIDAMENT 2016) – couché "en vache" (voir figure 2) - qui laisse le cheval vulnérable aux éventuelles attaques de prédateurs. Le port de tête est bas voire la tête s'appuie sur un objet, les yeux sont fermés et les oreilles relâchées (VIDAMENT 2016). Le cheval passe en moyenne un total de trois heures par jour (BERTONE 2016) en sommeil lent, fractionné sur la journée. Ce sommeil est qualifié de polyphasique, il n'est de plus pas cantonné qu'aux heures nocturnes (ALEMAN 2015). Il est intéressant de souligner que le cheval, comme par ailleurs d'autres animaux de troupeau, peut se passer de sommeil plusieurs jours si les conditions de sécurité ou de confort (PEDERSEN, SONDERGAARD, and LADEWIG 2004) ne sont pas suffisantes (BERTONE 2016).



Figure 2 : Cheval dormant en décubitus sternal. Crédit photo : Emilie Durbec.

D) Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal (SP) tient son nom du paradoxe entre un cerveau assez actif et un relâchement musculaire profond (CLEMENT 2011), ce qui sera développé plus loin. Il est appelé sommeil REM (Rapid Eye Movements) par les anglophones, et est aussi qualifié de "sommeil actif" (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Il occupe un total d'environ 15% du temps global de sommeil chez le cheval (ALEMAN 2015). Ce dernier passe donc moins de une heure par jour en sommeil paradoxal (BERTONE 2016) et par période de maximum 30 minutes (VIDAMENT 2016). Le cheval est alors en décubitus sternal avec le poids de la tête supporté par le sol ou un objet (ALEMAN 2015), ou en décubitus latéral le plus souvent (voir figure 3) (VIDAMENT 2016). Les yeux sont fermés (KAVANAU 1997). Certains auteurs rapportent que le sommeil paradoxal est possible en station debout, bien que dans ce cas la durée des épisodes de sommeil paradoxal soit très courte puisque l'atonie musculaire entraîne un début de chute, ce qui réveille le cheval (CLEMENT 2011).



Figure 3 : Cheval dormant en décubitus latéral. Crédit photo : Vanessa Gauthray.

Cet état se caractérise par une absence de tonus musculaire ou atonie musculaire (SCHULZ and SALZARULO 2012), à l'exception d'épisodes de mouvements rapides des yeux (Rapid Eyes Movement d'où l'appellation REM-sleep en anglais) et de tremblements - naseaux, frissons, extrémités des membres par exemple (ALEMAN 2015). Cela est par exemple régulièrement observable quand lors des épisodes supposés de rêves. Les appareils cardiovasculaire et respiratoire ne sont bien sûr pas concernés par cette atonie. Les valeurs des différents paramètres respiratoires et cardiaques mesurables sont globalement similaires à celles observées en sommeil lent, en dehors des épisodes supposés de rêves où une augmentation modérée de ces valeurs est mesurable (SCHULZ and SALZARULO 2012).

Le sommeil paradoxal a normalement toujours lieu après le sommeil lent et est suivi par un réveil, même si ce dernier ne dure que quelques secondes avant un nouvel endormissement (DEFLANDRE et al. 2002). Chez les chevaux, il a également été observé une capacité à entrer rapidement en sommeil paradoxal ce qui minimise le temps passé dans une position vulnérable (CLEMENT 2011).

Il est intéressant de constater que les totaux de temps de sommeil nécessaires au cheval correspondent aux minima acceptables chez l'humain, notamment en situation difficiles (Vendée Globe, opération militaire par exemple).

Le cheval présente quatre états de vigilance : éveil, somnolence, sommeil lent et sommeil paradoxal. Chaque état a ses caractéristiques propres, incluant posture spécifique et budget-temps bien défini. Les temps de sommeil sont réduits, tant en raison de l'alimentation herbivore du cheval que de la nécessité à pouvoir fuir rapidement.

III. Caractéristiques biologiques des états de vigilance

A) Polysomnographie et lecture d'électroencéphalogramme

Lors des différentes recherches sur le sommeil, une technique s'est imposée pour pouvoir appréhender ce phénomène complexe dans son ensemble : la polysomnographie (ALEMAN 2015; BRIERE and LOPEZ 2016). Celle-ci associe l'électro-encéphalogramme (EEG), l'électro-oculogramme (EOG), l'électromyogramme (EMG), l'électrocardiogramme (ECG), la mesure de la pression artérielle et de la température, l'enregistrement des schémas respiratoires. Historiquement, les premiers EEG enregistrés pendant le sommeil ont eu lieu en 1936 et les premiers EOG en 1953 (MURUBE 2008). Chez les animaux, il suffit de l'EMG et de l'EEG pour définir l'état de vigilance (McCARLEY and SINTON 2008).

Lors de l'interprétation des relevés notamment de l'EEG il convient de se méfier des artefacts qui sont souvent inévitables chez le cheval. Les causes majoritaires sont les mouvements de la mâchoire et des oreilles ainsi que des yeux, et les déplacements (WILLIAMS et al. 2008). Le recours aux EEG télémétriques chez cette espèce est courant. De cette façon, l'opérateur n'interfère pas avec les activités quotidiennes du cheval, ce qui contribue à un meilleur reflet de la réalité. Bien sûr cela n'empêche pas le problème de la tenue des électrodes sur le crâne du cheval, ce qui peut s'avérer être un véritable défi (ALEMAN 2015).

En ce qui concerne l'interprétation de l'EEG pendant le sommeil, quelques rappels sur les caractéristiques des rythmes EEG et sur la notion de synchronisation/désynchronisation dans le cadre de cet examen nous ont paru nécessaires. Les rythmes EEG sont définis par leur fréquence, leur localisation, leur amplitude et leur morphologie. Ils ne peuvent être interprétés que dans leur contexte comportemental (veille, sommeil par exemple) (BRIERE and LOPEZ 2016).

La fréquence correspond au nombre d'ondes par seconde. Son unité est le Hertz (Hz). L'amplitude du signal détecté par l'électrode correspond à la sommation des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et inhibiteurs (PPSI). Par conséquent, l'amplitude du signal est proportionnelle à la synchronisation de ces PPSE et PPSI, donc des neurones corticaux entre eux pour une région donnée. Toutefois il ne s'agit pas de cette synchronisation lorsque les termes de "rythmes synchronisés ou désynchronisés" sont employés dans l'interprétation de l'EEG. Ces termes correspondent au rythme en lui-même : les ondes corticales peuvent être ou

non synchronisées avec les ondes thalamiques, le thalamus possédant son propre pace-maker. Les activités du cortex et du thalamus sont globalement synchronisées et rythmiques (figure 4), sauf en cas d'excitation car alors les deux structures perdent leur activité rythmique (BRIERE and LOPEZ 2016).

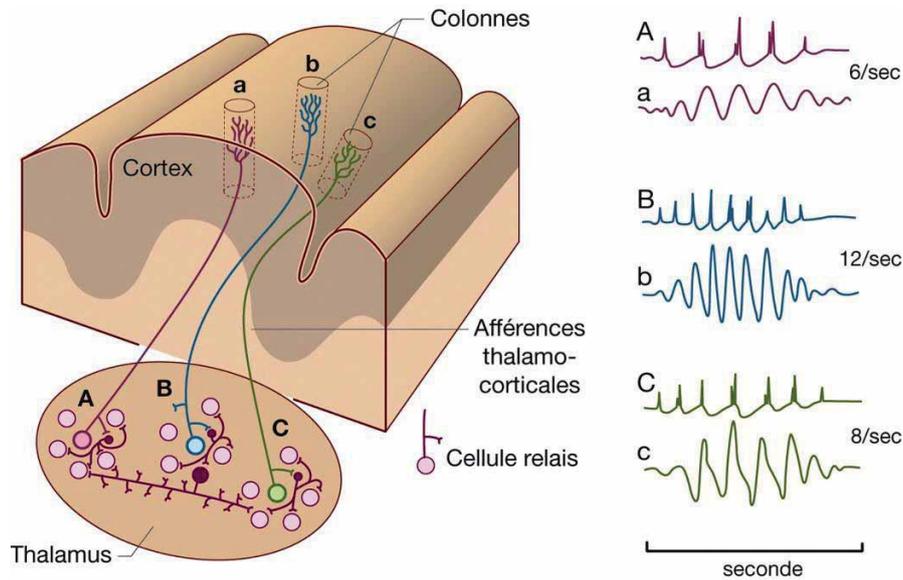


Figure 4 : Synchronisation des rythmes corticaux et thalamiques. D'après BRIERE et LOPEZ (2016). Sur les graphiques de droite, la synchronisation entre ces deux structures est clairement visible.

Enfin, une classification des ondes a été réalisée en fonction de leur fréquence et ce dès 1968 (voir tableau I) (CLEMENT 2011; BRIERE and LOPEZ 2016).

Tableau I : Les différents rythmes physiologiques chez l'humain. D'après BRIERE et LOPEZ (2016).

Rythme	Fréquence	Amplitude	Localisation
Delta δ	< 4 Hz	>30 μ V	Antérieur, diffus
Thêta θ	4-7 Hz	20 μ V	Centro-temporal
Alpha α	8-12 Hz	30 μ V	Postérieur
Beta β	15-30 Hz	<20 μ V	Antérieur et moyen

Il faut ici souligner que les rythmes α n'existent pas chez l'espèce équine (CLEMENT 2011; ALEMAN 2015). Il convient donc de ne pas transposer directement les résultats de toutes les études sans considération de l'espèce sujette aux expérimentations.

B) L'éveil

1) EEG

L'EEG du cheval éveillé présente des rythmes β rapides de fréquence 20-30 Hz et d'amplitude 50 μ V (amplitude assez faible) (VALATX 1998), comme cela est illustré par la figure 5. Ils sont sinusoïdaux. Ils sont désynchronisés entre thalamus et cortex, ainsi qu'avec les rythmes de l'hippocampe, qui ont quant à eux une fréquence de 6-8 Hz et une amplitude de 90-120 μ V (WILLIAMS et al. 2008). Cette désynchronisation est synonyme d'éveil cortical (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

2) Mouvements oculaires

Lorsque le cheval est éveillé, il est réactif et attentif à son environnement, il a le contrôle conscient de ses mouvements oculaires et de ce qu'il veut observer (ALEMAN 2015).

3) Tonus musculaire

Le cheval est éveillé et en pleine possession de ses moyens dont ses moyens locomoteurs. Le tonus musculaire est bien présent et le cheval a bien le contrôle conscient de ses différents muscles (ALEMAN 2015).

4) Autres paramètres

Les paramètres biologiques autres que ceux déjà étudiés et présentant un intérêt dans l'étude des états de vigilance sont les fréquences cardiaque (FC) et respiratoire (FR), la pression artérielle (PA) et la température (T) (CLEMENT 2011). Lors de l'éveil, ces dernières sont comprises dans les valeurs usuelles de l'espèce, soit (LE POINT VETERINAIRE 2016) :

- FC = 26-50 battements par minutes (bpm) au repos à 220 bpm maximum pendant l'exercice puis 60-110 bpm après l'exercice avec retour à la valeur de repos (+10%) en moins de 20 minutes dans un environnement calme
- FR = < 24 mouvements par minutes (mpm), augmentation variable à l'effort en fonction de l'intensité du travail effectué, retour à la valeur de repos (+10%) en moins de 10 minutes

- PA = 100 mmHg
- T = 36.8 à 38.3 °C



Figure 5 : EEG, EMG et EOG enregistré sur un patient humain durant l'éveil. D'après VALATX (1998). L'intérêt est ici de mettre en parallèle les trois mesures correspondantes : l'EMG et l'EOG sont irréguliers, en accord avec l'activité du patient, l'EEG présente un rythme globalement sinusoïdal avec une faible amplitude et une fréquence assez élevée. La désynchronisation n'est pas observable car seule une ligne de l'EEG est présentée.

C) La somnolence

1) EEG

L'EEG de cet état de vigilance présente des ondes de plus faible amplitude et de fréquence diminuée par-rapport à l'éveil (BERTONE 2007). Ce sont des ondes β de 20 Hz et 10-20 μ V (WILLIAMS et al. 2008) avec une activité rythmique intermittente à 4 Hz 30-40 μ V (ALEMAN 2015). Des décharges transitoires d'ondes lentes (70-110 μ V, durée individuelle ondes >200 ms) sont possibles, ainsi que des pointes (durée individuelle ondes < 70 ms) et des ondes courtes (70-200 ms) (WILLIAMS et al. 2008). Les ondes lentes sont plus fréquentes quand les yeux sont totalement fermés (MURUBE 2008). Les rythmes sont toujours désynchronisés (MURUBE 2008).

2) Mouvements oculaires

Lorsque le cheval somnole, ses yeux sont mi-clos voire fermés. Les mouvements oculaires sont toujours sous son contrôle conscient, ils sont lents et occasionnels (ALEMAN 2015).

3) Tonus musculaire

Le tonus musculaire est toujours bien présent lors de l'état de somnolence, il est nécessaire à la station debout conservée dans cet état de vigilance (LE POINT VETERINAIRE 2016).

4) Autres paramètres

Les fonctions végétatives ralentissent (VALATX 1998), les fréquences cardiaques et respiratoires sont dans les normes basses des valeurs usuelles au repos (WILLIAMS et al. 2008).

D) Le sommeil lent

1) EEG

L'EEG de cet état de vigilance a pour caractéristiques des ondes lentes et des fuseaux (VALATX 1998), comme illustré sur la figure 6. Les fuseaux de sommeil sont des bouffées d'activité transitoires de grande amplitude (30-40 μV) et de durée supérieure à 0.5s (BRIERE and LOPEZ 2016) qui interrompent les ondes δ (1-4 Hz, 60-80 μV) (WILLIAMS et al. 2008; MURUBE 2008) qualifiées d'"ondes lentes". Des complexes K sont aussi observables de façon transitoire (ALEMAN 2015). Un complexe K est une onde lente à haut voltage négatif immédiatement suivie par une onde lente positive de plus faible amplitude voire de fuseau de sommeil. Les ondes EEG sont qualifiées de synchronisées (VALATX 1998; WILLIAMS et al. 2008), comme cela est visible sur la figure 7.

2) Mouvements oculaires

Lorsque le cheval dort, les mouvements oculaires, évalués grâce à un électro-oculogramme, sont théoriquement possibles mais surviennent en pratique de façon peu fréquente (MURPHY 2010). Les mouvements oculaires sont donc quasiment absents.

3) Tonus musculaire

Dans cet état de vigilance qu'est le sommeil, le tonus musculaire persiste mais est diminué, ce qui est visible sur un EMG avec la diminution d'amplitude des ondes correspondantes (VALATX 1998).

4) Autres paramètres

Lorsque le cheval dort, la valeur des quatre paramètres étudiés diminue (SCHULZ and SALZARULO 2012; MURUBE 2008). Il est de plus intéressant de souligner la possible et non rare apparition d'un bloc atrio-ventriculaire de second degré uniquement pendant ce stade de vigilance (WILLIAMS et al. 2008; ALEMAN 2015), comme cela est visible sur la figure 7.

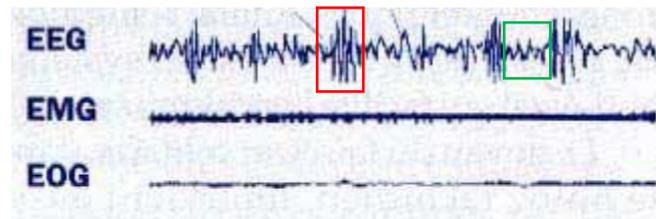


Figure 6 : EEG, EMG et EOG enregistré sur un patient humain durant le sommeil lent. Modifié d'après VALATX (1998). L'intérêt est ici de mettre en parallèle les trois mesures correspondantes : l'EMG et l'EOG présente tous deux une faible amplitude et une bonne régularité et l'EEG des fuseaux de sommeil (encadré rouge) séparés par des ondes lentes (encadré vert). La synchronisation n'est pas observable car seule une ligne d'EEG est présentée.

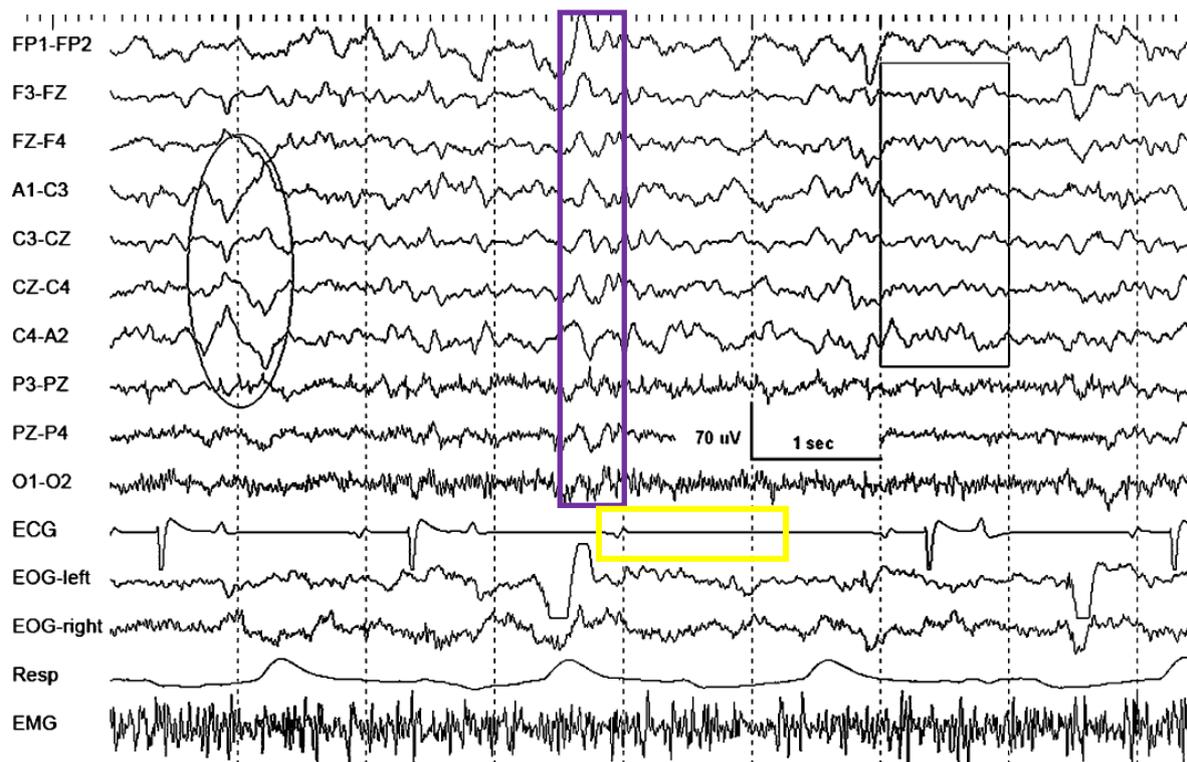


Figure 7 : Enregistrement polysomnographique d'un cheval durant le sommeil lent. Modifié d'après WILLIAMS et al. (2008). Les dix premières lignes correspondent à l'enregistrement EEG, la ligne Resp correspond à l'enregistrement des mouvements respiratoires, les lignes EOG-right et EOG-left aux enregistrements respectifs de l'œil droit et de l'œil gauche. La zone entourée en noire correspond à un complexe K, l'encadré noir à des fuseaux de sommeil, l'encadré violet illustre la synchronisation des ondes EEG caractéristique du SL et l'encadré jaune montre un bloc-atrio-ventriculaire, trouble du rythme cardiaque pouvant apparaître en SL.

E) Le sommeil paradoxal

1) EEG

L'EEG en sommeil paradoxal présente une augmentation de la fréquence des rythmes (DEFLANDRE et al. 2002) et tend à se rapprocher de celui de l'éveil (MOORE and JOHNSON 2000) (voir figure 5). Certains auteurs le qualifient d'EEG "rapide" (VALATX 1998), le sommeil est léger et les rythmes désynchronisés et sinusoïdaux à nouveau (MURUBE 2008; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Cela est illustré par la figure 8. Les ondes sont de type β , courtes, rapides et de faible voltage (MURUBE 2008). Leur fréquence est de

17-22 Hz et leur amplitude de 20 μ V. Des ondes θ intermittentes (MOORE and JOHNSON 2000) peuvent survenir, ainsi que des pointes ponto-géniculo-occipitale (PGO) de durée individuelle inférieure à 70 ms (WILLIAMS et al. 2008; BARRAUD 2003). Ces épisodes surviennent le plus souvent suite à un stimulus externe inattendu ou pendant le rêve (MOORE and JOHNSON 2000).

2) Mouvements oculaires

C'est en sommeil paradoxal que l'EOG est le plus intéressant et le plus caractéristique. En effet, tandis que la dénomination française consacrée de cet état de vigilance est "sommeil paradoxal", l'appellation anglophone est "REM sleep" soit littéralement "sommeil avec des mouvements oculaires rapides" (Rapid Eye Movements REM ou Mouvements Oculaires Rapides MOR). C'est cette caractéristique qui a primitivement permis de différencier différents stades de sommeil au cours des recherches scientifiques (WILLIAMS et al. 2008), même si son origine et sa fonction restent à ce jour non comprises (MURUBE 2008).

En sommeil paradoxal, le cheval présente donc des mouvements oculaires rapides (BARRAUD 2003). Ces mouvements sont saccadés et surviennent en rafales, sous des paupières fermées qui peuvent présenter des trémulations (MURUBE 2008; DEFLANDRE et al. 2002) (voir figure 8).

3) Tonus musculaire

Une caractéristique fondamentale du sommeil paradoxal est l'atonie musculaire (MURPHY 2010) : le tonus musculaire est absent, l'EMG est plat (VALATX 1998; McCARLEY and SINTON 2008) mis à part quelques épisodes de faible amplitude et de fréquences irrégulières – d'où la dénomination de tonus musculaire "phasique" (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Cela est illustré par la figure 8. Cela correspond aux mouvements type fasciculations de la face, tremblements des membres qui sont régulièrement observables dans cet état de vigilance (ALEMAN 2015) et notamment pendant les épisodes de rêves (SCHULZ and SALZARULO 2012). Les muscles cardiaques, respiratoires et oculomoteurs – d'où la possibilité de MOR - sont épargnés par cette atonie (WILLIAMS et al. 2008).

4) Autres paramètres

Lors du sommeil paradoxal, les fréquences cardiaques et respiratoires ont une valeur de base semblable à celle du sommeil lent (WILLIAMS et al. 2008) avec des épisodes où elles deviennent plus rapides et irrégulières (VALATX 1998; MURUBE 2008; SCHULZ and SALZARULO 2012). La thermorégulation est quant à elle mal gérée, le cheval est beaucoup plus dépendant de la température extérieure dans cet état de vigilance (MURUBE 2008). La pression artérielle peut présenter des pics d'augmentation de valeur. La circulation sanguine cérébrale serait plus importante qu'en sommeil lent mais ces quantifications sont difficiles à établir de façon précise et certaine. Le cheval est également plus réceptif aux stimuli externes ce qui peut entraîner des réveils prématurés (SCHULZ and SALZARULO 2012).

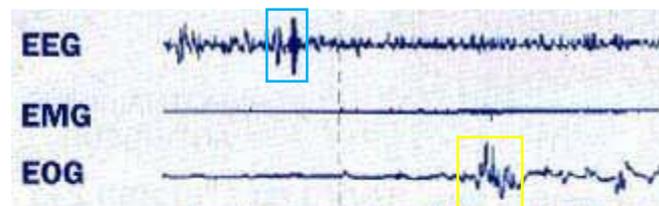


Figure 8 : EEG, EMG et EOG enregistré sur un patient humain durant le sommeil paradoxal. Modifié d'après VALATX (1998). L'intérêt est ici de mettre en parallèle les trois mesures correspondantes : l'EMG est plat mis à part quelques trémulations à la moitié de l'enregistrement, l'EOG est irrégulier avec des rafales de MOR (encadré jaune) et l'EEG est assez semblable à celui observé pendant l'éveil (voir supra) avec quelques pics d'activité (encadré bleu).

Les quatre états de vigilance du cheval ont donc chacun des caractéristiques physiologiques propres. Les paramètres les plus importants sont l'activité cérébrale, le tonus musculaire et les mouvements oculaires. Ils sont respectivement mesurés par EEG, EMG et EOG. Les caractéristiques les plus importantes sont :

- L'activité cérébrale comparable entre éveil et sommeil paradoxal
- L'atonie musculaire en sommeil paradoxal, à l'exception des mouvements oculaires rapides
- L'EEG du sommeil lent présente des rythmes corticaux synchronisés, des ondes lentes et des fuseaux.

