

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 069

LES CRISES CONVULSIVES CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 20 octobre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

VERCAIGNE Cassandre

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 069

LES CRISES CONVULSIVES CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 20 octobre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

VERCAIGNE Cassandre

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2021)

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARChAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEtET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS AU JURY

À Monsieur le Professeur Sylvain RHEIMS,

De l'Université de médecine Claude Bernard Lyon 1,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,
Pour votre disponibilité et votre expertise,
Je vous présente l'expression distinguée de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORÉ,

De VetAgro Sup - Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir encadrée et guidée tout au long de ce travail,
Pour votre disponibilité, votre patience et votre soutien,
Mes remerciements les plus sincères et respectueux.

À Madame le Docteur Agnès BENAMOU-SMITH,

De VetAgro Sup - Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse,
Pour avoir suivi mon évolution et mes projets,
Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES	13
TABLE DES FIGURES	15
TABLE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION.....	21
PARTIE I - PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX.....	23
I- Le cerveau : point de départ des crises convulsives	24
A- Définitions.....	24
1- Crise convulsive	24
2- Épilepsie	24
B- Le fonctionnement cérébral	25
1- Neuro-anatomie	25
2- Fonctionnement neuronal	28
3- Influence du microenvironnement sur l'excitabilité.....	47
II- Organisation des connexions cérébrales	55
1- Élaboration d'un réseau neuronal	55
2- Organisation anatomique d'un réseau.....	56
3- Connexions entre les aires cérébrales.....	56
4- Influence du développement.....	66
III- Pathogénie des crises convulsives chez le cheval	67
1- Manifestation clinique.....	67
2- Diagnostique différentiel.....	67
3- Terminologie	69
4- Classification	70

PARTIE II - ORIGINES DES CRISES CONVULSIVES.....	77
I- Origine extracrânienne.....	79
A- Troubles métaboliques.....	79
1- L'hyperammoniémie.....	79
2- Anomalies du métabolisme du glucose.....	84
3- Hyperlipidémie.....	86
4- Anomalie de thermorégulation : Hyperthermie.....	88
5- Maladies rénales.....	89
B- Déséquilibres électrolytiques.....	90
1- Déséquilibre potassique : Hyperkaliémie.....	90
2- Déséquilibre calcique.....	91
3- Déséquilibre de l'ion sodium : Hyponatrémie.....	94
4- Hypomagnésémie.....	95
C- Toxiques.....	96
1- Plantes.....	97
2- Pesticides et polluants.....	99
3- Divers.....	101
D- Troubles d'origine iatrogénique.....	101
1- Accidents vasculaires.....	101
2- Complication d'une myélographie.....	103
3- Surdosage moléculaire.....	104
II- Origine intracrânienne.....	108
A- Vasculaire.....	108
1- Accident vasculaire cérébral.....	108
2- Encéphalopathie hypoxique-ischémique.....	109
3- Nécrose cérébrale post-anesthésique.....	112
B- Inflammation et maladies infectieuses.....	114
1- Agents viraux.....	114
2- Agents bactériens et fongiques.....	115
3- Agents parasitaires.....	118
C- Traumatisme.....	123
D- Néoplasies.....	125
1- Cholestéatome.....	126
2- Lymphome.....	128
E- Malformations congénitales et développementales.....	129
1- Hydrocéphalie.....	130

2-	Méningoencéphalocèle	132
3-	Malformation de Dandy Walker	135
F-	Dégénérescence	136
1-	Dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse	136
III-	Origine inconnue	139
A-	Épilepsie juvénile bénigne du poulain arabe	139
PARTIE III - DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DES CRISES CONVULSIVES ILLUSTRÉE PAR DES CAS ADMIS AU SEIN DE LA CLINÉQUINE ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTHIQUE		143
I-	Démarche diagnostique	145
A-	Anamnèse et commémoratif.....	146
B-	Examen clinique et examen du système nerveux	153
C-	Examens complémentaires.....	160
D-	Examens d'imagerie	164
E-	Technique d'électroencéphalographie	165
F-	Conclusion diagnostique.....	172
G-	Discussion	185
II-	Prise en charge thérapeutique des crises	186
A-	Prise en charge d'urgence	186
B-	Thérapie médicale à long terme.....	191
CONCLUSION		203
BIBLIOGRAPHIE		205
ANNEXES.....		219