IV. Neurochimie des états de vigilance

Le cerveau est un organe complexe, difficile à appréhender. Il gère de très nombreuses fonctions et a de nombreuses divisions, aires, noyaux qui peuvent être compliqués à imager (KIMBERLIN, ZUR LINDEN, and RUOFF 2017; RODRIGO-ANGULO et al. 2008). Cette partie a pour but d'expliquer au mieux les mécanismes neurologiques et neurochimiques régissant les différents états de vigilance. Ici, le terme d'éveil ou de veille englobera l'éveil actif et la somnolence précédemment étudiés. En effet, la somnolence est une forme d'éveil calme, et en conditions physiologiques un individu ne s'endort pas alors qu'il est actif, il passe d'abord par un état de repos et de somnolence. Seul le terme d'éveil sera donc utilisé.

Il est également à noter que la majorité des études a été menée sur les espèces murines et félines. De l'avis consensuel, les données sont largement applicables aux autres espèces de mammifères (CLEMENT 2011; TOBLER 1995), il sera donc supposé que les mécanismes cérébraux du sommeil chez le cheval coïncident avec les modèles établis à partir de l'étude des espèces précitées. Il est toutefois possible que dans le futur, les données présentées ici se trouvent modifiées – du moins légèrement - si des recherches approfondies étaient menées sur l'espèce équine. Par ailleurs, les données présentées sur la veille et le sommeil sont susceptibles de se trouver modifiées par les découvertes futures.

A) Neuroanatomie fonctionnelle

Le cerveau est un organe complexe qu'il est difficile d'appréhender dans sa globalité. Cette partie a pour but de présenter l'organisation cérébrale globale afin de pouvoir situer les mécanismes qui seront décrits par la suite. Les principales structures mises en jeu ainsi que leurs projections neuronales et les neurotransmetteurs impliqués seront également présentés.

1) Organisation cérébrale globale

La figure 9 reprend l'organisation générale de l'encéphale et du cervelet (BUDRAS et al. 2009). Elle permet un repérage et une visualisation des principales structures cérébrales. Le tronc cérébral, non reporté sur la figure pour un souci de clarté de celle-ci, est constitué du bulbe rachidien (légende 21 de la figure 9), du pont qui correspond au plancher du bulbe rachidien et du mésencéphale (légende 18 sur la figure 9). La formation réticulée,

également non reportée car trop diffuse et étendue, est un ensemble de neurones diffus, ni sensitifs ni moteurs, très intégrés au système nerveux central (SNC). Elle s'étend de la substance grise périaqueducale (au niveau de la légende 16 de la figure 9) jusqu'au bulbe rachidien (légende 21 de la figure 9) (BARRAUD 2003; BONTEMPS 2013; PRADES, LAURENT, and NAVEZ 1999). Les principales structures impliquées dans le cycle veille-sommeil sont reprises sur la figure 10 (CLEMENT 2011).

La formation réticulée contient la substance grise périaqueducale ventrolatérale et dorsomédiane (respectivement VLPAG et DMPAG sur la figure 10), le locus cœruleus (LC), le noyau dorsal du raphé (DRN), les noyaux tegmentaux latérodorsal et pédiculopontin (LDT et PPT sur la figure 10), le noyau réticulé dorsal paragigantocellulaire (DPGi sur la figure 10), le noyau latéral paragigantocellulaire (LPGi sur la figure 10), le noyau réticulé profond mésencéphalique dorsal (dDpMe sur la figure 10), les neurones adrénérgiques et noradrénérgiques dans le bulbe rachidien (A/C sur la figure 10), les noyaux gigantocellulaires ventral et alpha (GiV et GiA sur la figure 10). Elle contient donc de nombreuses structures impliquées dans le cycle veille-sommeil et a été qualifiée de système réticulé ascendant activateur (BARRAUD 2003; BONTEMPS 2013; PRADES, LAURENT, and NAVEZ 1999). L'hypothalamus latéral (LH), le noyau tubéro-mamillaire (TMN) et le noyau ventrolatéral pré-optique (VLPO) appartiennent quant à eux à l'hypothalamus (HT) (CLEMENT 2011), centre intégrateur des informations viscérales et fonctionnelles en lien avec son rôle hiérarchique de plus haut niveau d'intégration et de modulation du système nerveux autonome (BONTEMPS 2013). Le thalamus a une action différente de celle des autres structures. En effet il génère ses propres ondes et intervient dans les phénomènes d'activation ou de synchronisation corticale précédemment décrits (WILLIAMS et al. 2008).

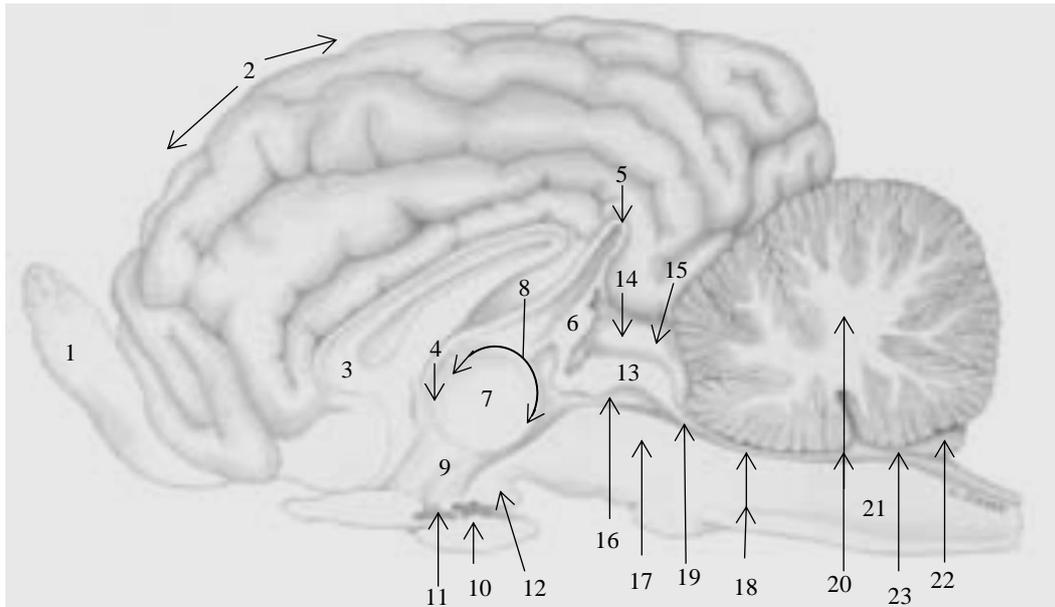


Figure 9 : Organisation cérébrale générale sur une coupe sagittale. D'après BUDRAS et al. (2009).

Légende : 1-rhinencéphale, 2- cortex cérébral, 3-corps calleux , 4-thalamus, 5-récessus supraspinal, 6-glande pinéale et récessus pinéal, 7-adhérence interthalamique, 8-troisième ventricule et son plexus choroïde, 9-hypothalamus, 10-hypophyse, 11-infundibulum, 12-corps mamillaire , 13-lame quadrigéminée du toit, 14-éminence rostrale, 15-éminence caudale, 16-aqueduc de Sylvius, 17-calotte (aussi appelée tegmentum), 18-métencéphale, 19-membrana tectoria rostrale, 20-cervelet et récessus du toit du quatrième ventricule, 21-bulbe rachidien (aussi appelé moelle allongée), 22-membrana tectoria caudale, 23-quatrième ventricule et son plexus choroïde . Les structures 1, 2 et 3 appartiennent au télencéphale, les structures 4 à 12 appartiennent au diencephale, les structures 13 à 17 appartiennent au toit du mésencéphale, et les structures 18 à 23 appartiennent au rhombencéphale. Les structures 13 à 15 constituent le tubercule quadrijumeau chez les Mammifères.

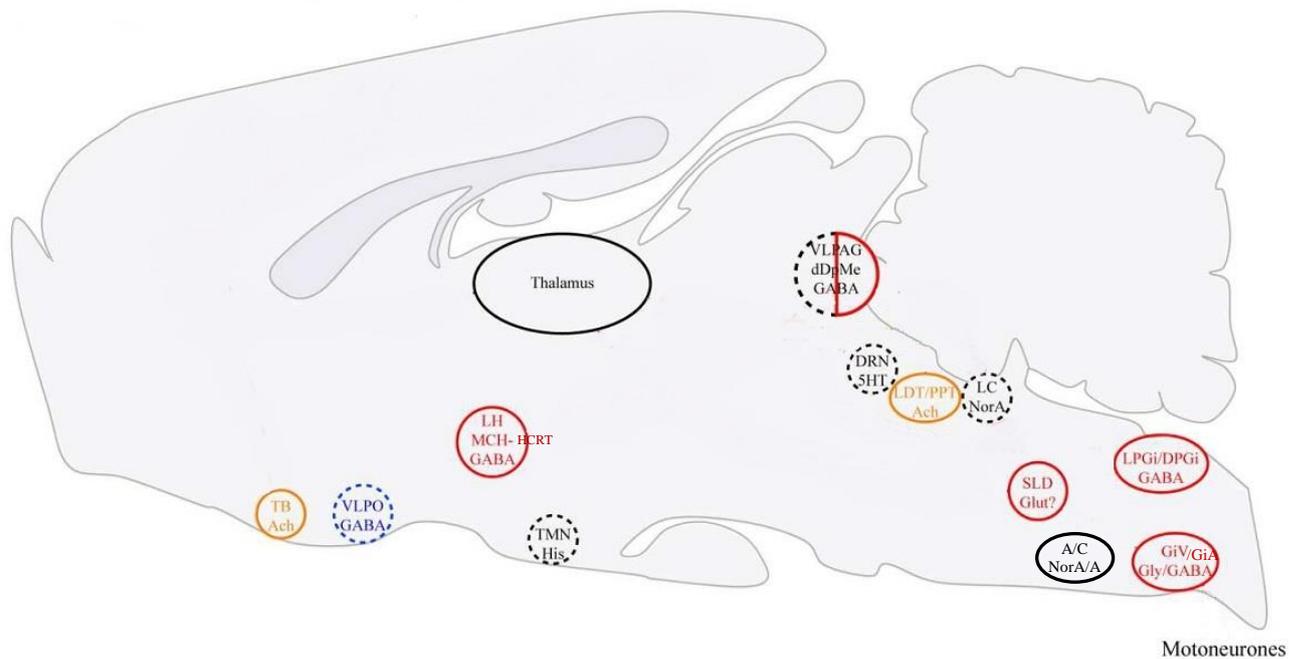


Figure 10 : Principales structures impliquées dans le cycle veille-sommeil. Modifié d'après CLEMENT (2011). Les structures en noir sont spécifiquement actives pendant l'éveil, celles en rouge pendant le SP, celle en bleu pendant le SL et celles en jaune pendant le SP et l'éveil. La nature neurochimique est indiquée pour chaque population. Les traits pleins et pointillés correspondent respectivement aux structures actives et inhibées, mais cela n'est pas l'objet sur cette figure et sera vu plus loin. TB : télencéphale basal, Ach : acétylcholine, VLPO : noyau ventrolatéral pré-optique, GABA : γ -aminobutyric acid, LH : hypothalamus latéral, MCH : melano-concentrating hormon, HCRT : hypocrétine, TMN : noyau tubéro-mamillaire, His : histamine, VLPAG : partie ventrolatérale de la substance grise périaqueducale, dDpMe : noyau réticulé profond mésencéphalique dorsal, DRN : noyau dorsal du raphé, 5HT : sérotonine, LDT : noyau tegmental latérodorsal, PPT : noyau pédunculo-pontin, LC : locus cœruleus, NorA : noradrénaline, SLD : noyau sublatérodorsal, Glut : glutamate, A/C : région contenant des neurones adrénérergiques et noradrénérergiques, A : adrénaline, LPGi : noyau latéral paragigantocellulaire, DPGi : noyau réticulé dorsal paragigantocellulaire, GiV : noyau réticulé ventral gigantocellulaire, GiA : noyau gigantocellulaire alpha, Gly : glycine.

2) Neurones adrénérergiques et noradrénérergiques

Adrénaline et noradrénaline sont deux neurotransmetteurs appartenant à la famille des catécholamines. En ce qui concerne le cycle veille-sommeil, les neurones noradrénérergiques se trouvent essentiellement dans le LC (BARRAUD 2003) ainsi dans un groupement de neurones

ne formant pas un noyau à proprement parler dans le tronc cérébral, appelé région contenant des neurones adrénérgiques et noradrénérgiques (A/C), au niveau du bulbe rachidien. Le LC est un noyau bilatéral dense situé en bordure du quatrième ventricule. Il a des projections neuronales dans tout le SNC, notamment des projections ascendantes vers le cortex, l'hippocampe, le thalamus, le cervelet, le télencéphale basal (TB) ainsi que des projections descendantes vers la moelle épinière. Il reçoit des afférences majeures en provenance du DPGi et du LPGi, ainsi que de la région pré-optique, de l'hypothalamus postérieur, de la substance grise périaqueducule. Il se trouve donc placé à une place centrale au sein des circuits de l'éveil et du sommeil, ce qui en fait un élément important de la régulation des états de vigilance (CLEMENT 2011).

Les neurones noradrénérgiques – et adrénérgiques également bien qu'ils soient nettement moins nombreux – ont un taux de décharge maximal pendant l'éveil (Ev), réduit pendant le sommeil lent (SL) et nul pendant le sommeil paradoxal (SP) (FABRE et al. 2011; NITZ and SIEGEL 1997; OHNO and SAKURAI 2008). Ils sont promoteurs d'éveil et à ce titre qualifiés de Ev-on et SP-off (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). L'arrêt total d'activité du LC pendant le SP serait médié par un tonus GABA-ergique en provenance de la VLPAG, du DPGi et du LPGi (NITZ and SIEGEL 1997). L'inhibition du LC est nécessaire à l'endormissement, le LC est qualifié de système permissif vis-à-vis du SL et du SP, il a un rôle clé dans la mise en place et le maintien de l'éveil et de l'activation corticale qui l'accompagne (CLEMENT 2011). Les neurones noradrénérgiques du LC pourraient de plus être particulièrement importants pour le maintien du tonus musculaire durant l'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

3) Neurones cholinergiques

Les neurones cholinergiques sont regroupés en deux systèmes : le noyau basal de Meynert situé dans le télencéphale basal (TB) (McCARLEY and SINTON 2008) et le tegmentum ponto-mésencéphalique, lui-même divisé en noyau tegmental latérodorsal (LDT) et noyau pédunculo-pontin (PPT) (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008; TAFTI et al. 1997). Les neurones cholinergiques du tegmentum ponto-mésencéphalique projettent vers l'hypothalamus postérieur, le TB, le cortex pré-frontal et le thalamus. Ils reçoivent des projections venant du TB, de l'hypothalamus latéral (LH), de la substance grise périaqueducule et de la formation réticulée mésencéphalique. Ils représentent l'afférence majeure du thalamus, connu pour être impliqués dans l'activation corticale (FABRE et al. 2011; CLEMENT 2011).

Ces neurones déchargent plus vite durant l'éveil et le SP que durant le SL, avec des pics de décharges qui ont été reliés aux pics d'activité et notamment aux pointes PGO observés en SP (BARRAUD 2003; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

Les neurones cholinergiques du TB quant à eux ont des projections ascendantes diffuses vers le cortex, le thalamus et l'hippocampe. Le TB reçoit des projections histaminergiques en provenance de l'hypothalamus postérieur, sérotoninergiques en provenance du noyau dorsal du raphé (DRN) et noradrénergiques en provenance du LC. Les neurones cholinergiques du TB constituent un relais extra-thalamique entre le système réticulé activateur ascendant pontomésencéphalique et le cortex pour l'activation corticale (CLEMENT 2011) ; le TB est en partie responsable de la désynchronisation observée sur l'EEG pendant l'éveil et le SP (VANDENBUNDER 2002). Ils déchargent au maximum pendant l'éveil et le SP et presque pas pendant le SL (CLEMENT 2011).

Les neurones cholinergiques du tegmentum ponto-mésencéphalique et du TB ont donc un rôle dans l'activation corticale, présente durant les états d'éveil et de SP. Ils sont donc SP-on et Ev-on (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

4) Neurones sérotoninergiques

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5HT), est produite par les neurones du noyau dorsal du raphé (DRN). Il s'agit d'une structure médiane située dans la partie rostrale du pont, ventralement à l'aqueduc de Sylvius. Les projections des neurones sérotoninergiques du DRN sont presque identiques à celles du LC : ils projettent sur la quasi-totalité du SNC (BARRAUD 2003), dont l'hypothalamus et l'aire pré-optique pour ne citer qu'eux, et reçoit des projections de l'HT, de la région pré-optique, de la formation réticulée mésencéphalique, du LPGi et du DPGi (CLEMENT 2011). La sérotonine est un neurotransmetteur pouvant avoir un rôle excitateur ou inhibiteur (POITTE 2015).

Le taux de décharge des neurones sérotoninergiques est maximal durant l'éveil, très diminué pendant le SL et nul pendant le SP (McCARLEY and SINTON 2008; VALATX 1998; FABRE et al. 2011). Ils seraient donc Ev-on et SP-off. Hors ces neurones s'activent aussi de manière synchronisée avec le retour de l'activation corticale lors les transitions entre les états de vigilance. Ils sont donc impliqués dans la régulation de l'éveil et du SP par leur rôle dans l'activation corticale (WANG et al. 2005; CLEMENT 2011). Ils ont également un rôle clé dans les mécanismes responsables de l'éveil bien qu'ils ne soient pas impliqués dans la genèse de cet état (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Leur activité est

comparée par certains auteurs, dont M. Jouvet, à une mesure de la durée ou de l'intensité de l'éveil (JOUVET 1995) Ils ont enfin un rôle permissif vis-à-vis du sommeil car ce dernier ne peut se mettre en place si le DRN n'est pas inhibé (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

5) Neurones histaminergiques

Au niveau cérébral, l'histamine (His) est presque exclusivement produite par les neurones du TMN qui appartient à l'HT postérieur (McCARLEY and SINTON 2008). Ces neurones histaminergiques ne sont pas très nombreux mais projettent largement vers l'ensemble du SNC et notamment vers les structures impliquées dans les états de vigilance : thalamus, substance grise périaqueducale ventrolatérale (VLPAG) et dorsomédiane (DMPAG), LC, VLPO, PPT et LDT entre autres (VALKO et al. 2013; CLEMENT 2011). Ils reçoivent des projections issues des neurones sérotoninergiques, adrénnergiques et noradrénnergiques du tronc cérébral (soit LC, A/C, DRN) et des neurones hypocrétinergiques du LH, ainsi que de la VLPO (CLEMENT 2011).

L'activité des neurones histaminergiques est maximale durant l'éveil attentif, diminue pendant l'éveil calme et s'arrête totalement pendant le sommeil (SL et SP) (McCARLEY and SINTON 2008; OHNO and SAKURAI 2008). Ils sont donc qualifiés d'Ev-on et SP-off. Cependant ils ne sont pas nécessaires à la mise en place de l'éveil mais plutôt à son maintien, par leur rôle dans l'activation corticale (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Ils forment avec les neurones adrénnergiques, noradrénnergiques et sérotoninergiques (soit les neurones monoaminergiques) le réseau permissif du SP : ils empêchent les centres SP-on de fonctionner durant l'éveil, et leur arrêt est nécessaire pour le passage en SP (VALATX 1998). Ils inhibent notamment les neurones à MCH durant l'éveil (PARKS et al. 2014).

6) Neurones GABA-ergiques

Les neurones GABA-ergiques sont contenus dans le LH, la VLPO, la VLPAG, le LPGi, le DPGi, le GiV et le GiA. Ce neurotransmetteur est inhibiteur (POITTE 2015).

Les neurones à GABA de la VLPO projettent vers le TMN, le TB, le LH, le DRN, le LDT, le PPT, la région A/C et le LC. Ils ne sont actifs que pendant le SL, ils sont donc SL-on (USCHAKOV et al. 2006; CLEMENT 2011). La VLPO est capitale pour la genèse et l'entretien

de ce stade (OHNO and SAKURAI 2008). L'activation de ces neurones serait due à l'accumulation d'adénosine (ADA) au cours de l'éveil, selon des mécanismes imparfaitement compris (CLEMENT 2011) développés dans la partie suivante.

Les neurones GABA-ergiques du tronc cérébral (VLPAG, LPGi, DPGi, GiV, GiA) projettent également vers de nombreuses structures impliquées dans le cycle veille-sommeil. Ils inhibent les neurones SP-off et participent ainsi à l'autorisation du passage en SP (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Ceux du GiV et du GiA participent de plus à l'atonie musculaire visible en SP (VALATX 1998).

Enfin, les neurones GABA-ergiques contenus dans le LH se divisent en une population SP-on et une autre Ev-on SP-off. La première projette vers les neurones à HCRT du LH, la VLPAG, le DRN et le LC. La seconde projette vers les neurones à MCH du LH. Les deux populations projettent aussi l'une vers l'autre (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Les neurones GABA-ergiques impliqués dans le système veille-sommeil ont donc des rôles variés.

7) Neurones glutamatergiques

Les neurones glutamatergiques sont situés dans la DLPAG et dans le SLD (PRADES, LAURENT, and NAVEZ 1999). Ceux de la DLPAG projettent vers la VLPAG et la dDpMe, ceux du SLD vers le thalamus, le GiV et le GiA. Le glutamate est un neurotransmetteur activateur (POITTE 2015), il a un rôle SP-on (CLEMENT 2011). Il est également impliqué dans l'atonie musculaire caractéristique en SP via le SLD (VANDENBUNDER 2002). Il serait aussi produit en faible quantité par les neurones MCH-ergiques et hypocrétinergiques du LH (SCHELE et al. 2012).

8) Neurones glycinergiques

La glycine est un neurotransmetteur inhibiteur (POITTE 2015). Les neurones glycinergiques sont disséminés dans la moelle épinière, au niveau cérébral ils se situent dans le GiV et le GiA donc dans la moelle allongée (ou bulbe rachidien). Ces deux structures reçoivent des projections glutamatergiques en provenance du SLD et sont responsables de l'inhibition de motoneurones au cours du SP, donc de l'atonie musculaire caractéristique de ce stade (VALATX 1998; CLEMENT 2011).

9) Neurones hypocrétinergiques et à MCH

Les hypocrétines (HCRT) 1 et 2, ou orexines A et B, ont été découvertes simultanément par deux équipes de chercheurs à la fin du XXème siècle (NAHON 1998; OHNO and SAKURAI 2008). Ces neuropeptides sont produits dans la région périfornicale de l'hypothalamus postérieur, donc en partie latérale : cette région sera qualifiée d'hypothalamus latéral (LH) par la suite (MIKKELSEN et al. 2001; BOUTREL 2006). Ils ont de nombreux rôles dans l'homéostasie énergétique de l'organisme, dans la prise alimentaire par exemple (NISHINO and YOSHIDA 2003). Il s'agit d'un neurotransmetteur excitateur (NISHINO 2007b). Les peptides HCRT-1 et 2 se fixent sur deux récepteurs : OX1R, qui fixe uniquement HCRT-1, et OX2R, qui fixe indifféremment HCRT-1 et 2 (OHNO and SAKURAI 2008).

La distribution des neurones hypocrétinergiques est très semblable à celles des neurones produisant l'hormone de mélanocortine (MCH), impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (NAHON 1998). La similitude de distribution des neurones à HCRT et à MCH dans l'hypothalamus latéral explique pourquoi ces deux groupes sont traités en même temps. Ces neurones projettent vers l'ensemble du SNC (figure 8) et notamment vers tous les centres d'éveils précédemment cités : TMN, DRN, TB, LDT et PPT (TORTEROLO, LAGOS, and MONTI 2011; BOUTREL and KOOB 2004) et massivement vers le LC (HORVATH et al. 1999; NISHINO 2007b). Ils reçoivent des projections venant de nombreuses structures, telles que la VLPO, la VLPAG et la DMPAG, l'HT, l'amygdale, le LC et le DRN. Les neurones à MCH disposent d'autorécepteurs à MCH, ce qui leur permet la mise en place d'un auto-rétrocontrôle négatif (TORTEROLO, LAGOS, and MONTI 2011). Les neurones à HCRT et à MCH sont de plus interconnectés (CLEMENT 2011), avec une corrélation réciproque négative entre activation des neurones à MCH et des neurones à HCRT (KITKA et al. 2011). Les neurones à HCRT sont aussi spécifiquement innervés par les noyaux supra-chiasmatiques (NSC), ce qui laisse supposer un rôle important dans la régulation de la veille et du sommeil (MIKKELSEN et al. 2001), ce qui sera développé dans la partie suivante. Ils sont aussi en lien avec le système nerveux autonome et le système endocrine, occupant ainsi une place centrale dans les différents systèmes de régulations (BONTEMPS 2013; HORVATH et al. 1999). Les projections des neurones à HCRT du LH sont illustrées par la figure 11.

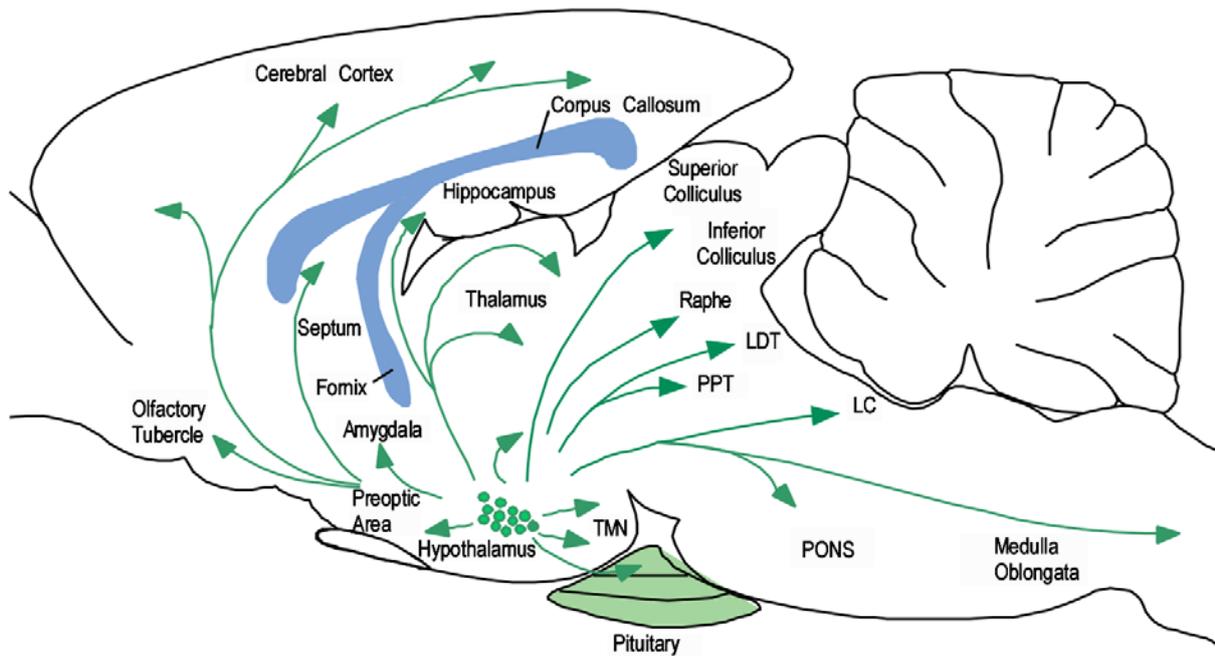


Figure 11 : Coupe sagittale schématisée du cerveau d'un rat récapitulant l'organisation du système neuronal hypocréterinergique. D'après OHNO et SAKURAI (2008). Les neurones hypocréterinergiques sont localisés uniquement dans l'hypothalamus latéral et projettent dans tout le SNC. Cerebral cortex : cortex cérébral, corpus callosum : corps calleux, hippocampus : hippocampe, olfactory tubercle : tubercule olfactif, septum : septum, fornix : fornix, amygdala : amygdale, preoptic area : aire pré-optique, hypothalamus : hypothalamus, thalamus : thalamus, TMN : noyau tubéro-mammillaire, pituitary : glande pituitaire (ou hypophyse), raphe : noyau dorsal du raphé, superior colliculus : colliculus rostral, inferior colliculus : colliculus caudal, LDT : noyau tegmental latéro-dorsal, PPT : noyau pédunculo-pontin, LC : Locus Cœruleus, pons : pont, medulla oblongata : moelle allongée (ou bulbe rachidien).

Le taux de décharges des neurones à HCRT est maximal durant l'éveil, d'autant plus s'il s'agit d'un éveil actif, et diminue pendant le SL et le SP (LEE, HASSANI, and JONES 2005; FABRE et al. 2011). Durant le SP, ils peuvent décharger en rafales de manière phasique, pendant les phases de trémulations musculaires (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Ces neurones sont Ev-on (CLEMENT 2011).

Les neurones à MCH quant à eux sont SP-on, ils favorisent le SP en inhibant les structures SP-off (dites permissives) dont les neurones à HCRT (KITKA et al. 2011; CLEMENT 2011). Cela illustre l'importance de l'hypothalamus postérieur dans la régulation des états de vigilance (NISHINO 2007b; CLEMENT 2011). La MCH est un peptide inhibiteur (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

Pour récapituler :

Structures cérébrales impliquées dans le cycle veille-sommeil et leurs neurotransmetteurs associés

- Centres SP-on : DMPAG (Glut), LH (GABA, MCH), VLPAG-dDpMe (GABA), SLD (Glut), LPGi (GABA), DPGi (GABA), GiV (Gly et GABA), GiA (Gly et GABA)

- Centres SL-on : VLPO (GABA)

- Centres Ev-on/SP-off : thalamus, TMN (His), VLPAG-dDpMe (GABA), LH (HCRT, GABA), DRN (5HT), LC (NorA), A/C (A, NorA)

- Centres Ev-on et SP-on: TB (Ach), LDT (Ach), PPT (Ach)

Les systèmes présentent donc une certaine redondance entre eux, ce qui permettrait de pallier la défectuosité possible d'un des composants. Ainsi, si une des structures Ev-on est lésée, l'animal peut quand même rester éveillé, fuir ou se défendre et, *in fine*, survivre. Les différents systèmes d'éveil semblent de plus complémentaires, permettant différents niveaux d'éveil et d'activation corticale. Les ensembles de population de nature opposée s'inhiberaient mutuellement, ce qui autoriserait le maintien d'un état de vigilance stable et non un mélange des différents états. Ce modèle est assez consensuel au sein de la communauté scientifique.

B) Le maintien de l'éveil

L'activité simultanée des différents centres de l'éveil, répartis dans l'ensemble de l'encéphale, est responsable de l'état d'éveil. Ces centres, décrits précédemment, appartiennent à l'hypothalamus, au télencéphale basal ou au système réticulé activateur ascendant. Une redondance existe entre ces différents systèmes, ce qui en cas de lésion d'un des centres permet la réorganisation des systèmes et le maintien de l'éveil, capital pour la survie de l'animal (VALATX 1998). Toutefois, cette redondance n'empêche pas chaque centre d'avoir une spécificité dans les processus de l'éveil. En effet, certains noyaux anticipent le changement d'état de vigilance et participent ainsi à la genèse de l'éveil, comme par exemple le LC. D'autres sont particulièrement impliqués dans l'activation corticale présente lors de l'éveil, comme le

TB, le DRN, le LDT et le PPT, et donc dans le maintien de l'éveil (McCARLEY and SINTON 2008). Le TMN quant à lui interviendrait de façon plus particulière dans les cas d'éveil attentif. Les neurones hypocrétinergiques du LH semblent être une sorte de synchronisateur général, autorisant le maintien d'un état d'éveil stable mais modulable en fonction des besoins de l'individu (NISHINO and YOSHIDA 2003). L'hypothalamus apparait donc comme capital pour la gestion de l'éveil (CLEMENT 2011).

La figure 12 schématise les mécanismes d'activation et d'inhibition présents entre les différentes structures cérébrales intervenant pour le maintien de l'éveil (CLEMENT 2011).

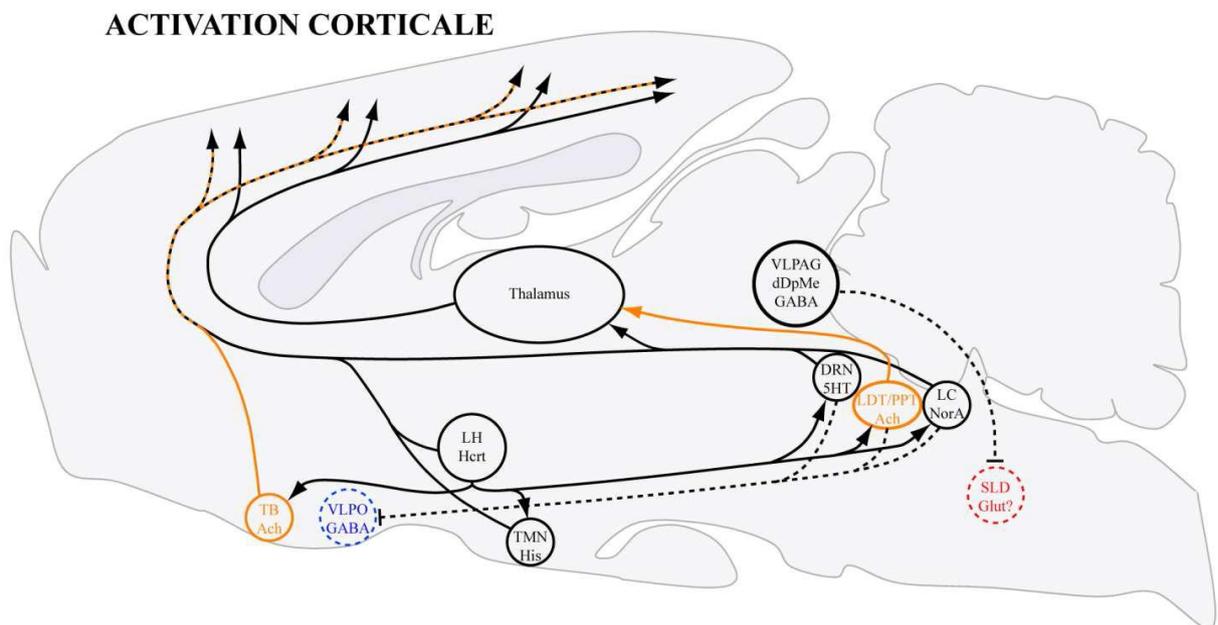


Figure 12 : Modèle permettant d'expliquer le maintien de l'éveil. D'après CLEMENT (2011). Les populations représentées en orange sont SP/Ev-on, celles en rouge SP-on, celles en bleu SL-on et celles en noir Ev-on ou SP-off. La nature neurochimique des neurones est indiquée pour chaque population. Les populations inactives sont entourées en pointillés, celles actives sont entourées d'un trait plein. Les projections en pointillés sont des connexions inhibitrices, celles en trait plein se terminant par une flèche sont excitatrices. Certaines structures (DMPAG, GiV, GiA, LPGi, DPGi) ne sont pas représentées sur cette figure, elles n'interviennent pas dans le maintien de l'éveil.

C) La genèse et le maintien du sommeil lent

L'éveil et le sommeil sont deux processus actifs intimement liés, l'activation de l'un nécessite l'inactivation de l'autre, sous peine sinon d'obtenir des cas pathologiques tels que l'insomnie. Pour déclencher le sommeil, il faut donc activer le sommeil et inhiber l'éveil (OHNO and SAKURAI 2008). Le sommeil suivant le stade d'éveil est physiologiquement le sommeil lent et jamais le sommeil paradoxal (BILLIARD 1998; DEFLANDRE et al. 2002). Il est généré par les neurones GABA-ergiques de la VLPO (FABRE et al. 2011) qui via leurs projections sur les systèmes d'éveil viennent inhiber ces derniers de façon synchrone. Par ailleurs, ces neurones SL-on présentent une augmentation de leur taux de décharge qui précède la mise en place de la synchronisation thalamo-corticale caractéristique en SL (CLEMENT 2011).

La genèse du SL peut être expliquée par un mécanisme assez simple. Durant l'éveil, l'ensemble des neurones SL-on de la VLPO est inhibé par l'ensemble des systèmes d'éveil. Lors du basculement en SL, les neurones SL-on passent outre cette inhibition et s'activent, inhibant à leur tour les systèmes d'éveil, renforçant ainsi leur propre activité (BOUTREL and KOOB 2004). L'inhibition réciproque des systèmes d'éveil et de SL permet le maintien d'un état de vigilance stable, soit le SL soit l'éveil. C'est la théorie du flip flop (OHNO and SAKURAI 2008; CLEMENT 2011), aussi appelée modèle des interactions réciproques (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). La figure 13 illustre le maintien de l'état d'éveil en se basant sur cette théorie, et la figure 14 en illustre le SL.

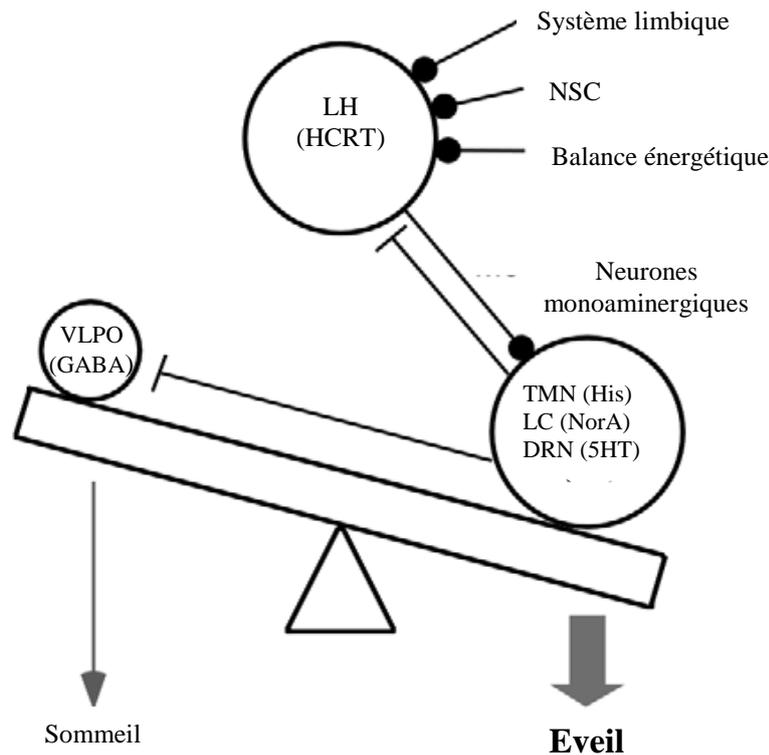


Figure 13 : Schéma récapitulatif des interactions entre la VLPO, les centres monoaminergiques de l'éveil et les neurones à HCRT pendant l'éveil. Modifié d'après OHNO et SAKURAI (2008). Les neurones hypocrétinergiques ont un effet excitateur sur les neurones monoaminergiques qui ont un rétrocontrôle négatif sur les neurones à HCRT. Ainsi l'activité des neurones monoaminergiques est maintenue. Ces derniers envoient des projections excitatrices vers le cortex et inhibitrices vers la VLPO, centre du SL. Ce mécanisme permet le maintien de l'éveil. Les neurones à HCRT reçoivent des projections issues du système limbique, ce qui permet de stimuler l'éveil par le biais des émotions.

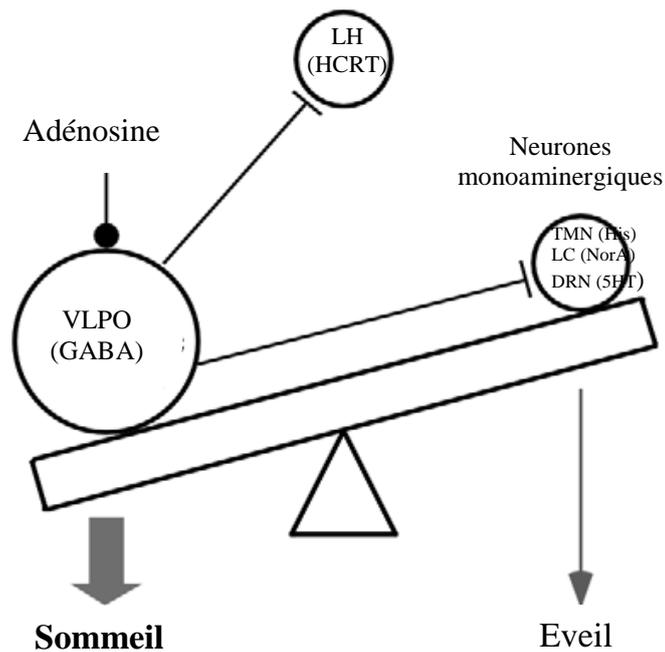


Figure 14 : Schéma récapitulatif des interactions entre la VLPO, les centres monoaminergiques de l'éveil et les neurones à HCRT pendant le sommeil. Modifié d'après OHNO et SAKURAI (2008). Les neurones SL-on de la VLPO sont activés et inhibent les neurones noradrénergiques et hypocrétergiques pour maintenir le sommeil.

Mais quelle est la cause du basculement en SL, c'est-à-dire de l'endormissement ? Comment la VLPO, inhibée avec succès durant l'éveil, peut-elle s'activer pour inhiber à son tour les systèmes de l'éveil ? La réponse tient pour la communauté scientifique en l'accumulation de substance hypnogènes dont la plus connue est l'adénosine (ADA) au niveau cérébral durant l'éveil (BOUTREL and KOOB 2004). Il s'agit en quelques sortes d'un indicateur de la durée de l'éveil. Une fois un certain seuil d'adénosine atteint, il devient de plus en plus difficile pour l'individu de maintenir son niveau de vigilance, car l'adénosine va alors stimuler les neurones SL-on de la VLPO et donc l'endormissement (McCARLEY and SINTON 2008). L'adénosine inhiberait également les neurones cholinergiques du TB (CLEMENT 2011). C'est la composante homéostatique déterminant le basculement en SL (BILLIARD 1998; McCARLEY and SINTON 2008). L'autre composante mise en jeu est circadienne et due au NSC (BILLIARD 1998; McCARLEY and SINTON 2008), elle sera développée dans la partie suivante.

L'entretien de l'état de SL s'explique par la théorie du flip flop. En effet, une fois initié, le SL se poursuit en parallèle avec l'inhibition des centres de l'éveil par les neurones SL-on de la VLPO (CLEMENT 2011). La figure 15 illustre les mécanismes mis en jeu dans le maintien du SL (CLEMENT 2011).

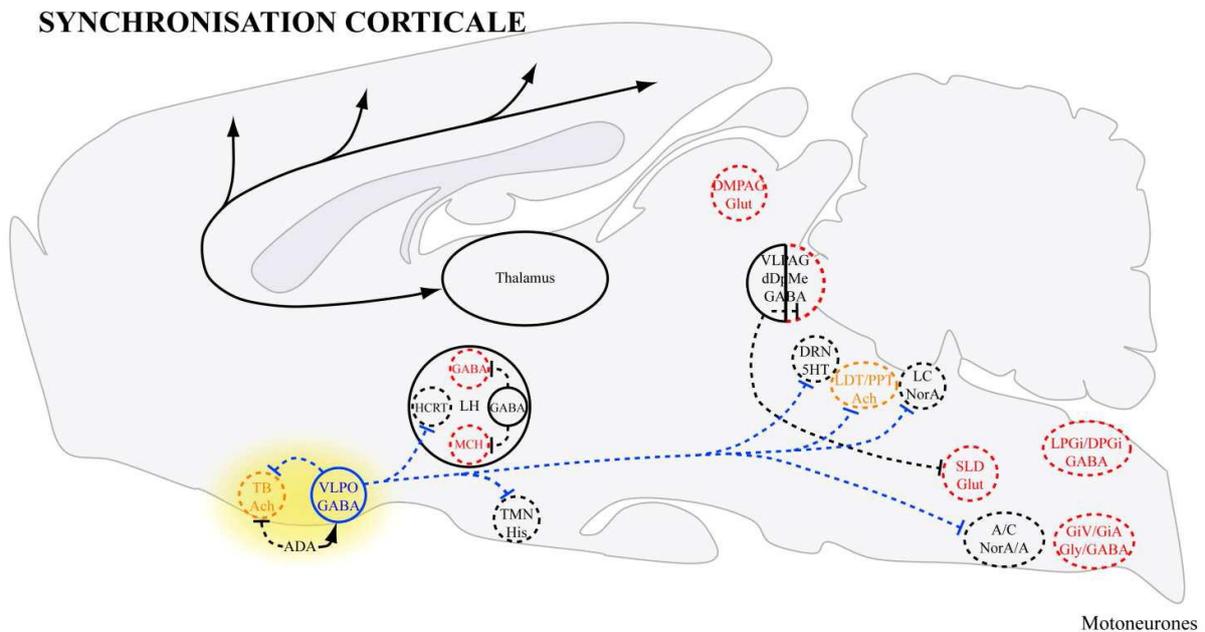


Figure 15 : Modèle permettant d'expliquer le maintien du SL. D'après CLEMENT (2011). Les populations représentées en orange sont SP/Ev-on, celles en rouge SP-on, celles en bleu SL-on et celles en noir Ev-on ou SP-off. La nature neurochimique des neurones est indiquée pour chaque population. Les populations inactives sont entourées en pointillés, celles actives sont entourées d'un trait plein. Les projections en pointillés sont des connexions inhibitrices, celles en trait plein se terminant par une flèche sont excitatrices.

D) La genèse et le maintien du sommeil paradoxal

L'arrêt des structures du système permissif du SP est nécessaire à l'initiation de ce dernier (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008; VALATX 1998). Ce système permissif est constitué de la VLPAg, du dDpMe, du LC et du DRN. Il est intéressant de souligner que la VLPAg et le dDpMe se divisent en deux populations neuronales toutes deux GABA-ergiques, l'une SP-on et l'autre SP-off (CLEMENT 2011).

L'activation des neurones glutamatergiques du SLD est responsable du passage du SL au SP (CLEMENT et al. 2011). Le SLD est aussi appelé péri-locus cœruleus α , notamment chez

le chat. Cette structure est responsable de l'activation corticale par le biais de projections ascendantes sur le thalamus et de l'atonie musculaire via des projections sur le GiV et le GiA (CLEMENT 2011).

Durant l'éveil et le SL, le SLD est maintenu inactif par une inhibition tonique GABA-ergique en provenance de la VLPAG et du dDpMe, ainsi que dans une moindre mesure par un tonus sérotoninergique en provenance du DRN et noradrénergique issu du LC durant l'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Ces structures permissives vont être inhibées, directement ou indirectement, par la DMPAG, les populations SP-on de la VLPAG, les neurones à MCH du LH, le LPGi et le DPGi (CLEMENT 2011). Le DPGi serait plus spécifiquement inhibé par la MCH (KITKA et al. 2011). Cet arrêt d'activité permet la levée de l'inhibition du SLD et donc son activation. La transition entre SL et SP s'effectue "en douceur", progressivement. Cela pourrait représenter le temps nécessaire aux neurones SP-on, SP-off et SL-on pour changer de mode de décharge. Cependant, de nombreuses inconnues persistent encore aujourd'hui, notamment en ce qui concerne l'arrêt du système permissif du SP (CLEMENT 2011).

Une fois mis en place, le SP se poursuit en parallèle de l'inhibition des structures SP-off par les neurones SP-on (LUPPI 2011). Le LH participe à l'entretien et l'homéostasie du SP via ses neurones MCH-ergiques et GABA-ergiques SP-on via leurs projections vers le tronc cérébral (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Les neurones cholinergiques du TMN, du LDT et du PPT sont actifs et participent à l'activation corticale (McCARLEY and SINTON 2008). Le GiV et le GiA restent le relai du SLD pour la poursuite de l'atonie musculaire (CLEMENT 2011). Ils viennent inhiber les motoneurones de la moelle épinière par hyperpolarisation des motoneurones α par le biais d'un tonus majoritairement glycinergique et minoritairement GABA-ergique (KAVANAU 1997; VALATX 1998). Les muscles directement innervés par les nerfs crâniens, qui proviennent eux-mêmes du tronc cérébral, sont beaucoup moins affectés par ce tonus inhibiteur ce qui explique les possibles trémulations musculaires faciales et les MOR (VALATX 1998). La figure 16 reprend les principaux mécanismes du maintien du SP (CLEMENT 2011).