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'examen clinique utilisée à la Clinéquine de Lyon.....	219
Annexe 2 : Fiche d'examen du système nerveux utilisée à la Clinéquine de Lyon.....	221
Annexe 3 : Fiche technique de prélèvement de liquide cérébro-spinal (<i>d'après MAURIN, 2017</i>).....	225

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Encéphale de cheval en vue latérale.....	26
Figure 2 : Anatomie du neurone.....	28
Figure 3 : Potentiel d'action membranaire (POWELL et BROWN, 2021).....	32
Figure 4 : Exemple de synapse chimique (d'après SHIN <i>et al.</i> , 2019).....	34
Figure 5 : Récepteurs post-synaptiques (d'après PURVES <i>et al.</i> , 2004).....	36
Figure 6 : Étape de la transmission synaptique chimique (PURVES <i>et al.</i> , 2004).....	37
Figure 7 : Principaux récepteurs au glutamate et localisation (TAKUMI <i>et al.</i> , 1998).....	42
Figure 8 : Comparaison des deux catégories de synapses (PURVES <i>et al.</i> , 2004).....	46
Figure 9 : Conditions physiologiques des cellules gliales.....	49
Figure 10 : Schéma de la pathologie de l'inflammation lors de crise convulsive (d'après VEZAANI <i>et al.</i> , 2011)....	54
Figure 11 : Représentation des différents lobes du néocortex du cheval.....	57
Figure 12 : Schéma du réseau excitateur et inhibiteur du néocortex en fonction des couches (excitateur : 80% des neurones du néocortex) (d'après MARCH, 1998).....	58
Figure 13 : Le système limbique (d'après PURVES <i>et al.</i> , 2004).....	60
Figure 14 : Schéma de l'organisation de l'hippocampe et principales voies excitatrices (BOURDEAU,2010).....	61
Figure 15 : Représentation graphique de l'origine des neurotransmetteurs et de leurs projections dans le cerveau (d'après SANDERS, 2015).....	64
Figure 16 : Classification par cause des crises convulsives chez le cheval dans l'étude de Lacombe <i>et al.</i> , 2012 ...	74
Figure 17 : Physiopathologie reliant l'hyperammoniémie et l'encéphalose hépatique (WIJDICKS, 2016 ; Reproduit avec la permission du New England Journal of Medicine, Copyright Massachusetts Medical Society).....	81
Figure 18 : Coupe transversale de cerveau de cheval avec zones de lésions de malacie corticale, 29 heures après anesthésie générale (MCKAY <i>et al.</i> , 2002).....	113
Figure 19 : Granulome de cholestérol chez un cheval Morgan de 14 ans (DE LAHUNTA ET GLASS, 2009).....	127
Figure 20 : Granulome de cholestérol chez un percheron de 10 ans (DE LAHUNTA ET GLASS, 2009).....	127
Figure 21 : Hydrocéphalie chez un poulain. De large portions du crâne ne sont pas ossifiées, palpation d'une membrane (DE LAHUNTA et GLASS, 2009).....	131
Figure 22 : Image scanner d'un cheval miniature âgé d'une semaine, avec une hydrocéphalie obstructive développementale (En noir au centre ; ventralement : le diencephale) (DE LAHUNTA et GLASS, 2009).....	131
Figure 23 : Tête d'un poulain Belge mort-né avec un petit méningoencéphalocèle. La masse fait protrusion à travers un cranioschisis au niveau de la ligne médiane.....	133
Figure 24 : Imagerie d'un cas de méningoencéphalocèle chez une pouliche A : Radiographie latérale à 1 jour d'âge d'un tissu mou opaque faisant protrusion des os frontaux, B : IRM - Coupe sagittale avec contenu cérébral faisant protrusion à travers un défaut d'os frontal droit, C : IRM - Coupe dorsale, D : IRM - Coupe transverse (BUCK et HUNT, 2019).....	134
Figure 25 : Image scanner de syndrome de Dandy Walker (WONG <i>et al.</i> , 2007).....	135
Figure 26 : Schéma de diagnostic de la maladie de Cushing.....	138
Figure 27 : Technique de prélèvement de liquide cérébro-spinal par voie atlanto-occipitale sur cheval couché. Les repères anatomiques sont palpables : bord crânial du processus transverse de l'atlas (point bleu), et l'éminence médiane de la crête nucale (croix bleue) (DE LAHUNTA et GLASS, 2009).....	162
Figure 28 : Schéma du placement des électrodes et des deux montages EEG utilisés chez le cheval.....	166
Figure 29 : Schéma des courants de charges induit par un potentiel post-synaptique excitateur (IPPSE) (HIRSCH <i>et al.</i> , 1995).....	167
Figure 30 : Polarité des enregistrements extracellulaires selon la localisation de l'électrodes.....	168
Figure 31 : Schéma de la démarche diagnostique des crises convulsives chez le cheval.....	173