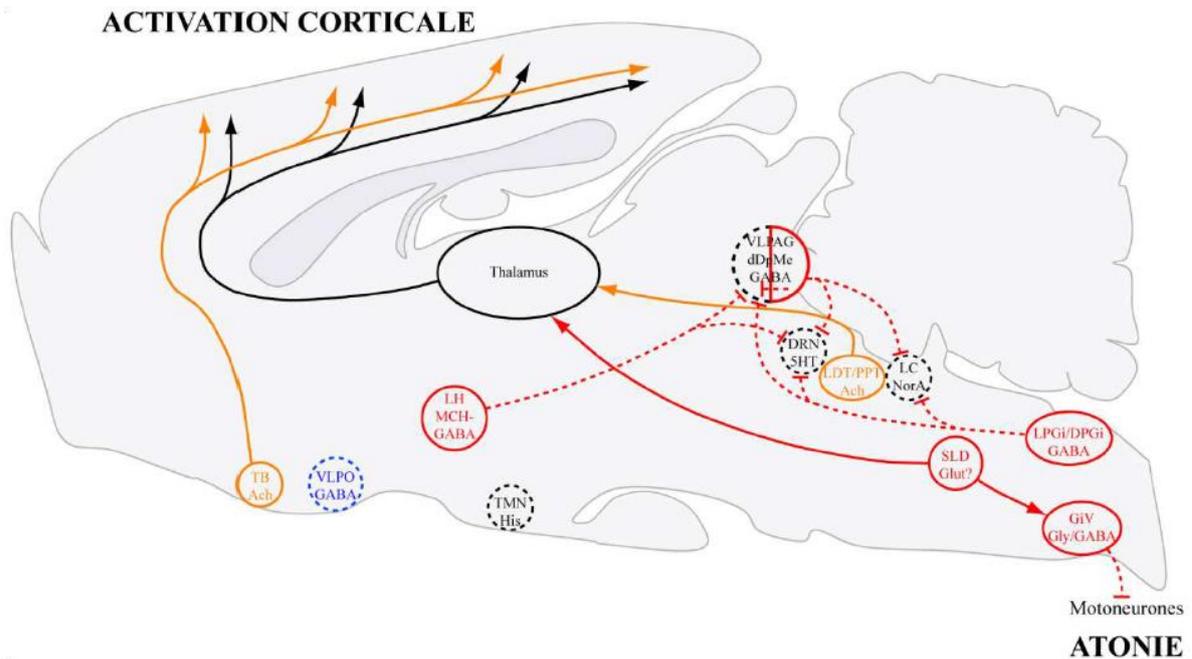


Figure 16 : Modèle permettant d'expliquer le maintien du SP. D'après CLEMENT (2011). Les populations représentées en orange sont SP/Ev-on, celles en rouge SP-on, celles en bleu SL-on et celles en noir Ev-on ou SP-off. La nature neurochimique des neurones est indiquée pour chaque population. Les populations inactives sont entourées en pointillés, celles actives sont entourées d'un trait plein. Les projections en pointillés sont des connections inhibitrices, celles en trait plein se terminant par une flèche sont excitatrices.

E) La transition entre sommeil paradoxal et éveil

Contrairement à l'entrée en SP, la sortie de cet état de vigilance se fait de manière abrupte. En effet, chaque phase de SP est suivie d'une phase d'éveil, même si elle ne dure qu'un très faible laps de temps, sans aucun stade intermédiaire. Cela suggère une activation synchrone de neurones Ev-on, permettant un réveil rapide indispensable à la survie. De plus, ce groupe de neurones Ev-on doit pouvoir moduler l'ensemble des structures impliquées dans le cycle-veille sommeil et ce de façon très rapide. L'hypothèse que ce groupe de neurones soit le LC a été émise, et est cohérente avec le fait qu'ils projettent sur l'ensemble de l'encéphale avec une activité synchronisée et un changement d'activité possible en une durée inférieure à une seconde. Mais les neurones du LC ne s'activent qu'une fois un EEG de type éveil présent, ce qui invalide cette hypothèse (CLEMENT 2011).

Une autre théorie liée à la VLPO et aux neurones à HCRT a aussi été proposée. L'activation de la population SP-off de la VLPO, agent majeur du système permissif du SP,

devrait permettre la sortie de l'état de SP. Cette activation serait causée par les neurones hypocrétinergiques du LH, qui projettent largement sur la VLPAG (LEE, HASSANI, and JONES 2005). Mais rien n'explique l'origine de la stimulation hypocrétinergique supposée (CLEMENT 2011), cela reste expérimental.

Les mécanismes responsables de la sortie du SP restent donc globalement incompris (CLEMENT 2011).

Les mécanismes neurochimiques régissant les différents états de vigilance chez le cheval sont donc complexes et non élucidés dans leur totalité. Ils mettent en jeu plusieurs neurotransmetteurs dépendant de différentes structures cérébrales, dont les activations et inhibitions forment un ballet précis permettant le maintien de l'état de vigilance le plus approprié en regard des données environnementales à un instant donné. De nombreuses avancées sont sans doute probables dans le futur.

Mais comment se décide le maintien prolongé d'un état de vigilance, ou la transition entre deux de ces états ? Quels sont les mécanismes de régulation ?

V. La régulation du cycle veille-sommeil

Les états de veille et de sommeil ont donc pour support des mécanismes cérébraux complexes, impliquant nécessairement une régulation fine afin d'obtenir une alternance des différents états de vigilance en accord avec les conditions environnementales – stress, moment de la journée par exemple – et avec l'état physiologique de l'individu – la fatigue par exemple. Ces mécanismes de régulation sont encore mal compris. Cette partie s'efforce de faire la synthèse des résultats publiés et des modèles existants pour rendre ces phénomènes les plus clairs possible. Les régulations homéostatique et circadienne seront vues en détail puis le rôle d'intégrateur de l'hypothalamus sera explicité. L'hypocrétine sera particulièrement étudiée, en raison de son rôle régulateur important et de son implication dans le syndrome de narcolepsie-cataplexie qui sera vu par la suite.

A) La régulation homéostatique

Cet aspect de la régulation du sommeil a pour objectif de s'assurer de l'acquisition d'une quantité de sommeil, en accord avec les besoins spécifiques de l'espèce et de l'individu (McCARLEY and SINTON 2008).

1) Etat physiologique

a) Le statut énergétique

Un des facteurs de la régulation des états de veille et de sommeil est le statut énergétique de l'animal. En effet, le glucose et la leptine sont promoteurs de sommeil tandis que la ghréline est promotrice d'éveil (SAKURAI 2007). La leptine est une hormone produite par les adipocytes et est synonyme de satiété donc de réserves énergétiques satisfaisantes. La ghréline peut être considérée comme l'antagoniste de la leptine : elle stimule l'appétit et la prise alimentaire. Cela signifie donc que le sommeil est inhibé si la prise alimentaire du cheval est insuffisante (OHNO and SAKURAI 2008). Ce dernier est donc plus éveillé et actif dans sa recherche de nourriture, ce qui est un mécanisme de survie élémentaire (SAKURAI 2007). L'endormissement n'a lieu qu'en état d'"abondance énergétique" (TORTEROLO, LAGOS, and MONTI 2011).

De plus, lors de privation de nourriture, il a été observé chez les animaux une augmentation du niveau d'éveil et une diminution du temps passé en SP durant le temps de repos (NISHINO 2007b). Il est également intéressant de noter que les neurones à HCRT, Ev-ON, présentent des récepteurs à la leptine. Ces neurones éveillants peuvent donc être inhibés directement par la leptine (OHNO and SAKURAI 2008). Par ailleurs, la ghréline est également produite par les cellules du noyau arqué, qui appartient à l'hypothalamus. Les neurones producteurs de ghréline projettent vers les neurones à HCRT du LH, il y a donc une activation directement dans l'hypothalamus en plus de l'indicateur ghréline dans la circulation systémique (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

b) La fatigue

Le terme de fatigue est assez générique et fait ici référence à la lassitude ou l'envie de dormir que l'on peut ressentir, en fin de journée par exemple chez les espèces diurnes. Il serait

plus juste de parler de durée de veille. En effet, l'adénosine tri-phosphate (ATP), carburant cellulaire par excellence, est dégradée par le fonctionnement cellulaire donc par le métabolisme. En parallèle de cette dégradation se fait une accumulation progressive d'adénosine. Cette dégradation est plus importante durant l'éveil car le métabolisme est plus important durant ce stade de vigilance (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Cela conduit donc à l'accumulation d'adénosine dans le cerveau, adénosine qui est connue pour être un facteur hypnogène c'est-à-dire promoteur de sommeil (CLEMENT 2011). Ce peptide est promoteur du SL (BOUTREL and KOOB 2004). Il a une action inhibitrice, par inhibition des transmissions excitatrices (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). L'accumulation d'adénosine pendant l'éveil conduit donc à l'inhibition des neurones cholinergiques promoteur d'activité corticale et à l'inhibition des neurones GABA-ergiques inhibant la VLPO. La transition entre éveil et SL est ainsi amorcée (BOUTREL and KOOB 2004), la VLPO ainsi désinhibée peut inactiver les structures Ev-on (CLEMENT 2011) comme décrit dans la partie précédente.

c) Le stress

Il semble logique qu'un état de stress, qu'il soit métabolique ou comportemental, ne soit pas favorable au sommeil car un stress met potentiellement la survie en danger. Il est difficile d'imaginer un animal en danger avoir envie de dormir. Cela se vérifie bien dans la littérature. En effet, le stress aigu provoque une libération de sérotonine (Ev-on) dans l'hypothalamus donc une stimulation éveillante. Un épisode de stress aigu est suivi par un rebond de sommeil assez semblable à celui observé après une phase intensive d'apprentissage, cela est dû à l'activation en cascade de plusieurs boucles renforçant le système anti-éveil une fois le stress passé (BENOIT and FORET 1995). Le stress chronique (supérieur à 4 heures) provoque une diminution globale du temps de sommeil médiée par une forte production d'hormones surrénaliennes dont les corticostéroïdes (VALATX 1998).

Il est intéressant de souligner que l'hypoxie réduit la durée du sommeil paradoxal, de même que l'hypercapnie. Hypoxie et hypercapnie correspondent à des situations de stress métabolique. A l'inverse, hyperoxie et hypocapnie augmentent le temps passé en SP (BARRAUD 2003; BENOIT and FORET 1995). Les neurones à HCRT sont activés en situation de stress, ce qui constitue un signal pro-éveil supplémentaire (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

d) Les émotions

Les émotions sont gérées par le système limbique, qui gère aussi la mémoire. Ce système est en outre constitué de l'hippocampe, de l'hypothalamus et de l'amygdale (CLEMENT 2011). Il est assez facile de comprendre pourquoi le système limbique intervient dans la régulation des états de vigilance. D'une part, il semble presque impossible de s'endormir dans certaines conditions émotionnelles, notamment si le cheval a peur car cela joue directement sur sa survie (MURPHY 2010). Ces situations de peur représentent de plus un stress pour l'organisme, ce qui rejoint ce qui a été précédemment décrit. D'autre part, l'hypothalamus appartient au système limbique et il a été vu dans la partie précédente que l'hypothalamus avait une place assez centrale dans les différentes structures en charge de la veille et du sommeil. Les neurones à HCRT et à MCH ainsi que le TMN sont parties intégrantes de l'hypothalamus. Les terminaisons issues des différentes structures du système limbique sont nombreuses à projeter vers les neurones HCRT-ergiques (SAKURAI 2007). Ces projections moduleraient donc l'activité des neurones à HCRT promoteurs d'éveil.

2) La dopamine

La dopamine est la monoamine la plus abondante dans le SNC. Elle intervient dans la modulation du comportement, notamment le système de récompense et de motivation ainsi que la prise alimentaire. Ces derniers sont impliqués dans l'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

La synthèse et la libération de la dopamine sont maximales durant la période active et minimale durant la période inactive, donc le sommeil. Cela s'explique par le fait que lors de la veille, le cheval va rechercher de la nourriture et stimuler son système de récompense donc produire de la dopamine (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

Les mécanismes neuropharmacologiques relatifs à la dopamine sont encore aujourd'hui imparfaitement compris. Cependant, une certitude est présente : les agents stimulants les plus puissants (amphétamines, caféine, nicotine par exemple) ont tous en commun d'induire la libération de dopamine (BOUTREL and KOOB 2004). L'activité de ce peptide est donc bien éveillante, de même que les autres molécules de sa classification (catécholamines, His, 5HT) (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

3) Les facteurs hypnogènes

Les facteurs hypnogènes, aussi nommés facteurs de sommeil ou hypnotoxines, doivent pour être appelés ainsi répondre aux critères suivants (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008) :

- Accumulation progressive dans tout ou partie du cerveau durant l'éveil,
- Evacuation ou dégradation durant le sommeil,
- Effet inducteur ou facilitateur du sommeil.

a) L'adénosine

L'adénosine est un peptide inhibant les transmissions excitatrices qui a un rôle important dans le basculement de l'éveil vers le SL. Elle est à la fois facteur hypnogène et marqueur de l'épuisement de certaines ressources organiques (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Les mécanismes sous-jacents ont été décrits précédemment, dans la partie V A) 1) a) Le statut énergétique.

b) Autres facteurs hypnogènes

Ces facteurs sont relativement nombreux et sont promoteurs de différents états de vigilance. Ici sont reportés les principaux facteurs hypnogènes identifiées. Toutefois, il convient de garder à l'esprit qu'il est parfois impossible de prouver qu'une molécule donnée n'est pas un facteur hypnogène (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). De plus, il se pose la question de savoir si ces résultats sont bien transposables entre différentes espèces.

Le TNF α (Tumor Necrosis Facteur : facteur nécrosant tumoral) est un bon exemple de facteur de sommeil. Les concentrations de cette molécule dans le plasma sont corrélées avec le cycle veille-sommeil et avec certaines affections du sommeil chez l'humain.

La prolactine a un fort effet promoteur de SP. L'hormone de croissance (Growth Hormon GH) est impliquée dans la régulation du SL. La somatostatine est quant à elle impliquée dans la régulation du SP. L'hormone de libération de la corticotropine (CRH : corticotropin-release hormon) a un effet stimulateur d'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008) , ce qui rejoint l'effet éveillant des corticostéroïdes précédemment décrits.

Le neuropeptide Y (NPY) est le médiateur de l'activation des neurones à HCRT par la ghréline, il est donc promoteur d'éveil via son action sur la prise alimentaire (SAKURAI 2007).

Les mécanismes d'action précis du NPY sur l'hypothalamus sont encore imparfaitement connus (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

L'oxyde d'azote (NO) est un neurotransmetteur gazeux. Il a des effets ambivalents. En effet, il semblerait que des mécanismes NO-ergiques différents soient à l'œuvre pendant l'activité ou le repos, et ces mécanismes ont probablement des rôles opposés sur l'induction du sommeil. Le NO pourrait également réguler la production de prolactine dans le tronc cérébral (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

Les prostaglandines (PG) auraient également un rôle à jouer : la PGD2 serait promotrice de sommeil et PGE2 d'éveil (MOUSSARD et al. 1994; HAYAISHI 1991). Mais en conditions physiologiques, cela n'a été démontré que chez les rongeurs et les singes (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

La régulation homéostatique du sommeil est donc très liée au statut énergétique de l'animal ainsi qu'aux émotions ressenties. Des facteurs de sommeil jouent un rôle important, notamment dans l'évaluation de la durée de veille et sont donc un indicateur de fatigue. Cette régulation favorise ainsi la survie du cheval.

B) La régulation circadienne

Ce deuxième aspect de la régulation du sommeil a pour objectif de maintenir le stade de vigilance du cheval en accord avec son environnement (McCARLEY and SINTON 2008). Cela est plus visible chez les animaux plus strictement diurnes ou nocturnes, le cheval ayant quant à lui un sommeil très fractionné (MURPHY 2010).

1) Les conditions environnementales

La rotation continue de la terre autour de son propre axe et autour du Soleil engendre des rythmes lumineux d'une période de 24 heures, ainsi que des cycles saisonniers sur 365 jours (disponibilité de la nourriture, température par exemple). La pression de sélection naturelle a donc encouragé le développement de mécanismes d'horloge cellulaire autonomes. Ces horloges permettent à l'organisme d'anticiper les périodes d'activité et d'adapter leur comportement et leur physiologie interne pour optimiser leur survie (MURPHY 2010).

2) Les rythmes biologiques

Un rythme biologique présente différentes propriétés (REINBERG 1998) :

- Il persiste dans un environnement constant même en l'absence de repère temporel,
- Il a une origine génétique, il est donc inné,
- Il est gouverné par une horloge biologique dont la période est d'environ 24 heures,
- Il est calibré sur 24 heures et est remis à l'heure tous les jours par les variations périodiques de facteurs environnementaux.

Un rythme biologique peut donc être défini comme la variation périodique ou cyclique d'une fonction particulière d'un être vivant. Il peut être physiologique (battements cardiaques par exemple), biochimique (pic de cortisol matinal par exemple) ou comportemental (migration par exemple). On différencie les rythmes ultradiens, circadiens et infradiens. Le rythme ultradien a une période de moins de 20 heures, c'est par exemple le cas des cycles de sommeil. Le rythme circadien a une période d'environ 24 heures, il est basé sur l'alternance jour-nuit et il permet l'adaptation à l'environnement. Il persiste même si les repères extérieurs sont abolis. Le rythme infradien a une période de plus de 28 heures, c'est le cas d'événements tels que migration, hibernation ou gestation par exemple (MURPHY 2010; REINBERG 1998).

Un synchroniseur est tout facteur environnemental variant suivant une période proche de 24 heures et capable de modifier la période des rythmes biologiques (MURPHY 2010). Le synchroniseur le plus utilisé et le plus fiable est l'alternance jour-nuit, qui met en jeu la mélatonine (développé dans la partie suivante). L'organisme se base aussi sur l'alternance bruit-silence ainsi que sur les variations de la température extérieure. Ainsi, l'organisation temporelle d'un être vivant s'adapte aux variations environnementales. Les chances de survie sont donc meilleures (REINBERG 1998).

3) Les noyaux supra-chiasmatiques

Les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) sont deux noyaux pairs situés dans l'hypothalamus, au-dessus du chiasma optique et de part et d'autre du troisième ventricule. Son fonctionnement est autonome et il a la capacité d'être entraîné par les différents synchroniseurs environnementaux (REINBERG 1998). Les NSC sont l'horloge biologique la plus importante de l'organisme, ils intègrent tous les signaux périodiques de chaque neurone. En effet, le

neurone est la plus petite unité rythmique, chacun renferme une horloge semblable. Le rythme est fonction du type cellulaire neuronal. Le rythme produit par les NSC correspond à la moyenne des activités des différents compartiments, eux-mêmes composés de milliers d'oscillateurs (DARDENTE and CERMAKIAN 2005). Les NSC sont donc l'oscillateur principal contrôlant les autres oscillateurs du système circadien (REINBERG 1998; DARDENTE and CERMAKIAN 2005).

Les NSC sont chacun divisé en deux parties : un cœur (core en anglais) ventrolatéral qui reçoit les afférences photiques et non-photiques, et une coquille (shell en anglais) dorsomédiane qui projette vers le reste de l'hypothalamus. Le cœur est formé par des neurones exprimant de la vasopressine (ADH : anti diuretic hormon) et la coquille par des neurones exprimant le peptide intestinal vasoactif (VIP) et le peptide libérant la gastrine (GRP) (DARDENTE and CERMAKIAN 2005).

L'afférence photique est constituée par le tractus rétino-hypothalamique, qui est issu de la rétine. En effet la photopériode est le stimulus circadien le plus fiable et permet d'estimer la longueur des jours, donc d'anticiper les périodes hivernales durant lesquelles la nourriture est plus difficile à trouver (MURPHY 2010). La lumière est perçue au niveau de la rétine. Celle-ci contient un pigment photosensible non visuel, la mélanopsine, dont la fonction est de transmettre les informations lumineuses reçues à l'hypothalamus (TESTARD-VAILLANT 2017; DARDENTE and CERMAKIAN 2005). En l'absence de lumière, de la mélatonine est produite par l'épiphyse sous le contrôle des NSC. Cette neurohormone a donc deux fonctions importantes : indiquer la période nocturne par sa présence et indiquer la période de l'année par sa durée de sécrétion nocturne (PEVET 1998). La mélatonine a également des effets neuroprotecteurs (MUELLER, MEAR, and MISTLBERGER 2001) et est promotrice du sommeil (KWON et al. 2015). Les afférences non photiques sont le milieu hormonal, le milieu intérieur, l'état affectif et l'état comportemental (DARDENTE and CERMAKIAN 2005).

Les NSC projettent directement sur le LH et notamment sur les neurones à HCRT. Ces projections sont majoritairement GABA-ergiques, donc inhibitrices. Les NSC donc les facteurs relatifs à la photopériode, à l'état affectif et comportemental et aux milieux intérieur et hormonal peuvent donc inhiber directement les neurones à HCRT (MIKKELSEN et al. 2001).

Les NSC sont une horloge biologique constituée d'un ensemble cohérent d'unités fonctionnelles et interconnectées. Ils intègrent les signaux comportementaux, métaboliques et environnementaux pour adapter au mieux le cheval à son environnement. Le signal le plus important est la photopériode. Chez le cheval, les comportements circadiens rythmiques sont moins marqués que chez d'autres espèces, du fait de son mode de vie nomade et de son statut d'animal prompt à la fuite, en tout cas à l'état semi-sauvage ou sauvage.

C) L'hypothalamus, intégrateur des deux régulations

Dans le A et le B de cette partie, il a été vu que l'hypothalamus était très présent tant dans la régulation homéostatique que dans la régulation circadienne. Pour ne citer qu'eux, les NSC appartiennent à l'hypothalamus, le statut énergétique joue sur les stades de vigilance via l'hypothalamus, l'adénosine inhibe les neurones du TMN qui appartient à l'hypothalamus, le système limbique projette sur l'hypothalamus. Les neurones à HCRT contenus dans l'hypothalamus latéral sont également très présents au sein des différents systèmes de régulation. De nombreuses équipes de chercheurs se sont intéressées à ce peptide, du fait de son implication dans la régulation des stades de vigilance et de son rôle dans la pathogénie de la narcolepsie, qui sera développé dans une partie suivante.

D) Neurones à hypocrétine et régulation des états de vigilance

Les neurones à HCRT ont un rôle clé dans le maintien de l'éveil (BOUTREL and KOOB 2004) et sont aussi régulés par les autres systèmes de l'éveil, laissant supposer un rôle dans la synchronisation de tous ces systèmes ce qui permettrait la stabilité de l'état de vigilance (FABRE et al. 2011; LEE, HASSANI, and JONES 2005). Ils contrôleraient le passage d'un état de vigilance à un autre, ainsi que la rapidité de cette transition une fois celle-ci initiée (McCARLEY and SINTON 2008). De par leur position dans l'hypothalamus, les neurones hypocrétinergiques ont connaissances d'informations externes (moment de la journée, de l'année, comportement des autres chevaux par exemple) et internes (statut énergétique, fatigue, milieu hormonal par exemple) (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008), qui correspondent aux informations circadiennes et homéostatiques. Les afférences et les efférences des neurones à HCRT sont reprises sur la figure 17. Ces neurones pourraient ainsi maintenir un niveau d'éveil adapté, optimisant ainsi la survie de l'animal (OHNO and SAKURAI 2008).

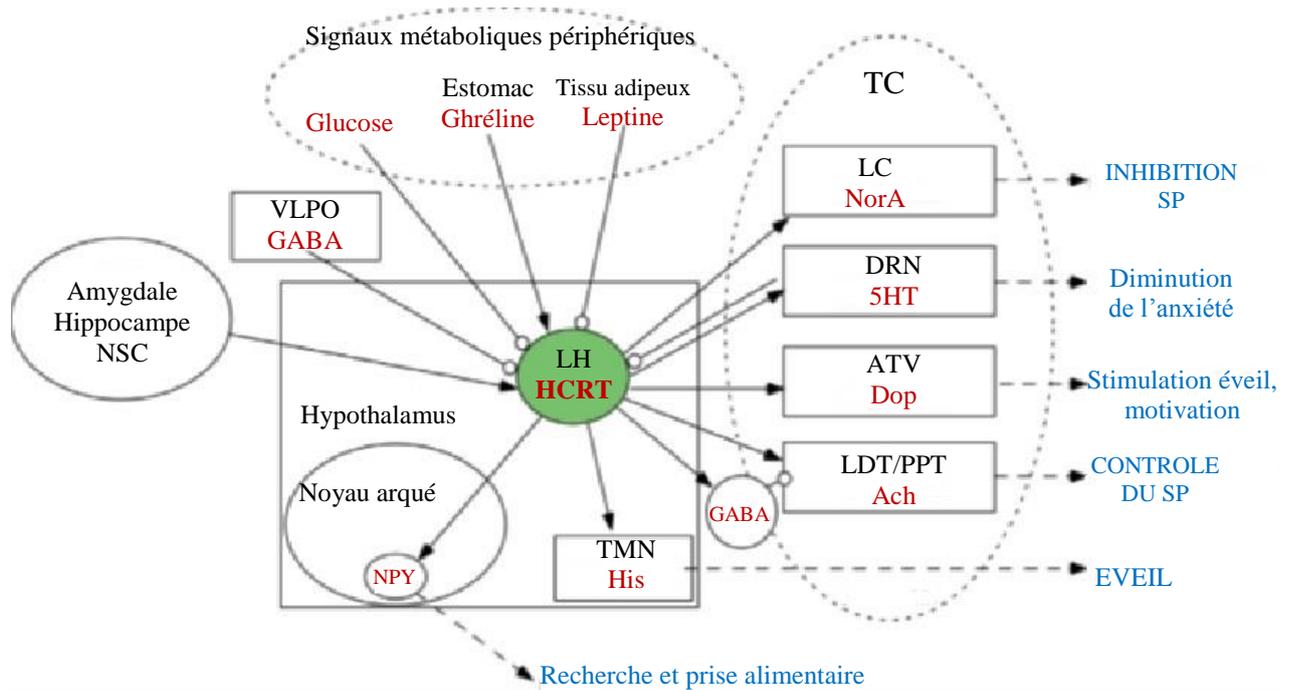


Figure 17 : Afférences et efférences des neurones hypocrétinergiques. Modifié d'après OHNO et SAKURAI (2008). En rouge figurent les neurotransmetteurs et en bleu les effets sur l'organisme ; les traits terminés par une flèche représentent une projection excitatrice et ceux terminés par un rond une projection inhibitrice. NLST : noyau du lit de la strie terminale (appartient à l'amygdale). NPY : neuropeptide Y. Les neurones à HCRT régulent les noyaux hypothalamiques impliqués dans le comportement alimentaire. Ils augmentent aussi l'activation corticale et sont promoteurs d'éveil via les projections sur le LC, le DRN, le LDT et le PPT. La stimulation des centres dopaminergiques, cholinergiques et du système limbique module le système de la récompense, l'activité motrice, l'éveil émotionnel. Les métabolites périphériques (leptine, ghréline, glucose) influencent l'activité neuronale hypocrétinergique pour coordonner l'éveil et l'homéostasie énergétique. Les projections issues du système limbique sont importantes pour réguler l'activité des neurones à HCRT en fonction des stimuli émotionnels (peur par exemple) et ainsi s'adapter à l'environnement. Ces projections limbiques peuvent aussi influencer le comportement alimentaire.

Ce sont donc les neurones à HCRT qui permettent la stabilité de la balance dans le modèle des interactions réciproques –ou théorie du flip-flop – décrit dans la partie précédente. Pour rappel, les figures 13 et 14 reprennent ce modèle lors de l'éveil et lors du sommeil.

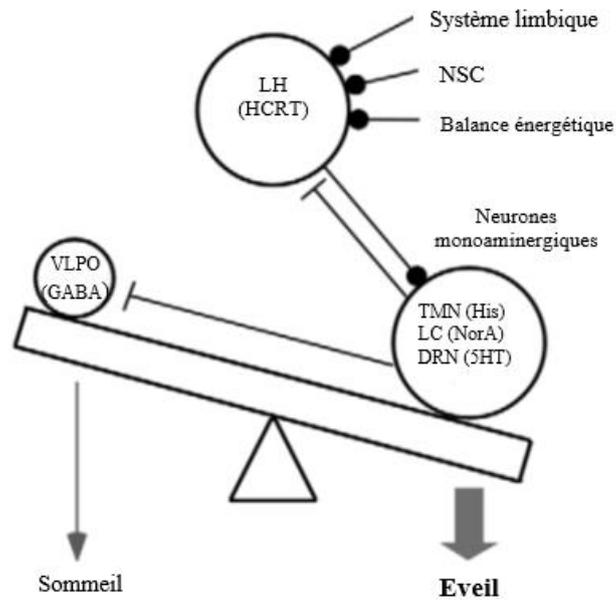


Figure 13 : Schéma récapitulatif des interactions entre la VLPO, les centres monoaminergiques de l'éveil et les neurones à HCRT pendant l'éveil. Modifié d'après OHNO et SAKURAI (2008). Les neurones hypocrétinergiques ont un effet excitateur sur les neurones monoaminergiques qui ont un rétrocontrôle négatif sur les neurones à HCRT. Ainsi l'activité des neurones monoaminergiques est maintenue. Ces derniers envoient des projections excitatrices vers le cortex et inhibitrices vers la VLPO, centre du SL. Ce mécanisme permet le maintien de l'éveil. Les neurones à HCRT reçoivent des projections issues du système limbique, ce qui permet de stimuler l'éveil par le biais des émotions.

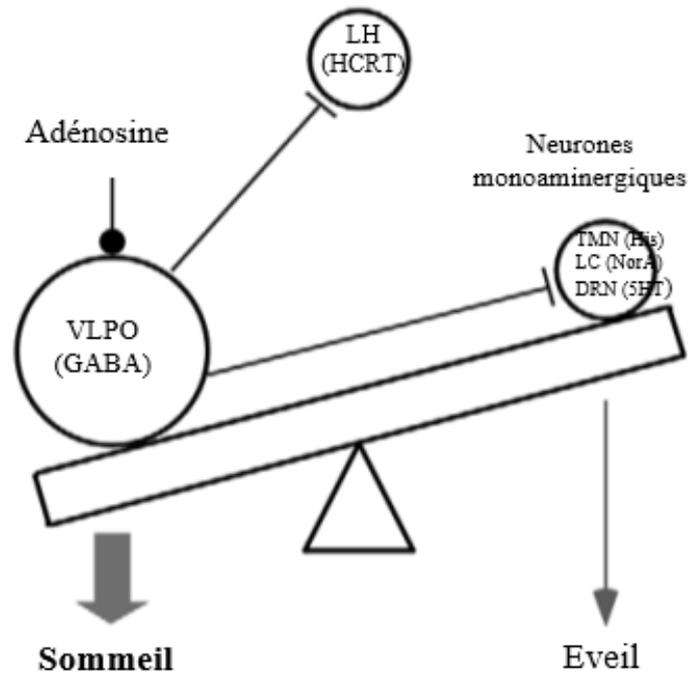


Figure 14 : Schéma récapitulatif des interactions entre la VLPO, les centres monoaminergiques de l'éveil et les neurones à HCRT pendant le sommeil. Modifié d'après OHNO et SAKURAI (2008). Les neurones SL-on de la VLPO sont activés et inhibent les neurones noradrénergiques et hypocrétinergiques pour maintenir le sommeil.

L'hypocrétine, neuropeptide promoteur d'éveil, a un rôle capital dans la régulation des états de vigilance. La position privilégiée des neurones hypocrétinergiques au sein de l'hypothalamus leur permet d'avoir accès aux informations issues des régulations homéostatiques et circadiennes des états de veille et de sommeil. Ces neurones peuvent donc adapter l'état de vigilance le plus en adéquation avec la situation vécue et ainsi optimiser la survie du cheval. L'hypocrétine est de plus un stabilisateur des états de vigilance.

SECONDE PARTIE : LE SYNDROME DE NARCOLEPSIE-CATAPLEXIE

I. Historique et définitions

A) Historique

Les premiers cas de narcolepsie équine sont identifiés en 1924 (HINES 2005) chez des poulains Suffolk, ils ont primitivement été qualifié "d'évanouissement" avant d'être requalifiés en rares troubles du sommeil avec somnolence excessive et cataplexie. La prévalence de la narcolepsie équine est actuellement toujours inconnue mais on sait que de nombreuses races peuvent être sujettes à ce syndrome (MOORE and JOHNSON 2000; ALEMAN 2015; REED, BAYLY, and SELTON 2010) – shetlands, lipizzans, welshs, quarter horse par exemple.

La découverte de la narcolepsie chez les chevaux (ainsi que chez les chiens et les vaches) fait suite à la découverte de cette maladie chez les humains dans les années 1880 puis à l'intérêt qui lui est portée dans les années 1920 suite aux nombreux cas de somnolence excessive liés à la fièvre espagnole et aux encéphalites associées telles que la maladie de Von Economo ou encéphalite léthargique (VANDENBUNDER 2002). Les recherches permettent d'identifier les causes possibles de l'origine de la narcolepsie dans les années 1990 (MIGNOT and DEMENT 1993) chez le rat, la souris, le chien et l'humain.

La recherche chez les chevaux a été orientée grâce à ces découvertes mais les études expérimentales sur les chevaux sont plus difficiles à mener, tant en termes financiers qu'en termes de nombre de sujets et de leur gestion. L'origine du syndrome de narcolepsie-cataplexie équin n'est encore pas clairement élucidée (FINNO and ALEMAN 2013).

B) Définitions

Le syndrome de narcolepsie-cataplexie (couramment appelé narcolepsie), aussi nommé syndrome de Gélinau, est une affection neurologique intrinsèque centrale, sporadique, chronique non progressive (ABAD and GUILLEMINAULT 2003; NISHINO 2007a) incurable (REED, BAYLY, and SELTON 2010) caractérisée par un dérèglement du rythme veille-sommeil sans augmentation du temps total de sommeil (DEFLANDRE et al. 2002). La narcolepsie se définit par des accès de sommeil diurnes irrépressibles, et la cataplexie correspond à une perte profonde du tonus musculaire, ce qui entraîne des symptômes allant du fléchissement des genoux à une chute complète (MIGNOT and DEMENT 1993; NOUT and JEFFCOTT 2012). La cataplexie est pathognomonique du syndrome de narcolepsie-cataplexie

(ALEMAN 2015; BILLIARD 1998), bien qu'il existe une forme de narcolepsie sans cataplexie (FINNO and ALEMAN 2013; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDECINE 2015). Cette cataplexie est assez similaire à l'atonie musculaire observée en sommeil paradoxal (DEFLANDRE et al. 2002) et est indépendante des épisodes de sommeil diurnes excessif (BILLIARD 1998). Selon certains auteurs, la cataplexie serait un état de transition, voire un mélange, de sommeil paradoxal et d'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Les accès de cataplexie sont déclenchés par une agitation émotionnelle, positive le plus souvent (DEFLANDRE et al. 2002; NISHINO 2007a).

Étymologiquement, les termes viennent du grec ancien : narcolepsie vient de *narké* (l'assoupissement) et de *lêptikos* (qui saisit) soit littéralement "saisi par l'assoupissement", tandis que cataplexie vient de *kata* (de haut en bas) et *plêssein* (frapper) ce qui revient donc à une chute (DEFLANDRE et al. 2002; BILLIARD 1998).

Au niveau neurophysiologique, la narcolepsie se définit comme un endormissement caractéristique et anormal en sommeil paradoxal directement à partir de l'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). La cataplexie quant à elle est considérée comme un signe de dissociation du sommeil paradoxal (MIGNOT and DEMENT 1993; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDECINE 2015). De plus, ce syndrome cause une dérégulation dans les cycles de veille et de sommeil (FABRE et al. 2011; CLEMENT 2011) : la distribution globale du sommeil chez l'individu narcoleptique est beaucoup plus fractionnée que chez l'individu sain (ABAD and GUILLEMINAULT 2003; DEFLANDRE et al. 2002) - ce qui est nettement plus visible chez l'humain (réveils nocturnes fréquents) que chez le cheval pour lequel le sommeil physiologique est déjà fractionné (TOBLER 1995; BERTONE 2016).

En médecine humaine, la tétrade caractéristique des symptômes de la narcolepsie-cataplexie est formée par la narcolepsie, la cataplexie, des paralysies du sommeil (le sujet est conscient mais incapable de mouvements volontaires, (BILLIARD 1998)) et des hallucinations hypnagogiques (survenant à l'endormissement) et/ou hypnopompiques (survenant au réveil) (ABAD and GUILLEMINAULT 2003; MOORE and JOHNSON 2000; DEFLANDRE et al. 2002; BENOIT and FORET 1995). Chez le cheval, seules la narcolepsie et la cataplexie peuvent être identifiées.

Le syndrome de narcolepsie-cataplexie a été identifié chez le cheval suite aux découvertes chez l'homme au début du XX^{ème} siècle. Il associe deux symptômes principaux : la narcolepsie et la cataplexie. La narcolepsie correspond à un endormissement irrésistible directement en sommeil paradoxal et survenant à un moment inapproprié. La cataplexie correspond à une perte totale du tonus musculaire – hors muscles cardiaques et respiratoires – survenant le plus souvent suite à une émotion forte généralement positive. Cette cataplexie est pathognomonique du syndrome de narcolepsie-cataplexie, même si une forme de narcolepsie sans cataplexie existe.

Les sujets atteints de narcolepsie-cataplexie présente une dérégulation des cycles de vigilance.

II. Traduction clinique chez le cheval

A) Les symptômes

Le syndrome de narcolepsie-cataplexie se traduit chez le cheval par un sommeil diurne excessif (FINNO and ALEMAN 2013), un sommeil nocturne perturbé, des manifestations de sommeil paradoxal anormales (ALEMAN 2015) avec ou sans cataplexie –qui est rappelons-le une perte du tonus musculaire profond (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Il apparaît plutôt rare et deux formes différentes de la maladie existe : une forme qui touchent les poulains et une touchant les adultes de plus de 2 ans (MOORE and JOHNSON 2000).

L'apparition des attaques de narcolepsie-cataplexie est soudaine et brutale (MOORE and JOHNSON 2000), le cheval est neurologiquement normal – hormis parfois une légère somnolence suite au réveil (HINES, SCHOTT, and BYRNE 1992) - en dehors de ces crises (KNOTTENBELT 2014; MOORE and JOHNSON 2000) qui durent de quelques secondes à quelques minutes (NOUT and JEFFCOTT 2012). Ces crises sont récurrentes et de fréquence variable selon les individus. Elles peuvent durer plusieurs minutes (HINES 2005). Durant ces attaques, aucun réflexe n'est présent (aréflexie totale) et des mouvements oculaires rapides sont observables. Les fonctions cardiovasculaires et respiratoires du cheval ne sont pas affectées (KNOTTENBELT 2014). Il est intéressant de noter qu'une crise est moins probable dans un environnement non familier ou si un examen est réalisé par personne non familière car cela augmente le niveau d'activité mentale du cheval (MOORE and JOHNSON 2000). Cela tend à démontrer l'influence de facteurs environnementaux sur cette maladie.

Les signes avant-coureurs des attaques sont une somnolence et/ou une faiblesse des carpes et des boulets antérieurs (HINES, SCHOTT, and BYRNE 1992). Puis le cheval peut subir une relaxation musculaire (NOUT and JEFFCOTT 2012) consécutive à une hypotonie et une faiblesse musculaire soudaines. Il va alors s'affaisser sur ses antérieurs, d'où des lésions de frottements en face dorsale des carpes et des boulets fréquemment observés chez les sujets atteints de cette affection (HINES 2005). A ce stade le cheval peut soit se réveiller et se remettre debout, évitant ainsi de tomber (MIGNOT and DEMENT 1993), soit continuer à dormir et dans ce cas la chute est inévitable (MOORE and JOHNSON 2000; HINES 2005). Ce dernier cas est relativement peu fréquent puisque la cataplexie affecte majoritairement les muscles de la tête et de la nuque même si des atteintes totales sont possibles (NOUT and JEFFCOTT 2012). Un paramètre important de ce syndrome est l'absence de perte de conscience du cheval atteint pendant les crises. Certes, il s'endort de façon anormale dans des situations inappropriées mais il reste sensible aux stimuli externes, qu'ils soient sonores, tactiles voire visuels (HINES 2005). Cela permet de réveiller le cheval en le stimulant, et lui permet aussi de se réveiller avant une chute complète quand il se sent tomber (MOORE and JOHNSON 2000).

B) Les formes familiales

La forme familiale du syndrome de narcolepsie-cataplexie est la plus fréquemment observée bien que sa prévalence reste inconnue (KNOTTENBELT 2014). Selon les auteurs, les premières crises surviennent dès la naissance ou quelques jours après (MOORE and JOHNSON 2000; HINES 2005), sinon vers les six mois du poulain (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Ces formes familiales touchent des races spécifiques (MOORE and JOHNSON 2000) dont les chevaux miniatures (LUNN et al. 1993; NOUT and JEFFCOTT 2012), les poneys shetland, les chevaux Suffolk Punch, les lipizzans (ALEMAN 2015) et peut-être les poneys islandais (BATHEN-NOTHEN et al. 2009).

Les crises se présentent sous la forme d'attaques de sommeil avec une phase de paralysie totale avec une perte de conscience apparente (MOORE and JOHNSON 2000) – il peut s'avérer très difficile de réveiller un poulain en crise (KNOTTENBELT 2014) - pouvant aller de quelques secondes à quelques minutes (KOTERBA, DRUMMOND, and KOSCH 1990). Le poulain s'affaisse sur ses carpes puis tombe en décubitus latéral, endormi. Il présente alors une paralysie flasque avec une aréflexie spinale et des mouvements faciaux caractéristiques du sommeil paradoxal (MOORE and JOHNSON 2000). Les fonctions cardiovasculaires et respiratoires ne sont pas touchées. Ces épisodes sont spontanés ou déclenchés par des stimuli

spécifiques, le plus courant étant la contention (KOTERBA, DRUMMOND, and KOSCH 1990). Entre ces crises, l'examen neurologique du poulain atteint est dans les normes (MOORE and JOHNSON 2000). En raison de déclenchement presque systématique d'une crise par la contention du poulain narcoleptique, certains auteurs ont émis l'hypothèse qu'il pourrait s'agir de la persistance de schémas de sommeil fœtaux (HINES 2005), ou comme un cas extrême de réflexe cataplectique du poulain. En général, la fréquence des crises et la gravité des symptômes diminuent avec le temps voire disparaissent complètement (HINES 2005) : une auto-résolution est possible (KNOTTENBELT 2014).

C) Les formes acquises

Cette forme du syndrome de narcolepsie-cataplexie touche les chevaux de plus de deux ans (FINNO and ALEMAN 2013). En effet les premières crises ne surviennent pas avant cet âge, et peuvent même se manifester tardivement – après vingt ans dans certains cas. Il n'y a pas de prédisposition de sexe, par contre une prédisposition de race est présente (MOORE and JOHNSON 2000). Les races en question sont les races touchées par les formes familiales (chevaux miniatures, poneys shetland, chevaux suffolks punch, lipizzans) ainsi que les poneys welsh, les quarter horse, les appaloosa, les morgan, les selle français, les pur-sang anglais et les trotteurs américains (REED, BAYLY, and SELTON 2010; NOUT and JEFFCOTT 2012).

Les attaques ont une fréquence d'apparition très variable et sont difficiles à quantifier (HINES 2005) car il est rare que le cheval soit sous observation 24 heures sur 24. Toutefois si l'observation du nombre de crise est bien menée, il serait possible de prédire leur fréquence d'apparition deux semaines après le début des attaques (NOUT and JEFFCOTT 2012).

Les manifestations cliniques du syndrome de narcolepsie-cataplexie sont individu-dépendantes (HINES 2005). Il est possible d'avoir des cas présentant uniquement de la narcolepsie, sans cataplexie. Mais celle-ci est le plus souvent présente et peut aller du simple abaissement de la tête à la chute totale (HINES 2005) en passant par l'affaissement sur les boulets antérieurs voire les carpes (MOORE and JOHNSON 2000). Si le cheval est forcé à marcher pendant une crise, il apparaîtra faible et ataxique (MOORE and JOHNSON 2000) alors qu'il est neurologiquement normal en dehors de ces épisodes (HINES 2005). Rappelons que l'ataxie correspond à un syndrome associant troubles de l'équilibre et troubles de la coordination motrice. Les crises de cataplexie sont indépendantes de celles de narcolepsie (HINES 2005). Cette dernière quant à elle se manifeste par des périodes de sommeil à des moments inappropriés, au pansage ou au sellage par exemple (HINES, SCHOTT, and BYRNE

1992). Elle est suivie ou non par un épisode de cataplexie. Le cheval est toujours conscient, il est possible de le réveiller en le stimulant (stimuli sonores, tactiles voire visuels – lumière forte dans les yeux par exemple) (HINES 2005). Les déclencheurs de ces attaques de narcolepsie et de cataplexie sont variables : il peut s'agir de stimuli plutôt positifs tels que le pansage (MOORE and JOHNSON 2000), de certaines actions du cavalier lorsqu'il monte le cheval atteint (HINES 2005) – ce qui est évidemment dangereux tant pour le cheval que pour le cavalier – voire de rien du tout. En effet, de nombreux épisodes de narcolepsie surviennent en dehors de tout évènement particulier (MOORE and JOHNSON 2000), au calme au box ou au pâturage (HINES 2005). Un changement d'environnement peut permettre de réduire la fréquence des crises et la gravité des symptômes mais cela n'est pas fréquent (HINES 2005).

Le syndrome de narcolepsie-cataplexie peut apparaître en association avec une autre maladie, c'est par exemple rapporté pour les dysfonctionnements de la *pars intermedia* de l'hypophyse, les encéphalites de West Nile, les encéphalomyélites à protozoaires (ALEMAN 2015). En médecine humaine, des cas de narcolepsie apparues près un traumatisme crânien ont déjà été observés (BAUMANN et al. 2009; YASSIN et al. 2015), mais cela n'est pas transposable directement chez le cheval pour lequel ce genre de données seraient difficiles à recueillir. En effet le traumatisme crânien équin n'est pas fréquent et donne souvent lieu à une euthanasie.

Les crises de narcolepsie se caractérisent par un endormissement avec mouvements oculaires rapides et affaissement sur ses antérieurs pouvant aller jusqu'à la chute. Les chevaux narcoleptiques présentent un examen neurologique normal entre les crises et des abrasions caractéristiques en face dorsale des boulets et des carpes antérieurs. Les crises de cataplexie correspondent à l'hypotonie voire l'atonie musculaire pouvant provoquer la chute au moins partielle du sujet. L'individu en crise n'a plus de réflexes mais reste conscient de son environnement : il réagit aux stimuli extérieurs qui peuvent le réveiller. Il existe deux formes dans le syndrome de narcolepsie-cataplexie : une forme familiale et une forme acquise.

La forme familiale touche uniquement certaines races. Les premières crises surviennent entre la naissance et les six mois du poulain. Elles sont le plus souvent déclenchées par la contention et entraînent une paralysie flasque. Une diminution des symptômes voire une rare auto-résolution peuvent survenir avec le temps.

Les formes acquises apparaissent après l'âge de deux ans et sont race-dépendantes. Elles prennent des formes variables selon les individus, par exemple au niveau du déclencheur, de la fréquence et de l'intensité des crises. La narcolepsie et la cataplexie peuvent être dissociées. Le syndrome acquis de narcolepsie-cataplexie peut être lié à une affection primaire.

La prévalence de la narcolepsie-cataplexie est inconnue chez le cheval.

III. Pathogénie du syndrome de narcolepsie-cataplexie

La pathogénie précise de la narcolepsie est aujourd'hui toujours non élucidée dans sa globalité. Les cas humains et canins sont les mieux compris mais des inconnues demeurent (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Nous exposerons successivement les premières pistes d'explications envisagées, le rôle de l'hypocrétine, les facteurs génétiques chez les différents mammifères et enfin les étiologies possibles de ce syndrome.

A) Les premières pistes

Les symptômes du syndrome de narcolepsie-cataplexie, et notamment l'irruption d'épisodes de SP lors de l'éveil ainsi que les crises de cataplexie, ont conduit à l'hypothèse d'un défaut des mécanismes spécifiques de la veille et du sommeil. Deux autres approches sont envisagées. La première s'interroge sur une altération des rythmes circadiens des états de veille. En effet, des épisodes récurrents de sommeil surviennent en journée et des éveils répétés ont lieu la nuit. La seconde s'interroge sur une perturbation des limites des états de vigilance,

conduisant à des états de "sommeil dissocié" (BENOIT and FORET 1995). Aujourd'hui, il est clairement établi que le syndrome de narcolepsie-cataplexie correspond à une perturbation du cycle veille-sommeil : l'organisme est incapable de maintenir des cycles d'éveil et de sommeil normaux. Cette incapacité serait la conséquence d'une instabilité des frontières entre les états comportementaux et donc d'intrusions constantes d'épisodes de SP pendant l'éveil (MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008).

En 1995, l'hypothèse majoritaire sur l'origine de ces dysfonctionnements des cycles de vigilance est en faveur d'un hypofonctionnement des systèmes monoaminergiques (adrénaline, noradrénaline, sérotonine, dopamine) responsables de l'éveil (BENOIT and FORET 1995). Cela change en 1999, soit un an après la découverte des peptides orexines/hypocrétines. En effet, des manipulations génétiques permettent de mettre en évidence l'importance de ces peptides dans le cycle veille-sommeil. Puis le support génétique du syndrome de narcolepsie-cataplexie est identifié chez le chien, ce qui sera développé dans la partie suivante (OHNO and SAKURAI 2008). Il convient de souligner que les facteurs génétiques ne sont pas les seuls en jeu, la composante environnementale jouerait également un rôle non négligeable mais non élucidé à ce jour (DEFLANDRE et al. 2002).

B) Le rôle de l'hypocrétine

1) Généralités

La première partie a explicité l'importance du peptide hypocrétine pour le maintien de l'éveil et la régulation du cycle veille-sommeil. Le positionnement privilégié des neurones à HCRT dans l'hypothalamus, centre intégrateur des régulations circadienne et homéostatiques, ainsi que les afférences et efférences de et vers l'ensemble des structures impliquées dans les états de vigilance explique le rôle capital de l'hypocrétine.

Les travaux menés depuis le début des années 2000 sur le syndrome de narcolepsie-cataplexie ont permis de mettre en évidence que cette affection est systématiquement associée à un dysfonctionnement cérébral du système hypocrétinergique (OHNO and SAKURAI 2008; MICHINAGA et al. 2010). Les mécanismes précis sont élucidés chez le chien et chez l'homme : il s'agit pour le premier d'un défaut de fixation sur les récepteurs hypocrétinergiques et pour le second d'une perte des neurones produisant l'hypocrétine (HINES 2005) (cf infra). Il est intéressant de souligner que les patients narcoleptiques humains sont souvent obèses, ce

qui est corrélé avec le rôle de l'hypocrétine dans la prise alimentaire (NISHINO and YOSHIDA 2003).

L'hypocrétine est donc au centre de la pathogénie du syndrome de narcolepsie cataplexie (OHNO and SAKURAI 2008; BOUTREL 2006).

2) Le rôle de l'hypocrétine dans la narcolepsie

Pour rappel, les neurones à HCRT contrôleraient le passage d'un état de vigilance à un autre, ainsi que la rapidité de cette transition une fois celle-ci initiée (McCARLEY and SINTON 2008; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). Ils permettent la stabilité de la balance dans le modèle des interactions réciproques (voir figures 13 et 14 de la partie 1, V., D)).

En l'absence de ces neurones, le cerveau est donc privé de stabilisation entre les états de vigilance (McCARLEY and SINTON 2008). Les interactions entre la VLPO et les neurones monoaminergiques s'en trouvent totalement modifiées. Privés de la régulation exercée par les neurones à HCRT, la VLPO et les neurones monoaminergiques ne font que s'inhiber mutuellement. Quand l'un des systèmes prend le pas sur l'autre, ses projections inhibitrices renforcent sa propre activité. Quand les deux systèmes sont actifs, ils se trouvent à un état d'équilibre instable et l'organisme peut à tout moment basculer soit dans le sommeil soit dans l'éveil. Ces transitions sont alors involontaires et brutales (SAKURAI 2007). La figure 18 illustre ce dysfonctionnement.

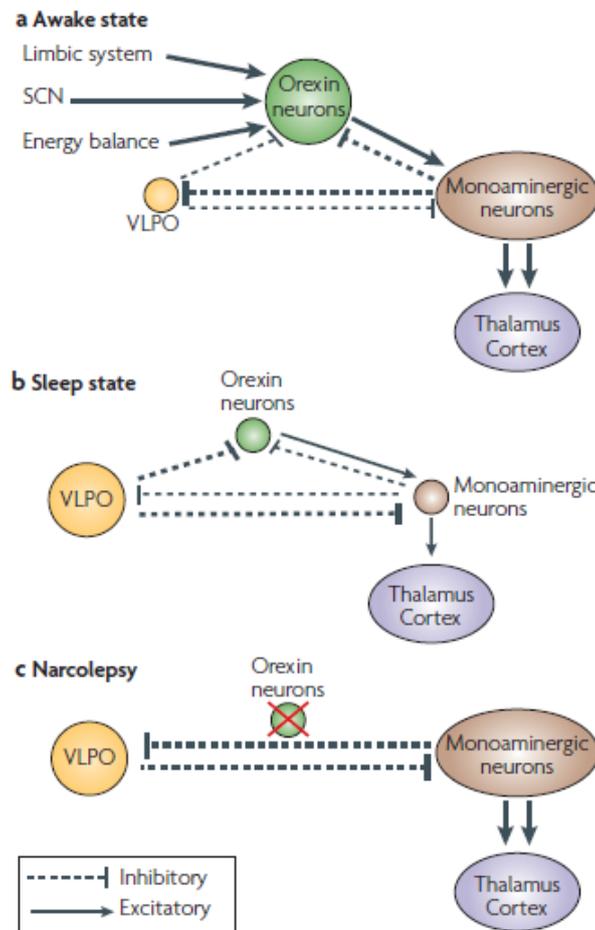


Figure 18 : Mécanisme de stabilisation de la veille et du sommeil par les neurones à hypocréatine. D'après SAKURAI (2007).

Awake state : éveil, limbic system : système limbique, SCN : noyaux supra-chiasmatisques, energy balance : balance énergétique, sleep state : sommeil, narcolepsy : narcolepsie, orexin neurons : neurones à orexine/hypocrétine, monoaminergic neurons : neurones monoaminergiques, inhibitory : inhibiteur, excitatory : exciteur, VLPO : noyau ventrolatéral pré-optique. Les interactions fonctionnelles entre les neurones à hypocréatine, les centres monoaminergiques Ev-ON et la VLPO sont ici représentées pendant les stades d'éveil et de sommeil. Les lignes pleines terminées par une flèche représentent des signaux activateurs. Les lignes en pointillés terminées par une barre représentent des signaux inhibiteurs. La taille des cercles symbolisant les différentes structures représente l'activité relative de chaque structure durant un stade donné.

a. Eveil. Les neurones à HCRT envoient des potentiels excitateurs vers les neurones monoaminergiques, qui envoient en retour des potentiels inhibiteurs de rétrocontrôle. Ce système maintiendrait l'activité des neurones monoaminergiques. La moindre diminution d'activité des systèmes monoaminergiques a pour conséquence une diminution du flux

inhibiteur vers les neurones à HCRT. Ceux-ci sont donc désinhibés et augmentent leur influence excitatrice vers les cellules monoaminergiques pour maintenir leur activité. Ces neurones monoaminergiques envoient des projections inhibitrices vers les centres du sommeil de la VLPO et des projections excitatrices vers le thalamus et le cortex cérébral, tous deux responsables de l'activation corticale. Ces mécanismes maintiendraient l'état de veille.

b. Etat endormi. Les neurones SL-ON de la VLPO sont activés et envoient des projections inhibitrices vers les neurones à HCRT et à monoamines pour maintenir le sommeil.

c. Narcolepsie. Si les neurones à HCRT sont enlevés de ce système, les neurones monoaminergiques et ceux de la VLPO s'envoient mutuellement des projections inhibitrices. Cela peut causer des transitions abruptes et indésirables entre les états de veille et de sommeil.

Des modifications des autres systèmes des états de vigilance ont été identifiées. Les neurones histaminergiques du noyau tubéro-mamillaire seraient ainsi plus nombreux chez les sujets narcoleptiques. Il s'agirait d'une réponse compensatrice à la perte de tonus stimulateur d'éveil causé par les dysfonctionnements du système à hypocrotine. Ce tonus histaminergique augmenté pourrait être la cause d'une partie des symptômes de la narcolepsie : conscience préservée durant la cataplexie, sommeil nocturne fragmenté chez l'humain (VALKO et al. 2013). Les neurones à MCH ne semblent pas affectés par le syndrome de narcolepsie-cataplexie malgré leur proximité avec les neurones hypocrotinergiques (CLEMENT 2011; MONTI, PANDI-PERUMAL, and SINTON 2008). D'autres modifications sont probablement présentes en conséquence de la perte du tonus hypocrotinergique mais toutes n'ont pas été identifiées.

3) Le rôle de l'hypocrotine dans la cataplexie

Il a été vu précédemment que les attaques de cataplexie apparaissent le plus souvent sous le coup d'une émotion positive. Cela laisse entendre un lien entre le système limbique, en charge des émotions, avec les structures responsables de l'atonie musculaire en SP dont les caractéristiques sont très proches de la cataplexie. Il a en effet été démontré un lien entre l'amygdale et les structures responsables de l'inhibition des motoneurones au cours du SP. Le noyau central de l'hypothalamus projette directement vers le SLD, la dDpMe et la VLPAG. Ces trois structures sont impliquées dans le SP et plus particulièrement dans l'atonie musculaire propre au SP pour le SLD. Lors d'une émotion intense, le noyau central de l'amygdale est activé ce qui induit un puissant tonus GABA-ergique sur la VLPAG-dDpMe. En l'absence de tonus hypocrotinergique, celle-ci serait donc inhibée ce qui permettrait l'activation du SLD et par

conséquent la mise en place d'une atonie musculaire (CLEMENT 2011). Cela correspond à une attaque de cataplexie.

D'autres auteurs proposent l'hypothèse d'un déséquilibre entre monoamines – notamment la dopamine (DEFLANDRE et al. 2002) – et acétylcholine causé par le dysfonctionnement du système hypocrétinergique (NISHINO and YOSHIDA 2003). Il pourrait également s'agir d'une combinaison de ces deux modèles. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour améliorer la compréhension des mécanismes conduisant aux crises de cataplexie.

L'hypocrétine est donc au centre de la pathogénie du syndrome de narcolepsie cataplexie. L'absence de tonus hypocrétinergique a un impact sur l'ensemble du système responsable des états de vigilance par perte du tonus régulateur. L'hypocrétine ne joue plus son rôle de stabilisateur de l'état de vigilance ce qui entraîne des transitions abruptes et indésirables entre les différents états de vigilance. Des épisodes involontaires d'atonie musculaire peuvent se déclencher car les structures responsables ne sont plus correctement inhibées en l'absence d'hypocrétine.

C) Bases génétiques de la narcolepsie-cataplexie

L'objectif est ici de comprendre quelles sont les bases génétiques du syndrome de narcolepsie-cataplexie pour les espèces chez qui elle est connue. Cela permet d'avoir un aperçu plus complet de cette affection encore non totalement comprise et peut fournir des pistes d'études pour l'espèce équine pour laquelle le ou les gènes en cause n'ont pas encore été identifiés.

1) Chez l'homme

Chez les patients humains atteints de narcolepsie, une perte des neurones hypocrétinergiques a été mise en évidence (TORTEROLO, LAGOS, and MONTI 2011) mais aucun support génétique n'a pu être mis en évidence pour cette dégénérescence neuronale (NISHINO 2007b). Les mutations concernant le système hypocrétinergique sont même rares (NISHINO and YOSHIDA 2003). La dégénérescence neuronale des neurones hypocrétinergiques serait responsable des taux très faibles, régulièrement indétectables, d'HCRT-1 dans le liquide céphalo-rachidien des individus atteints (NISHINO 2007b).

Si HCRT-1 \leq 110 pg/mL (obtenu par immunoréactivité) avec une clinique évocatrice, la suspicion de narcolepsie-cataplexie est très forte (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDECINE 2015). L'origine de cette perte des neurones hypocrétinergiques est supposée d'origine acquise, sans qu'il soit établi qu'elle soit due à une apoptose de ces neurones ou seulement à une diminution de production du peptide (MICHINAGA et al. 2010).

Une perte bilatérale de la substance grise de l'amygdale est présente chez les patients humains narcoleptiques, elle entraîne une perte de volume. Cette perte est supposée secondaire à la dégénérescence des neurones hypocrétinergiques, sans qu'un mécanisme ait pu être identifié (BRABEC et al. 2011).

Un des aspects les plus importants de la narcolepsie humaine est sans doute son lien avec le système immunitaire (HINES 2005). En effet, l'association entre le gène HLA (Human Leukocyt Antigen, antigène leucocytaire humain) est connue depuis la fin des années 80 (NISHINO 2007b). Le HLA est le terme anglais désignant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui a un rôle fondamental dans le système immunitaire en tant que reconnaissance du soi. Les haplotypes liés au syndrome de narcolepsie-cataplexie sont HLA-DR2 et HLA-DQB1*0602. Les mécanismes par lesquels ces gènes interviennent dans la pathogénie de la narcolepsie ne sont à ce jour pas connus (NISHINO 2007b). De plus, tous les individus présentant ces haplotypes ne seront pas atteints de narcolepsie, et il est possible d'être narcoleptique sans présenter un de ces haplotypes (NISHINO and YOSHIDA 2003).

La forme humaine de la narcolepsie présente donc une prédisposition génétique en lien avec les gènes des systèmes HLA-DR et -DQ, d'autres loci sont très vraisemblablement impliqués. La dégénérescence des neurones à hypocrétine ne semble pas provenir de mutations dans les gènes du système hypocrétinergique.

2) Chez le chien

Chez l'espèce canine, une mutation génétique du système à hypocrétine est responsable du syndrome de narcolepsie-cataplexie. Le gène en question a un mode de transmission autosomique récessif chez les espèces canines présentant de la narcolepsie familiale (doberman, labrador) (NISHINO 2007b). La mutation est responsable d'une modification du récepteur à hypocrétine OX2R (NISHINO et al. 2000; WANG et al. 2005) qui fixe indifféremment HCRT-1 et -2 (OHNO and SAKURAI 2008). Cette mutation du récepteur entrave le parcours normal

de l'hypocrétine et donc *in fine* provoque une absence d'activité de l'hypocrétine chez les chiens narcoleptiques (HINES 2005; REED, BAYLY, and SELTON 2010).

Un éventuel lien entre le syndrome de narcolepsie-cataplexie et le DLA (Dog Leukocyt Antigen, antigène leucocytaire canin) a été étudié mais aucune implication n'a pu être établie (MIGNOT and DEMENT 1993; DEFLANDRE et al. 2002). Cependant, une association étroite entre le syndrome de narcolepsie-cataplexie et un gène hautement homologue au gène d'une immunoglobuline humaine a pu être démontrée (NISHINO et al. 2000; MOORE and JOHNSON 2000). Le système immunitaire jouerait donc lui aussi un rôle dans la narcolepsie-cataplexie chez le chien.

Le support génétique de la narcolepsie canine est donc une mutation codant pour le récepteur OX2R à l'hypocrétine. Ce dysfonctionnement entrave la progression du tonus hypocrétinergique et donc est responsable du manque voire de l'absence dudit tonus. Aucun lien avec le DLA n'a pu être mis en évidence mais le système immunitaire est tout de même impliqué *via* un gène hautement homologue à une immunoglobuline humaine.

3) Chez le cheval

Chez le cheval, aucune lésion cérébrale microscopique ni macroscopique n'a été mise en évidence chez les individus narcoleptiques. Le rôle des hypocrétines dans la narcolepsie-cataplexie équine est pour l'instant toujours à l'étude (HINES 2005). Il est ici intéressant de souligner que des chevaux atteints de dysfonctionnement de la *pars intermedia* de l'hypophyse, affection pouvant être associée à la narcolepsie-cataplexie (voir précédemment, 2 II C), présentent des taux faibles d'HCRT-1 dans le liquide céphalo-rachidien (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Le système hypocrétinergique aurait donc bien un rôle dans le syndrome de narcolepsie-cataplexie.

Le CMH du cheval a été très récemment séquencée (VILUMA et al. 2017). Il reste à voir si un lien peut être établi entre ce CMH et la narcolepsie-cataplexie.

Peu de données sont actuellement disponibles chez le cheval. Des études sont en cours pour déterminer les bases génétiques probables du syndrome de narcolepsie-cataplexie chez cette espèce, qui peut servir de modèle d'étude pour la narcolepsie humaine.

D) Etiologie du dysfonctionnement du système hypocrétinergique : l'hypothèse d'une maladie auto-immune

Les liens entre système immunitaire et narcolepsie-cataplexie sont indéniables, au moins chez les deux espèces pour lesquelles les mécanismes génétiques sont les mieux connus.

Les maladies associées au HLA sont presque toutes des maladies auto-immunes : spondylarthrite ankylosante, maladies inflammatoires intestinales chroniques par exemple (VILUMA et al. 2017; MIGNOT and DEMENT 1993; MIGNOT et al. 1995). C'est pourquoi une origine auto-immune du syndrome de narcolepsie-cataplexie fait aujourd'hui consensus au sein de la communauté scientifique (MOORE and JOHNSON 2000; DEFLANDRE et al. 2002; HINES 2005). Les neurones à HCRT seraient détruits par le système immunitaire de l'individu atteint (DEFLANDRE et al. 2002). Toutefois, toutes les tentatives ayant voulu démontré cette origine auto-immune ont échouées (MIGNOT and DEMENT 1993). Les éventuelles implications chez le cheval ne sont pas connues puisque les bases génétiques et l'implication du système immunitaire sont encore aujourd'hui non identifiées.

L'hypothèse consensuelle concernant l'origine de la narcolepsie est une origine auto-immune, qui est toujours à l'étude aujourd'hui.

IV. Diagnostic

A) Un diagnostic d'exclusion

Le diagnostic de narcolepsie-cataplexie n'est pas évident à poser et est fréquemment erroné en médecine équine, le diagnostic différentiel n'étant pas des plus simples à mener. Il se fait par exclusion de toutes les autres causes possibles, notamment nerveuses et cardiovasculaires (REED, BAYLY, and SELTON 2010; KNOTTENBELT 2014). Le vétérinaire doit mettre en parallèle les signes cliniques (NOUT and JEFFCOTT 2012) – sans oublier les abrasions en face dorsales des carpes et boulets antérieurs (ALEMAN 2015) – avec toutes les affections pouvant être mises en cause, les examens complémentaires réalisables et leurs résultats. Ces derniers sont limités par rapport à la médecine humaine qui a recours à la polysomnographie et à la détermination des latences d'endormissements. Mais ces examens ne sont pas possible chez le cheval en France, en tout cas en dehors du domaine de la recherche (HINES 2005).

L'idéal pour le diagnostic est d'avoir une anamnèse et des commémoratifs très détaillés avec des descriptions très précises de la part du propriétaire (ALEMAN 2015), ainsi que des enregistrements vidéos du cheval lors des crises (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Il est possible et très informatif de mettre en place une vidéosurveillance continue du cheval dans son habitat normal pendant au minimum sept jours mais cela est en pratique difficilement réalisable (ALEMAN 2015). Le clinicien doit impérativement garder à l'esprit lorsqu'il est amené à voir un cheval présentant des troubles du sommeil que le syndrome de narcolepsie-cataplexie ne peut être qu'un diagnostic d'exclusion (NOUT and JEFFCOTT 2012; REED, BAYLY, and SELTON 2010).

B) Diagnostic différentiel

1) Narcolepsie sans cataplexie

Le diagnostic différentiel de la narcolepsie sans cataplexie est assez limité, puisque l'autre cause principale possible est l'hypersomnie. Il s'avère toutefois très difficile de différencier ces deux maladies, tant leurs symptômes sont proches (ALEMAN 2015; BERTONE 2007). Cette hypersomnie survient chez les chevaux qui ne réalisent pas des cycles complets de sommeil par défaut de couchage en décubitus latéral le plus souvent. Elle peut être idiopathique, surtout chez les chevaux de plus de quinze ans, ou être secondaire à une privation de sommeil (BERTONE 2007). Cette dernière a trois origines majeures (BERTONE 2006) : insécurité environnementale, problèmes médicaux empêchant le cheval de se coucher et monotonie. L'insécurité environnementale peut être due - entre autres - à la présence de prédateurs (chevaux sauvages), des problèmes de dominance, les conditions météorologiques difficiles voire extrêmes, les compétitions, l'hospitalisation, la présence de trop de personnes dans les écuries – surtout de nuit-, une aire de couchage absente ou inconfortable (ALEMAN 2015). Différentes études mettent d'ailleurs en évidence l'importance de l'environnement du cheval, et notamment de sa litière, pour la qualité du sommeil (DALLAIRE and RUCKEBUSCH 1974; PEDERSEN, SONDERGAARD, and LADEWIG 2004). Les causes médicales pouvant conduire à une absence de décubitus sont des douleurs majoritairement chroniques d'origine osseuse, musculo-squelettique, gastro-intestinale (entérolithes) ou thoracique (pleuropneumonie) voire neuropathiques. Elles peuvent rendre le cheval inapte à se coucher ou à se relever (ALEMAN 2015; BERTONE 2006). Cela peut aussi être le cas de certaines juments en fin de gestation (BERTONE 2016). La monotonie quant à elle correspond

à un début d'endormissement réel et normal du cheval en sommeil lent suite à un épisode de somnolence (BERTONE 2007). Le clinicien a le plus fréquemment recours à un diagnostic thérapeutique : en résolvant l'origine de l'hypersomnie, le cheval peut à nouveau présenter des cycles normaux de sommeil, ce qui exclura l'hypothèse de narcolepsie sans cataplexie (BERTONE 2006).

Le diagnostic différentiel doit aussi prendre en compte certaines étiologies minoritaires de l'hypersomnie suite à la privation de sommeil. En effet, des études ont récemment (2016) montré que certains cas de maladie de Lyme ou de terreurs nocturnes pouvaient donner lieu à des symptômes très proches de ceux du syndrome de narcolepsie sans cataplexie (BERTONE 2016). De plus, il existe en médecine humaine quelques cas de narcolepsie se développant suite à un traumatisme cérébral mais cela n'a pas été identifié chez les chevaux (BAUMANN et al. 2009).

2) Narcolepsie avec cataplexie

Le diagnostic différentiel va se concentrer sur la cataplexie qui est le meilleur marqueur de la maladie (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Il est plus large que dans les cas de narcolepsie sans cataplexie car il inclut toutes les affections pouvant causer une faiblesse musculaire brutale entraînant une chute dont l'épilepsie et les causes cardiovasculaires de collapsus (KNOTTENBELT 2014). Il peut se révéler extrêmement compliqué de différencier un cas de narcolepsie avec cataplexie et un cas présentant des convulsions généralisées atoniques (MIGNOT and DEMENT 1993). Chez le poulain, l'hypothèse majeure à écarter avant de penser au syndrome de narcolepsie-cataplexie est l'hypoglycémie. Notons que suite à l'administration d'acépromazine, le cheval peut présenter une crise de faiblesse brutale avec perte de conscience pouvant faire penser au syndrome de narcolepsie-cataplexie (NISHINO 2007a).

Les différentes maladies à envisager – et à exclure !- avant de pouvoir conclure à un cas de narcolepsie avec cataplexie sont (NISHINO 2007a) :

- Les syncopes. Une syncope est un syndrome clinique comportant une faiblesse généralisée, un collapsus brutal et une perte transitoire de conscience. Elle est la conséquence d'une réduction soudaine du flux sanguin cérébral et d'une ischémie cérébrale subséquente. Elle peut être d'origine cardiaque ou extracardiaque. Syncope et attaque de narcolepsie-cataplexie peuvent être difficilement différenciables, mais l'aréflexie et les mouvements oculaires rapides de la

narcolepsie ne sont pas présents lors d'une syncope. Les causes extracardiaques de syncopes sont des excitations sympathiques et des hypoxies d'origine respiratoire ou iatrogène. Les causes cardiaques de syncope chez le cheval sont (REED, BAYLY, and SELTON 2010) :

- Une fibrillation atriale
 - Une rupture de la corde tendineuse
 - Un infarctus du myocarde
 - Une fibrose myocardique
 - Une endocardite aortique
 - Une péricardite
-
- Les convulsions généralisées. Hormis les cas de convulsions atoniques qui sont assez rares, la différenciation avec la narcolepsie-cataplexie se fait relativement aisément grâce à une perte de conscience totale et profonde, une activité tonoclonique, une position d'opisthotonos et bien souvent une miction et une défécation involontaires (MIGNOT and DEMENT 1993).

 - Les troubles neuromusculaires. Il peut s'agir de botulisme, de myopathie ou de neuropathie post-anesthésique, de rhabdomyolyse à l'exercice, d'un syndrome myasthénie-like. Ils n'entraînent pas de perte de conscience ce qui permet en général de les distinguer de la narcolepsie-cataplexie (REED, BAYLY, and SELTON 2010).

 - Les causes métaboliques. Il peut s'agir d'une hyperthermie, d'un état de choc (dont choc anaphylactique), d'une hypoglycémie –à rechercher en priorité chez le poulain !-, d'une endotoxémie, de l'envenimation suite à une morsure de serpent, d'une hypocalcémie, d'un d'une hypo- ou d'une hyperkaliémie. Ces hypothèses peuvent assez facilement être exclues avec un bon historique et les examens complémentaires adéquats. Chez les quarter horses, il faut penser à la paralysie périodique hyperkaliémique ; un test ADN est disponible. (REED, BAYLY, and SELTON 2010; MOORE and JOHNSON 2000).

 - Les traumatismes crâniens. Ces derniers peuvent causer une hémorragie sous-arachnoïdienne à l'origine de pertes de conscience transitoires. Mais l'examen

neurologique présente des anomalies entre les crises ce qui permet d'exclure la narcolepsie-cataplexie.

Enfin, il existe des cas de narcolepsie-cataplexie "mixtes" : certaines maladies peuvent s'accompagner de narcolepsie, ou l'imiter. Cela a été mis en évidence pour l'encéphalite à protozoaires due à *Sarcocystis neurona*, l'encéphalomyélite de West Nile et – rarement – le dysfonctionnement de la *pars intermedia* de l'hypophyse (ALEMAN 2015; HINES 2005).

La figure 19 reprend l'essentiel du diagnostic différentiel.

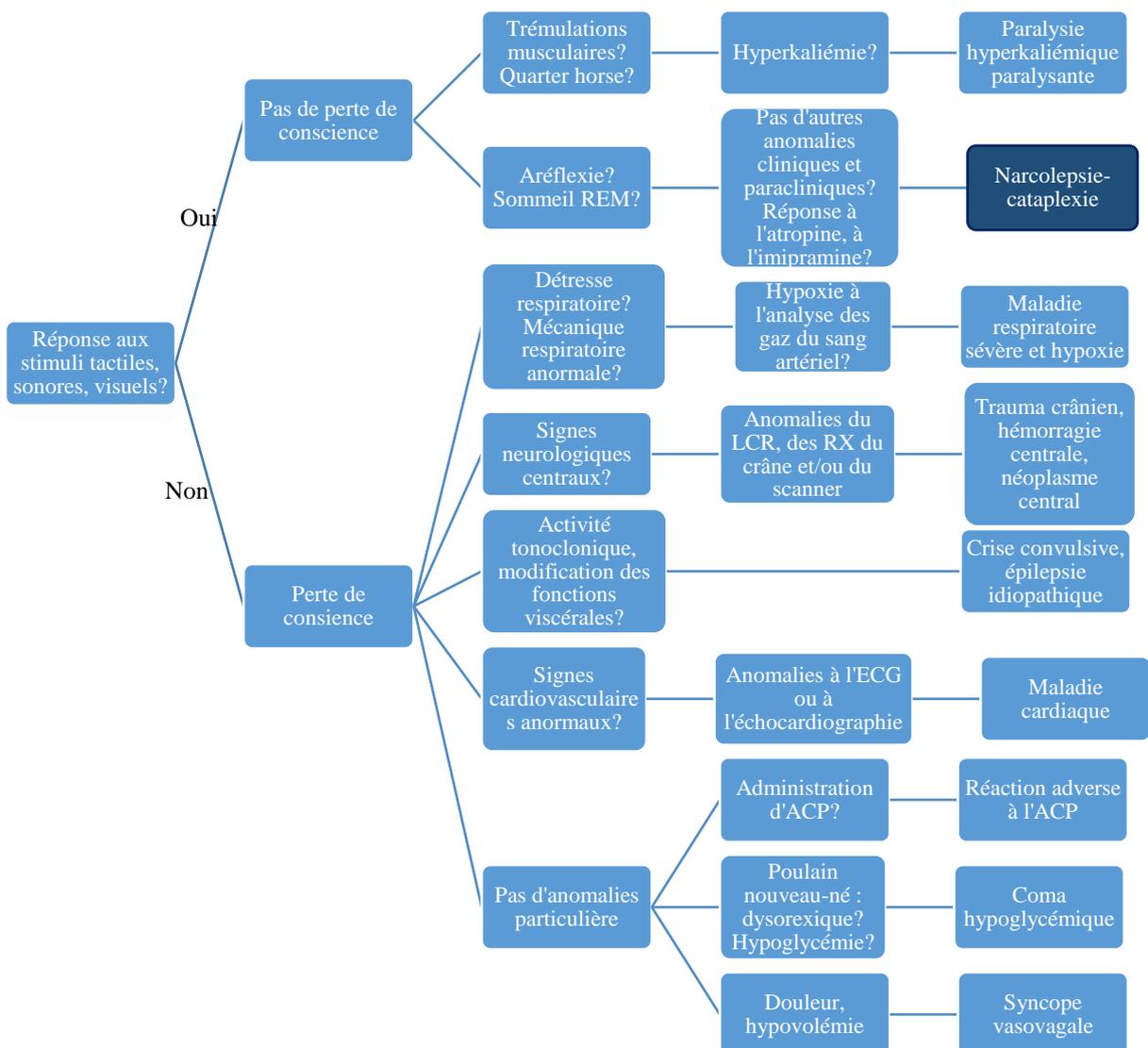


Figure 19 : Diagramme décisionnel du diagnostic différentiel lors de faiblesse brutale avec chute chez le cheval. Etabli d'après REED, BAYLY et SELTON (2010), ALEMAN (2015), HINES (2005), MOORE et JOHNSON (2000).

C) Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont indispensables au diagnostic du syndrome de narcolepsie-cataplexie, qui est rappelons-le un diagnostic d'exclusion (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Dans le cadre de cette maladie, la numération-formule sanguine, la biochimie sanguine, le ionogramme, les analyses d'urine et de LCR, l'ECG et l'échocardiographie ne présentent pas d'anomalies (BERTONE 2006). Cela permet d'exclure bon nombre d'hypothèses du diagnostic différentiel (REED, BAYLY, and SELTON 2010). L'examen de choix, en dehors des vidéos que peut fournir le propriétaire au clinicien (HINES 2005), est l'EEG qui présente pendant les attaques de narcolepsie-cataplexie les caractéristiques du sommeil paradoxal (ondes β courtes rapides de faible voltage, avec des pics d'activités, des ondes θ et des pointes PGO) (MOORE and JOHNSON 2000; REED, BAYLY, and SELTON 2010). Mais l'interprétation de l'EEG chez le poulain peut se révéler très délicate (KNOTTENBELT 2014) et, en France, cet examen n'est pas accessible en clientèle mais presque uniquement dans le domaine de la recherche (HINES 2005).

Pour les cas où une maladie sous-jacente est soupçonnée – encéphalite à protozoaires, encéphalomyélite de West Nile, dysfonctionnement de la *pars intermedia* de l'hypophyse – une recherche spécifique doit être conduite (HINES 2005).

D) Diagnostic pharmaceutique

Le diagnostic pharmaceutique s'appuie sur différents tests de provocation de la narcolepsie-cataplexie, qui peuvent s'avérer très utiles (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Différentes molécules peuvent être utilisées :

- La physostigmine (salicylate de physostigmine). Il s'agit d'un agent cholinergique (anticholinestérase) diffusant à travers la barrière hémato-méningée (BMH). Administré à la posologie de 0.06-0.08 mg/kg en IV lente ou de 0.05-0.1 mg/kg en IM ou IV lente ou de 0.3 mg/kg selon les auteurs (ALEMAN 2015), il induit une crise dans les 3 à 10 minutes suivant l'injection. Mais la réponse est très individu-dépendante donc si ce test n'est informatif que s'il est positif (REED, BAYLY, and SELTON 2010). La trop grande variabilité des résultats poussent certains auteurs – dont l'ACVIM – à ne plus l'utiliser comme outil diagnostique (NOUT and JEFFCOTT 2012; BERTONE 2016). De plus il n'est pas disponible en France et peut entraîner des coliques (REED, BAYLY, and SELTON 2010).

- L'atropine (sulfate d'atropine). Il s'agit d'un agent bloquant muscarinique. Administré à la posologie de 0.04-0.08 mg/kg en IV ou de 0.005-0.02 mg/kg IV IM ou SC selon les auteurs (ALEMAN 2015), il permet de réduire la sévérité des crises de cataplexie, voire de les supprimer, dans les 12 à 30 heures suivant l'injection. Toutefois, les chevaux testés avec cette molécule doivent être surveillés à cause des effets digestifs indésirables (iléus, coliques) (REED, BAYLY, and SELTON 2010).
- La néostigmine (méthylsulfate de néostigmine). Il s'agit d'un agent cholinergique (anticholinestérase) ne diffusant pas à travers la BMH. Administré à la posologie de 0.005 mg/kg en IV, il permet d'augmenter le tonus musculaire dans les cas d'atteintes périphériques telles que la myasthénie. Si ce test est négatif, cela permet d'exclure ces atteintes (MIGNOT and DEMENT 1993; REED, BAYLY, and SELTON 2010).

Le diagnostic du syndrome de narcolepsie-cataplexie ne peut être qu'un diagnostic d'exclusion. Cela impose de nombreux examens complémentaires pour pouvoir exclure d'autres pathologies. Ainsi les examens sanguins, cardiaques et neurologiques ne présentent pas d'anomalies. Le plus informatif pour le clinicien est la vidéosurveillance et l'EEG, ce dernier étant malheureusement difficilement accessible en dehors du domaine de la recherche.

Le diagnostic différentiel de la narcolepsie sans cataplexie se résume presque uniquement à l'hypersomnie. Celui de la narcolepsie avec cataplexie est beaucoup plus fourni et contient tout ce qui peut causer des syncopes, des causes métaboliques, des troubles neuromusculaires, des convulsions généralisées et des encéphalites.

Un diagnostic pharmacologique est possible mais des difficultés d'accès aux molécules, d'effets secondaires et de réponses très individu-dépendantes restreignent sa réalisation et son utilité.

E) Cas cliniques : de la difficulté du diagnostic

Les trois cas cliniques présentés sont extraits de la littérature. Ils ont pour but d'illustrer la complexité et la difficulté du diagnostic du syndrome de narcolepsie-cataplexie. En se basant uniquement sur la clinique, ces trois chevaux semblent atteints de narcolepsie-cataplexie.

1) Pouliche islandaise de trois mois

D'après BATHEN-NOTHEN et al. (2009).

Anamnèse : pouliche islandaise de 3 mois présentant des trébuchements, des balancements et ayant des difficultés à marcher en dehors de son box. Ces épisodes ne durent pas mais sont le plus souvent suivis par des collapsus durant lesquels la pouliche a les yeux fermés. Le propriétaire n'a pas noté d'anomalies particulières entre ces épisodes, la pouliche est en bonne condition physique et pondérale.

Examen clinique général et spécialisé : pas d'anomalie détectée à l'examen clinique, examen neurologique complet normal entre les crises observées (description du propriétaire conforme).

Hypothèse diagnostique : atteinte du télencéphale ou du système réticulé activateur ascendant. Suspicion de trouble du sommeil.

Examens complémentaires : numération-formule sanguine présentant une leucocytose modérée ($12,96 \cdot 10^9/L$, VU 5,0-10,0. $10^9/L$) avec lymphocytose ($6,6 \cdot 10^9/L$, VU 1,5-4,4. $10^9/L$), biochimie sanguine présentant une augmentation modérée des GGT (52 U/L, VU < 45 U/L) sans anomalies des autres enzymes hépatiques, analyse urinaire et échocardiographie sans anomalies. Test de provocation à l'atropine positif. Analyse du LCR : aucune anomalie, comparaison non concluante entre les concentrations en Hcrt-1 dans le LCR de la pouliche et de deux témoins (un poulain de 8 mois et un cheval de 10 ans).

Suite à la persistance des signes cliniques, la pouliche est euthanasiée trois mois après la première consultation.

Histopathologie : prélèvements du cerveau, des poumons, des reins, du cœur, de la rate et du foie. Légère fibrose méningée multifocale dans le prosencéphale et légère microgliose de la substance blanche périventriculaire dans le quatrième ventricule.

Cette pouliche était probablement atteinte de narcolepsie-cataplexie mais le diagnostic de certitude est presque impossible à établir bien que les symptômes et le test de suppression à l'atropine soit fortement évocateurs.

2) Hongre quarter horse de douze ans

D'après BERTONE (2006).

Anamnèse : hongre quarter horse de 12 ans présenté pour une importante perte de poids. Cheval de loisir en équitation western depuis 8 ans ayant commencé à maigrir de façon importante il y a 6 mois. Les propriétaires n'ont réalisé aucune mesure objective du poids, ils rapportent un petit appétit et une lenteur de consommation du fourrage et de la nourriture en général.

Examen clinique général et spécialisé : cheval calme mais pas abattu. Il toise 1,63 m pour 427 kg, le poids standard d'un cheval de cette taille se situant autour des 570 kg. En face dorsale des deux boulets antérieurs se trouvent deux dépilation de 2-3 cm de diamètre. Le reste de l'examen ne révèle aucune anomalie. Placé au calme au box, le cheval présente des épisodes de somnolence avec fermeture des yeux et relâchement de la lèvre inférieure suivis quelques secondes plus tard par un fort abaissement de la tête puis un affaissement de l'avant-main sur les boulets antérieurs, avant que le cheval ne se relève juste avant de tomber.

Examens complémentaires : biochimie sanguine et fibrinogène plasmatique dans les valeurs usuelles, numération-formule sanguine présentant une formule de stress avec un comptage des neutrophiles dans les limites hautes et un comptage des lymphocytes dans les limites basses des valeurs usuelles. Le liquide de paracentèse et la palpation transrectale ne présente pas d'anomalie. Radiographies thoraciques et abdominales envisagées, en route pour la salle de radiographies un bruit provenant de l'abdomen est entendu, il ressemble à deux rochers entrant en collision sous l'eau. La radiographie thoracique met en évidence une paire d'entérolithes crâniens derrière le diaphragme.

Traitement : une laparotomie thérapeutique est réalisée, les deux entérolithes sont repoussés de la courbure diaphragmatique vers la courbure pelvienne et sont extraits suite à une entérotomie du côlon ventral. Les adhérences entre la courbure diaphragmatique et le diaphragme sont éliminées. La chirurgie et l'anesthésie se sont bien déroulées. Une heure après son retour au box, le cheval est vu en décubitus latéral pour la première fois depuis son arrivée à la clinique, il reste couché 12h. Les jours suivant il est vu deux à trois fois par jour en décubitus sternal ou latéral. Il sort d'hospitalisation dix jours après la chirurgie.

Six mois plus tard, le hongre pèse 586,4 kg, il ne présente plus de dépilation en face dorsale des boulets antérieurs et les propriétaires le voient régulièrement couché, ce qu'ils n'observaient pas auparavant.

Diagnostic : hypersomnie secondaire à une privation de sommeil causée par une incapacité à se coucher (douleur causée par les adhérences entre la courbure diaphragmatique et le diaphragme). Perte de poids consécutive à l'association des adhérences précitées, du manque de sommeil, des entérolithes et la péritonite chronique.

3) Hongre quarter horse de huit ans

D'après BERTONE (2006).

Anamnèse : hongre quarter horse de 8 ans récemment acheté pour une activité de loisir, référé pour un syndrome de narcolepsie-cataplexie secondaire à une encéphalite à protozoaires. Les épisodes de collapsus durent depuis 8 mois, ils ont débuté 30 jours après l'achat. Le cheval vit seul dans un pré accolé à la maison des propriétaires qui le voient depuis leurs fenêtres. Le cheval présente plusieurs fois par jour des moments de faiblesse musculaire durant lesquels il s'effondre presque jusqu'à la chute. Un prélèvement et une analyse de LCR ont été réalisés, l'analyse est positive pour *Sarcocystis neurona* (recherche par Western blot), l'analyse cytologique n'a pas été réalisée. Plusieurs traitements anti-protozoaires ont été essayés, sans amélioration des symptômes.

Examen clinique général et spécialisé : le hongre est calme mais pas abattu. Il est en bonne condition physique et pondérale (472,7 kg pour 1,52 m au garrot). Des dépilations d'environ 2-3 cm de diamètre sont observées en face dorsale des boulets antérieurs. Le cheval ne boite pas et le reste de l'examen clinique est normal. L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

Examens complémentaires : numération-formule sanguine, biochimie sanguine et fibrinogène plasmatique dans les valeurs usuelles. Le liquide de paracentèse et la palpation transrectale ne présente pas d'anomalie. Les radiographies abdominales et thoraciques ainsi que l'échographie ne révèlent aucune anomalie.

Un questionnaire plus poussé est entrepris auprès des propriétaires. Le hongre a été acheté dans une ferme d'environ cent chevaux qui partageaient la même pâture. Il a déménagé dans un champ de 4 hectares près d'une autoroute assez passante, sans compagnon.

Hypothèse diagnostique : hypersomnie secondaire à une privation de sommeil causée par une insécurité environnementale.

Traitement : le cheval miniature de 23 ans d'un des vétérinaires est emprunté et installé comme compagnon de pré du hongre atteint. Le premier jour suivant l'arrivée du cheval miniature, le hongre est vu couché environ la moitié du temps. Les jours suivants, il passe toujours beaucoup de temps à dormir. Puis, une fois passé le rebond compensateur de sommeil, le hongre présente une organisation du cycle veille-sommeil classique et ne présente plus aucun épisode de collapsus. Les propriétaires font donc l'acquisition de deux chevaux supplémentaires et le cheval miniature est rendu à son propriétaire.

V. Les possibilités de traitement

A) Lutte contre les attaques de narcolepsie et de cataplexie

Contrairement à la médecine humaine qui propose différents traitements symptomatiques pour le syndrome de narcolepsie-cataplexie, les possibilités thérapeutiques en médecine équine sont réduites (ALEMAN 2015). En effet, seule une molécule serait efficace mais aucun essai thérapeutique contrôlé n'a encore été mené pour juger de son efficacité (HINES 2005). Il s'agit de l'imipramine (chlorhydrate d'imipramine) (Tofranil ND, spécialité humaine), un antidépresseur tricyclique bloquant la recapture synaptique de la sérotonine et de la noradrénaline (VANDENBUNDER 2002), ce qui augmente la disponibilité de ces molécules promotrices d'éveil au niveau cérébral (POITTE 2015). Ainsi elle inhibe principalement les attaques de cataplexie (HINES 2005) et diminue également la quantité de sommeil paradoxal, qui est celui dans lequel sombrent les chevaux atteints lors des crises de narcolepsie. La posologie recommandée est de 0.55 mg/kg en IV ou IM ou de 1.0-1.5 mg/kg PO, au moins deux fois par jour (ALEMAN 2015; MOORE and JOHNSON 2000). Mais la forme injectable n'est pas disponible en France ("VIDAL" 2017) et l'absorption digestive est très variable d'un cheval à l'autre. Un ajustement de cette posologie, tant de la dose que de la fréquence d'administration,

doit être réalisé tous les mois (HINES, SCHOTT, and BYRNE 1992). En termes d'effets indésirables, ces derniers surviennent de façon détectable pour une dose excédant 2 mg/kg. Il peut s'agir d'une tachycardie, d'une hyperréactivité aux stimuli sonores, de fasciculations musculaires, d'une hémolyse (REED, BAYLY, and SELTON 2010). Ils restent cependant assez rares (MOORE and JOHNSON 2000) mais cela peut être mis en relation avec le petit nombre de cas diagnostiqués. De plus, parmi ces cas tous ne sont pas traités, il y a donc un manque de données et de recul certains. Des interactions médicamenteuses avec un traitement aux barbituriques et avec les molécules utilisées pour l'anesthésie générale ont été décrites (PECK et al. 2001). Il s'agit d'un traitement uniquement symptomatique (NISHINO 2007b) qui doit être pris à vie (PECK et al. 2001). Si le traitement devait être interrompu, il convient de le faire progressivement pour limiter les attaques "rebond" de cataplexie suite à la disparition de l'imipramine dans la circulation (ABAD and GUILLEMINAULT 2003).

Le traitement médicamenteux est loin d'être systématiquement efficace, l'administration orale d'imipramine donnant fréquemment des résultats inconsistants (ALEMAN 2015) ce qui amène certains auteurs à écrire qu'il n'existe aucun traitement à ce syndrome (KNOTTENBELT 2014). De façon anecdotique, certains chevaux traités avec de la tyrosine par voie orale auraient montré une amélioration clinique (REED, BAYLY, and SELTON 2010).

Au vu de ce qui précède, il semble légitime de se demander s'il est bien utile de traiter un cheval atteint de narcolepsie-cataplexie. Bon nombre de propriétaires de chevaux atteints décident de simplement tolérer ces crises, d'autant qu'en connaissance des signes annonciateurs d'une crise ils peuvent stimuler le cheval et limiter les risques de chute. D'autres propriétaires choisissent d'essayer le traitement médicamenteux sur une durée déterminée, allant de quatre à huit semaines, afin d'évaluer l'efficacité sur leur cheval. Cela est relativement fréquent, le coût de l'imipramine étant très raisonnable (MOORE and JOHNSON 2000; "VIDAL" 2017). Un changement d'environnement peut parfois apporter une amélioration de la fréquence et/ou de la gravité des crises mais c'est loin d'être systématique. Des résolutions spontanées ont été observées, mais uniquement chez des poulains (KNOTTENBELT 2014).

B) Pronostic

Le pronostic pour les cas de syndrome de narcolepsie-cataplexie est variable, il dépend de la gravité de l'atteinte et des circonstances de survenue de crise les plus fréquentes (REED, BAYLY, and SELTON 2010). En effet la gravité n'est pas la même pour un cheval qui ne présente de crises qu'au paddock et un plus imprévisible ou pour lequel les crises surviennent

lorsqu'il est monté. Des cas de résolutions complètes ont été décrits chez de très jeunes poulains pur-sang anglais et miniatures atteints de la forme familiale, ainsi que chez de quelques jeunes chevaux atteints de la forme acquise, âgés de 2 à 3 ans (REED, BAYLY, and SELTON 2010).

C) Les pistes de traitement

Différents essais ont été menés pour trouver un traitement plus efficace du syndrome de narcolepsie-cataplexie, mais la majorité des molécules utilisées dans les cas humains voire canins ne sont pas utilisables pour l'espèce équine (BILLIARD 2008). C'est par exemple le cas du modafinil, stimulateur central dopant dont le mécanisme éveillant semble être dû à son action sur des récepteurs adrénérgiques de l'hypothalamus (VALATX 1998), ou de l'oxybate de sodium, qui appartient à la classe des stupéfiants et est cher avec une absorption digestive fortement diminuée si l'estomac est plein (BILLIARD 2008). L'oxybate de sodium est un dépresseur du SNC réduisant la somnolence diurne, la cataplexie et la fragmentation du sommeil nocturne par un mécanisme inconnu ("VIDAL" 2017). Très récemment (2016), la Haute autorité de la Santé a autorisé la mise sur le marché du pitolisant (Wakix ND) pour le traitement de la narcolepsie. Il s'agit d'un antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 de l'histamine, neurotransmetteur promoteur d'éveil (SZAKACS et al. 2017). Mais il n'existe pas de données concernant l'espèce équine pour cette spécialité humaine. De plus, le marché représenté par les chevaux atteints de narcolepsie-cataplexie étant très réduit, il est peu probable qu'un laboratoire s'y intéresse en particulier. Une autre possibilité est l'élaboration d'un agoniste hypocrétinergique capable de franchir la BHM (NISHINO 2007b), mais le problème précité du développement par les laboratoires pharmaceutique demeure.

Pour certains auteurs, comme Nishino et Mignot (MIGNOT and DEMENT 1993; NISHINO 2007b), l'avenir du traitement du syndrome de narcolepsie-cataplexie se servira du support génétique : transplantation cellulaire, thérapie génique de substitution de l'hypocrétine. Cette dernière semble être la voie la plus prometteuse, mais elle n'en est toujours qu'au stade de projet pour l'instant (NISHINO 2007b). De plus, cette solution ne serait envisageable que si l'origine génétique est connue, prouvée et identifiée, ce qui n'est pas le cas chez le cheval. Les perspectives de nouveaux traitements possibles pour la narcolepsie équine sont donc très réduites.

Les possibilités de traitement pour les chevaux atteints du syndrome de narcolepsie-cataplexie sont donc très réduites, et sont uniquement symptomatiques. Seule l'imipramine semble montrer des résultats avec une inhibition de la cataplexie et une diminution de la quantité de sommeil paradoxal. Son efficacité est toutefois controversée et elle est en tout cas individu-dépendante. Le pronostic est donc réservé. Quelques auto-résolutions ont été décrites mais cela reste rare. Le pronostic dépendra de la fréquence et du contexte de survenue des crises.

Les dernières molécules approuvées pour le traitement de la narcolepsie-cataplexie humaine n'ont pas été testées chez le cheval. De plus, certaines d'entre elles sont des stupéfiants donc d'accès difficile. Des recherches de traitement avec un support génétique sont en cours mais la partie génétique du syndrome étant mal connue chez le cheval cela sera difficilement applicable.

Les recherches futures permettront peut-être de faire avancer cet état de fait, mais la très petite taille du marché possible pour des molécules traitant les chevaux narcoleptiques et les lourds protocoles d'étude et de mise sur le marché rendent ces avancées peu probables.

VI. En pratique

Cette partie se veut une synthèse pratique et s'appuie sur l'ensemble de l'étude précédemment réalisée.

La prévalence du syndrome de narcolepsie-cataplexie chez le cheval est toujours inconnue. Le diagnostic de ce syndrome est toutefois important. Selon la fréquence des crises et le contexte de leur déclenchement, un cheval peut se révéler dangereux, par exemple s'il tombe sur son cavalier au pansage ou lorsqu'il est monté.

Le clinicien confronté à un cas de suspicion de narcolepsie-cataplexie doit garder à l'esprit qu'il ne peut s'agir que d'un diagnostic d'exclusion et ne pas se précipiter sur cette étiologie. L'anamnèse doit être approfondie et les épisodes suspects décrits en détail. Un examen clinique général et neurologique complet doit être réalisé, avec une attention particulière à la face dorsale des carpes. Des examens complémentaires sont nécessaires pour écarter certaines hypothèses - syncope d'origine cardiaque, hypoglycémie, hypersomnie par exemple. Les examens biologiques (sang, urine, LCR) et cardiaques (ECG, échocardiographie) idéalement recommandés seront normaux. Un diagnostic pharmacologique est possible, dans la limite des

effets secondaires, de la réponse plus ou moins bonne de l'individu et de la disponibilité des molécules. Un diagnostic thérapeutique est parfois possible.

Les traitements sont peu nombreux et décevants. Actuellement, seule l'imipramine est utilisée. Cette molécule inhibe les attaques de cataplexie et diminue la quantité de sommeil paradoxal. La nécessité d'un réajustement posologique mensuel ainsi que la variation de la réponse en fonction de l'individu complique son usage, tant thérapeutique que diagnostique. L'autre option pour le propriétaire est de tolérer et d'apprendre à repérer les signes avant-coureurs de ces crises pour essayer de les éviter. Cela n'est possible que si les crises ne surviennent pas à des moments dangereux pour les personnes autour du cheval.

L'option génétique semble la plus prometteuse. Des travaux de recherche sur une thérapie à support génétique sont en cours, mais leur accessibilité pour l'espèce équine, tant technique que financière, n'est pas garantie. De plus, si la base génétique chez le cheval est fortement suspectée, elle n'est pas établie. Pourtant des tests génétiques de dépistage pourraient se révéler intéressants. Des races telles que les pur-sang sont en effet prédisposées. Il pourrait être utile à un acheteur comme à un éleveur d'identifier la possibilité d'un syndrome de narcolepsie-cataplexie avant un achat ou une saillie.

<p>En pratique, le syndrome de narcolepsie-cataplexie présente beaucoup d'inconnues. Il est donc difficile à diagnostiquer et à traiter.</p>
--

CONCLUSION

Le sommeil est un stade de vigilance complexe. Chez les Mammifères dont le cheval, il se divise en sommeil lent et sommeil paradoxal, qui remplissent des fonctions complémentaires. Le sommeil lent et le sommeil paradoxal sont avec l'éveil et la somnolence les quatre états de vigilance du cheval. Chacun a ses caractéristiques biologiques et physiologiques propres. Ils sont régis par des mécanismes neurochimiques fins faisant intervenir des neuromédiateurs bien précis et des structures cérébrales déterminées. Ces mécanismes sont redondants, permettant de pallier à la défaillance d'une des structures. La régulation de ces mécanismes est également très fine, elle est homéostatique et circadienne. L'hypothalamus est au centre de cet ensemble, et notamment un groupe de neurones hypothalamiques : les neurones à hypocrélines. Ce neuropeptide stimulateur d'éveil stabilise les états de vigilance et l'activation ou l'inhibition des neurones le produisant est essentielle au passage d'un état de vigilance à l'autre.

Le syndrome de narcolepsie-cataplexie est identifié chez plusieurs espèces dont le cheval. Sa prévalence est inconnue. Les sujets atteints présentent des endormissements irrésistibles et involontaires en sommeil paradoxal, une hypotonie voire une atonie musculaire pouvant conduire à une chute et une dérégulation des cycles de veille et de sommeil. Chez les chevaux, deux formes ont été décrites : familiale et acquise. Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion, de nombreux examens complémentaires sont nécessaires. Les traitements possibles sont limités et le pronostic dépend de la fréquence et du contexte d'apparition et de déclenchement des attaques. Le cheval narcoleptique peut en effet se révéler dangereux à monter ou à côtoyer.

La pathogénie du syndrome de narcolepsie-cataplexie n'est pas encore comprise dans sa globalité. Des facteurs environnementaux existeraient sans qu'ils soient clairement définis, eux ou leurs effets. L'hypocrétine est au centre de ce syndrome. Le rôle de stabilisateur des états de veille et de sommeil de ce neuropeptide n'est plus assuré, menant à des transitions anarchiques entre éveil et sommeil paradoxal – la narcolepsie - ainsi qu'à l'inhibition possible des motoneurons spinaux durant l'éveil en réponse à une émotion forte – la cataplexie. Des pistes existent donc pour un traitement efficace dans le futur.

Thèse de Mme Marie-Aude ALMANZA

**Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire**

Pr. Jean-Luc CADORE
Médecine Interne
P&M Equm, ENVL
Dr Vét., Dipl. ECVIM-CA

Le Président de la thèse

Emmanuel Broussolle

**Le Directeur général
VetAgro Sup**

Par Délégation
Dr. L. FREYBURGER
Directeur de l'Enseignement
et de la Vie Etudiante
VetAgro Sup Campus Vétérinaire

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **13 SEP. 2017**

**Pour Le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales
Professeur Pierre COCHAT**



BIBLIOGRAPHIE

- ABAD, V., and C. GUILLEMINAULT. 2003. "Diagnosis and Treatment of Sleep Disorders : A Brief Review for Clinicians." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5 (4): 371–88.
- ALEMAN, M. 2015. "Sleep Disorders." In *Robinson's Current Therapy for Equine Medicine (Seventh Edition)*, Elsevier, 398–400. St Louis: WB Saunders.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDECINE. 2015. *Classification Internationale Des Pathologies Du Sommeil, 3ème Version*. PARIS: SFRMS.
- BARRAUD, C. 2003. "Contribution Générale À L'étude de La Formation Réticulée (Formatio Reticularis)." Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse: Université Paul Sabatier.
- BATHEN-NOTHEN, A., C. HEIDER, A. FERNANDEZ, A. BEINEKE, A. SEWELL, M. OTTO, and A. TIPOLD. 2009. "Hypocretin Measurement in an Icelandic Foal with Narcolepsy." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23 (6): 1299–1302.
- BAUMANN, C., C. BASSETTI, P. VALKO, J. HAYBAECK, M. KELLER, E. CLARK, R. STOCKER, M. TOLNAY, and T. SCAMMELL. 2009. "Loss of Hypocretin (Orexin) Neurons with Traumatic Brain Injury." *Annals of Neurology* 66 (4): 555–59.
- BENOIT, O., and J. FORET. 1995. *Le Sommeil Humain - Bases Expérimentales Physiologiques et Physiopathologiques*. Masson. Paris: Elsevier Masson.
- BERTONE, J. 2006. "Excessive Drowsiness Secondary to Recumbent Sleep Deprivation in Two Horses." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 22 (1): 157–62.
- . 2007. "Sleep Deprivation - Not Narcolepsy - in Horses." In , 91–93. Orlando: NAVC.
- . 2016. "Sleep Disorders in Horses." In , 231–34. Denver: ACVIM.
- BILLIARD, M. 1998. *Le Sommeil Normal et Pathologique, Troubles Du Sommeil et de l'éveil. 2ème Édition*. Masson. Paris: Elsevier Masson.
- . 2008. "Narcolepsy : Current Treatment Options and Future Approaches." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 4 (3): 557–66.
- BONTEMPS, J. 2013. "L'anatomie Du Système Nerveux Autonome Du Cheval, Illustration Sous La Forme D'un Cédérom." Thèse de doctorat vétérinaire, Nantes: Faculté de médecine.
- BOUTREL, B. 2006. "Hypocrétines: Entre L'envie et Le Besoin... Ou L'émergence D'une Nouvelle Voie D'origine Hypothalamique Impliquée Dans La Motivation et L'addiction." *M/S : Médecine Sciences* 22 (6–7): 573–75.
- BOUTREL, B., and G. F. KOOB. 2004. "What Keeps Us Awake: The Neuropharmacology of Stimulants and Wakefulness-Promoting Medications." *Sleep* 27 (6): 1181–94.
- BRABEC, J., A. RULSEH, D. HORINEK, A. PALA, H. GUERREIRO, J. BUSKOVA, P. PETROVICKY, V. NEMCOVA, J. KRASENSKY, and Z. SEIDL. 2011. "Volume of the Amygdala Is Reduced in Patients with Narcolepsy—a Structural MRI Study." *Neuroendocrinology Letters* 32 (5): 652–6.
- BRIERE, C., and R. LOPEZ. 2016. "Introduction À L'électroencéphalographie (EEG)." *Université de Montpellier*. www.med.univ-montpl.fr/enseignement/cycle_2/UE_systeme.../ED_en_EEG.pdf.
- BUDRAS, K., W. SACK, S. ROCK, A. HOROWITZ, and R. BERG. 2009. *Anatomy of the Horse. Fifth, Revised Edition*. Schlütersche. Hanovre: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG.
- CLEMENT, O. 2011. "L'hypothalamus Latéral Contient Le Générateur Principal Du Sommeil Paradoxal : Arguments Neuroanatomiques et Pharmacologiques Chez Le Rat." Thèse de doctorat, Lyon: Université Claude-Bernard.
- CLEMENT, O., E. SAPIN, A. BEROD, P. FORT, and P. LUPPI. 2011. "Evidence That Neurons of the Sublaterodorsal Tegmental Nucleus Triggering Paradoxical (REM) Sleep Are Glutamatergic." *Sleep* 34 (4): 419–23.
- DALLAIRE, A., and Y. RUCKEBUSCH. 1974. "Sleep and Wakefulness in the Housed Pony under Different Dietary Conditions." *Canadian Journal of Comparative Medicine* 38 (1): 65–71.
- DARDENTE, H., and N. CERMAKIAN. 2005. "Les Noyaux Suprachiasmatiques: Une Horloge Circadienne Composée." *M/S : Médecine Sciences* 21 (1): 66–72.
- DEFLANDRE, E., F. ROELANTS, L. CAMBRON, and R. POIRRIER. 2002. "La Narcolepsie-Cataplexie." *Revue Médicale de Liège* 57 (8): 519–27.
- FABRE, V., J. ADRIEN, P. BONNAVION, and M. HAMON. 2011. "Régulation de La Veille et Du Sommeil: Les Acteurs Moléculaires." *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 195 (7): 1551–65.
- FINNO, C., and M. ALEMAN. 2013. "Genetics of Equine Neurologic Disease." In *Equine Genomics*, Wiley, 217–39. Singapour: John Wiley & Sons.
- HAYAISHI, O. 1991. "Molecular Mechanisms of Sleep-Wake Regulation: Roles of Prostaglandins D2 and E2." *The FASEB Journal* 5 (11): 2575–81.

- HENDRICKS, J., A. SAHGAL, and A. PACK. 2000. "The Need for a Simple Animal Model to Understand Sleep." *Progress in Neurobiology* 61 (4): 339–51.
- HINES, M. 2005. "Narcolepsy : More Common than You Think?" In , 189–90. Orlando: NAVC.
- HINES, M., H. SCHOTT, and B. BYRNE. 1992. "Adult Onset Narcolepsy in the Horse." In , 289–96. Albuquerque: AAEP.
- HORVATH, T., C. PEYRON, S. DIANO, A. IVANOV, G. ASTON-JONES, T. KILDUFF, and A. VAN DEN POL. 1999. "Hypocretin (Orexin) Activation and Synaptic Innervation of the Locus Coeruleus Noradrenergic System." *The Journal of Comparative Neurology* 415 (2): 145–59.
- JOUVET, M. 1995. "Sérotonine et Sommeil: Une Histoire Inachevée." *M/S : Médecine Sciences* 11: 886–93.
- KAVANAU, J. 1997. "Origin and Evolution of Sleep: Roles of Vision and Endothermy." *Brain Research Bulletin* 42 (4): 245–64.
- KIMBERLIN, L., A. ZUR LINDEN, and L. RUOFF. 2017. *Atlas of Clinical Imaging and Anatomy of the Equine Head*. Wiley Blackwell. Singapour: John Wiley & Sons.
- KITKA, T., C. ADORI, Z. KATAI, S. VAS, E. MOLNAR, R. PAPP, Z. TOTH, and G. BAGBY. 2011. "Association between the Activation of MCH and Orexin Immunoreactive Neurons and REM Sleep Architecture during REM Rebound after a Three Day Long REM Deprivation." *Neurochemistry International* 59 (5): 686–94.
- KNOTTENBELT, D. 2014. "Disorders of the Nervous System." In *Color Atlas of Disease and Disorders of the Horse*, Elsevier, 400–442. St Louis: WB Saunders.
- KOTERBA, A., W. DRUMMOND, and P. KOSCH. 1990. *Equine Clinical Neonatology*. Lea & Febiger. Philadelphie: Lea & Febiger.
- KWON, K., E. LEE, M. KIM, S. JEON, Y. CHOI, C. SHIN, and S. HAN. 2015. "The Potential Role of Melatonin on Sleep Deprivation-Induced Cognitive Impairments: Implication of FMRP on Cognitive Function." *Neuroscience* 301: 403–14.
- LE POINT VETERINAIRE. 2016. "Cheval Equus Caballus." www.lepointveterinaire.fr/upload/media/fiches_pense_bete/Cheval.pdf.
- LEE, M., O. HASSANI, and B. JONES. 2005. "Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle." *Journal of Neuroscience* 25 (28): 6716–20.
- LUNN, D., P. CUDDON, S. SHAFTOE, and R. ARCHER. 1993. "Familial Occurrence of Narcolepsy in Miniature Horses." *Equine Veterinary Journal* 25 (6): 483–87.
- LUPPI, P. 2011. "Les Progrès Sur L'architecture Du Sommeil Paradoxal Depuis William Dement et Michel Jouvet." *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 195 (7): 1517–25.
- MCCARLEY, R., and C. SINTON. 2008. "Neurobiology of Sleep and Wakefulness." *Scholarpedia* 3 (4): 3313.
- MICHINAGA, S., A. HISATSUNE, Y. ISOHAMA, and H. KATSUKI. 2010. "Inhibition of Neural Activity Depletes Orexin from Rat Hypothalamic Slice Culture." *Journal of Neuroscience Research* 88 (1): 214–21.
- MIGNOT, E., and W. DEMENT. 1993. "Narcolepsy in Animals and Man." *Equine Veterinary Journal* 25 (6): 476–77.
- MIGNOT, E., M. TAFTI, W. DEMENT, and F. GRUMET. 1995. "Narcolepsy and Immunity." *Advances in Neuroimmunology* 5 (1): 23–37.
- MIKKELSEN, J., F. HAUSER, L. DELECEA, J. SUTCLIFFE, T. KILDUFF, C. CALGARI, P. PEVET, and V. SIMONNEAUX. 2001. "Hypocretin (Orexin) in the Rat Pineal Gland: A Central Transmitter with Effects on Noradrenaline-Induced Release of Melatonin." *European Journal of Neuroscience* 14 (3): 419–25.
- MONTI, J., S. PANDI-PERUMAL, and C. SINTON. 2008. *Neurochemistry of Sleep and Wakefulness*. Cambridge. Cambridge; New York: Monti, Pandi-Perumal & Sinton.
- MOORE, L., and P. JOHNSON. 2000. "Narcolepsy in Horses." *Compendium* 22 (1): 86–90.
- MOUSSARD, C., D. ALBER, J. L. MOZER, and J. C. HENRY. 1994. "Effect of Chronic REM Sleep Deprivation on Pituitary, Hypothalamus and Hippocampus PGE2 and PGD2 Biosynthesis in the Mouse." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 51 (5): 369–72.
- MUELLER, A., R. MEAR, and R. MISTLBERGER. 2001. "Inhibition of Hippocampal Neurogenesis by Sleep Deprivation Is Independent of Circadian Disruption and Melatonin Suppression." *Neuroscience* 193: 170–81.
- MURPHY, B. 2010. "Chronobiology and the Horse: Recent Revelations and Future Directions." *The Veterinary Journal* 185 (2): 105–14.
- MURUBE, J. 2008. "REM Sleep: Tear Secretion and Dreams." *The Ocular Surface* 6 (1): 2–8.
- NAHON, J. 1998. "Hypocrétines et Orexines Ne Font Qu'un : Découvertes 'simultanées' de Deux Nouveaux Peptides Orexigènes." *M/S : Médecine Sciences* 14 (4): 498.
- NICOLAU, M. C., M. AKAARIR, A. GAMUNDI, J. GONZALEZ, and R. V. RIAL. 2000. "Why We Sleep: The Evolutionary Pathway to the Mammalian Sleep." *Progress in Neurobiology* 62 (4): 379–406.
- NISHINO, S. 2007a. "Clinical and Neurobiological Aspects of Narcolepsy." *Sleep Medecine* 8 (4): 373–99.

- . 2007b. “The Hypothalamic Peptidergic System, Hypocretin/Orexin and Vigilance Control.” *Neuropeptides* 41 (3): 117–33.
- NISHINO, S., J. RIEHL, J. HONG, M. KWAN, M. REID, and E. MIGNOT. 2000. “Is Narcolepsy a REM Sleep Disorder? Analysis of Sleep Abnormalities in Narcoleptic Dobermans.” *Neuroscience Research* 38 (4): 437–46.
- NISHINO, S., and Y. YOSHIDA. 2003. “History and Perspectives of Hypocretin/Orexin Research in Sleep Medicine.” *Sleep and Biological Rhythms* 1 (1): 43–54.
- NITZ, D., and J. SIEGEL. 1997. “GABA Release in the Locus Coeruleus as a Function of Sleep/Wake State.” *Neuroscience* 78 (3): 795–801.
- NOUT, Y., and L. JEFFCOTT. 2012. “Neurology.” In *Equine Medicine, Surgery and Reproduction*, 211–34. Elsevier.
- OHNO, K., and T. SAKURAI. 2008. “Orexin Neuronal Circuitry: Role in the Regulation of Sleep and Wakefulness.” *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 (1): 70–87.
- PARKS, G., N. OLIVAS, T. IKRAR, N. SANATHARA, L. WANG, Z. WANG, O. CIVELLI, and X. XU. 2014. “Histamine Inhibits the Melanin-Concentrating Hormone System: Implications for Sleep and Arousal: Histamine Inhibits the MCH System.” *The Journal of Physiology* 592 (10): 2183–96.
- PECK, K., M. HINES, K. MEALY, and R. MEALY. 2001. “Pharmacokinetics of Imipramine in Narcoleptic Horse.” *American Journal of Veterinary Research* 62 (5): 783–86.
- PEDERSEN, G., E. SONDERGAARD, and J. LADEWIG. 2004. “The Influence of Bedding on the Time Horses Spend Recumbent.” *Journal of Equine Veterinary Science* 24 (4): 153–58.
- PEVET, P. 1998. “Melatonin, from Experimental Models to Clinical Perspectives.” *Thérapie* 53 (5): 411–20.
- POITTE, T. 2015. “La Douleur, Une Histoire de Synapses et de Mécanismes Chimiques.” *Le Point Vétérinaire - Expert Canin* 46 (354): 64–73.
- PRADES, J., B. LAURENT, and M. NAVEZ. 1999. *Anatomie Clinique Du Système Nerveux Central*. Masson. Paris: Elsevier Masson.
- REED, S., W. BAYLY, and D. SELTON. 2010. “Disorders of the Neurologic System.” In *Equine Internal Medicine, Third Edition*, Elsevier, 545–681. St Louis: WB Saunders.
- REINBERG, A. 1998. *Le Temps Humain et Les Rythmes Biologiques*. Edition du Rocher. Paris: Edition du Rocher.
- RODRIGO-ANGULO, M., S. HEREDERO, E. RODRIGUEZ-VEIGA, and F. REINOSO-SUAREZ. 2008. “GABAergic and Non-GABAergic Thalamic, Hypothalamic and Basal Forebrain Projections to the Ventral Oral Pontine Reticular Nucleus: Their Implication in REM Sleep Modulation.” *Brain Research* 1210: 116–25.
- SAKURAI, T. 2007. “The Neural Circuit of Orexin (Hypocretin): Maintaining Sleep and Wakefulness.” *Nature Reviews Neuroscience* 8 (3): 171–81.
- SCHULZ, H., and P. SALZARULO. 2012. “Forerunners of REM Sleep.” *Sleep Medicine Reviews* 16 (1): 95–108.
- SZAKACS, Z., Y. DAUVILLIERS, V. MIKHAYLOV, I. POVERENNOVA, S. KRYLOV, S. JANKOVIC, K. SONKA, P. LEHERT, I. LECOMTE, and J. LECOMTE. 2017. “Safety and Efficacy of Pitolisant on Cataplexy in Patients with Narcolepsy: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *The Lancet Neurology* 16 (3): 200–207.
- TAFTI, M., S. NISHINO, W. LIAO, W. DEMENT, and E. MIGNOT. 1997. “Mesopontine Organization of Cholinergic and Catecholaminergic Cell Groups in the Normal and Narcoleptic Dog.” *Journal of Comparative Neurology* 379 (2): 185–97.
- TESTARD-VAILLANT, P. 2017. “Les Derniers Mystères Du Sommeil.” *CNRS Le Journal*. <https://lejournel.cnr.fr/articles/les-derniers-mysteres-du-sommeil>.
- TOBLER, I. 1995. “Is Sleep Fundamentally Different between Mammalian Species?” *Behavioral Brain Research* 69 (1–2): 35–41.
- TORTEROLO, P., P. LAGOS, and J. MONTI. 2011. “Melanin-Concentrating Hormone: A New Sleep Factor?” *Frontiers in Neurology* 2: 1–12.
- USCHAKOV, A., H. GONG, D. MCGINTY, and R. SZYMUSIAK. 2006. “Sleep-Active Neurons in the Preoptic Area Project to the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Perifornical Lateral Hypothalamus.” *European Journal of Neuroscience* 23 (12): 3284–96.
- VALATX, J. 1998. “Sommeils et Insomnies.” *Pour La Science*. https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/print.php.
- VALKO, P., Y. GAVRILOV, M. YAMAMOTO, H. REDDY, J. HAYBAECK, E. MIGNOT, C. BAUMANN, and T. SCAMMEL. 2013. “Increase of Histaminergic Tuberomammillary Neurons in Narcolepsy: Histaminergic Neurons.” *Annals of Neurology* 74 (6): 794–804.
- VANDENBUNDER, M. 2002. “Tendance Narcoleptique et Prolactine - Modèle Chez Le Rat.” Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon: Université Claude-Bernard.
- “VIDAL.” 2017. Vidal. <https://www.vidal.fr/Substance/imipramine-6798.htm>.

- VIDAMENT, M. 2016. "Comportement : Mieux Respecter Le Rythme de Vie de Son Cheval." Webconference. <https://www.ifce.fr/document/1-comportement-mieux-respecter-le...>
- VILUMA, A., S. MIKKO, D. HAHN, L. SKOW, G. ANDERSSON, and T. BERGSTROM. 2017. "Genomic Structure of the Horse Major Histocompatibility Complex Class II Region Resolved Using PacBio Long-Read Sequencing Technology." *Scientific Reports* 7 (45518): 1–12.
- WANG, Q., Y. KOYAMA, J. GUAN, K. TAKAHASHI, Y. KAYAMA, and S. SHIODA. 2005. "The Orexinergic Synaptic Innervation of Serotonin- and Orexin 1-Receptor-Containing Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus." *Regulatory Peptides* 126 (1–2): 35–42.
- WILLIAMS, D., M. ALEMAN, T. HOLLIDAY, D. FLETCHER, B. THARP, P. KASS, E. STEFFEY, and R. LECOUTEUR. 2008. "Qualitative and Quantitative Characteristics of the Electroencephalogram in Normal Horses during Spontaneous Drowsiness and Sleep." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 (3): 630–38.
- YASSIN, W., G. SUGIHARA, N. OISHI, M. KUBOTA, S. UBUKATA, T. MURAI, and K. UEDA. 2015. "Hypothalamic-Amygdalar-Brainstem Volume Reduction in a Patient with Narcolepsy Secondary to Diffuse Axonal Injury." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11 (5): 581–82.

ALMANZA Marie-Aude

La narcolepsie chez le cheval

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 26 octobre 2017

RESUME :

Le syndrome de narcolepsie-cataplexie chez le cheval est rare et de prévalence inconnue. Il peut cependant avoir des conséquences importantes si le cheval subit une crise lorsqu'il est monté ou s'il tombe sur son cavalier, parfois très jeune, au pansage.

L'étude de ce syndrome passe par l'étude du sommeil physiologique du cheval, tant dans ses aspects biologiques cliniquement observables que dans ses caractéristiques physiologiques dont les plus importantes sont identifiées par électroencéphalographie, électromyographie et électro-oculographie. Une description se voulant synthétique et exhaustive des mécanismes neurochimiques régissant les différents états de vigilance a été réalisée, ainsi qu'une étude des systèmes de régulation de ces états de vigilance. Cela permet d'appréhender plus facilement les différents aspects de la narcolepsie-cataplexie.

Les aspects cliniques, diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques et pratiques de ce syndrome sont étudiés, ainsi que sa pathogénie bien qu'elle ne soit que partiellement comprise.

MOTS CLES :

- Cheval
- Sommeil
- Narcolepsie

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE
2ème Assesseur :	Madame le Professeur Jeanne-Marie BONNET-GARIN

DATE DE SOUTENANCE : 26 octobre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR :

35 route du Vil Hir
29470 PLOUGASTEL-DAOULAS