Figure 32: Schéma diagnostic des cas A et F	174
Figure 33: Schéma diagnostic du cas M	175
Figure 34: Schéma diagnostic du cas N	176
Figure 35: Schéma diagnostic du cas J.....	177
Figure 36: Schéma diagnostic du cas I.....	178
Figure 37: Schéma diagnostic du cas C.....	179
Figure 38: Schéma diagnostic du cas D	180
Figure 39: Schéma diagnostic des cas E et K.....	181
Figure 40: Schéma diagnostic des cas G et H.....	182
Figure 41: Schéma diagnostic du cas B.....	183
Figure 42 : Schéma diagnostic du cas J.....	184

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemple de protéines impliquées dans le relargage des neurotransmetteurs (d'après PURVES <i>et al.</i> , 2004)	38
Tableau II : Principaux neurotransmetteurs (d'après PURVES <i>et al.</i> , 2004)	39
Tableau III : Affections pouvant être confondues avec une activité épileptique chez le cheval	68
Tableau IV : Caractéristiques des différents types d'hyperlipidémies chez le cheval (d'après MCKENZIE, 2011) ...	87
Tableau V : Plantes toxiques chez le cheval	97
Tableau VI : Agents toxiques chez le cheval	99
Tableau VII : Facteurs prédisposants à l'EHI	109
Tableau VIII : Molécules utilisées en complément des anticonvulsivants dans le traitement de l'encéphalopathie néonatale	111
Tableau IX : Causes de crises convulsives chez les chevaux de moins d'un an et chez les chevaux adultes (en noir : les deux)	142
Tableau X : Cas cliniques admis à la Clinéquine de Lyon	145
Tableau XI : Antécédents des cas cliniques	148
Tableau XII : Anamnèse liée aux crises convulsives chez les cas cliniques	151
Tableau XIII : Chevaux venus pour motif de crises convulsives mais non observées pendant l'hospitalisation ...	157
Tableau XIV : Chevaux venus pour crises convulsives et observées pendant l'hospitalisation	158
Tableau XV : Chevaux admis pour autre motif ayant déclaré des crises convulsives pendant l'hospitalisation ...	159
Tableau XVI : Exemples d'anomalies perçues par une NFS	160
Tableau XVII : Exemples d'anomalies perçues par une analyse biochimique	161
Tableau XVIII : Exemples d'anomalies perçues par analyse de liquide cérébro-spinal	163
Tableau XIX : Résumé des différents types d'ondes retrouvées sur un EEG (image OON <i>et al.</i> , 2018, ©[2018] IEEE)	169
Tableau XX : Exemples d'activités électriques observables	170
Tableau XXII : Thérapeutique utilisable pour la prise en charge des crises convulsives chez le cheval adulte (d'après FURR et REED, 2015)	199
Tableau XXIII : Thérapeutique utilisable pour la prise en charge des crises convulsives chez le poulain (d'après FURR et REED, 2015)	200

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ACTH** : AdrenoCorticoTropin Hormone (Hormone adrenocorticotropine)
- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AMPA** : Acide alpha-amino-2,3-dihydro-5-Methyl-3-oxo-4-isoxazolePropanoïque
- α -MSH** : α -Melanocyte-Stimulating Hormone (Hormone stimulante des mélanocytes α)
- ARNm** : Acide RiboNucléique messenger
- ATP** : Adénosine Triphosphate
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- BID** : Bid In Day (Deux fois par jour)
- CA** : Cornu Ammonis
- DMSO** : DiMéthylSulfOxyde
- DPIH** : Dysfonctionnement de la Pars Intermedia de l'Hypophyse
- EEG** : ÉléctroEncéphaloGramme
- EHI** : Encéphalopathie Hypoxique-Ischémique
- EHV** : Equine Herpes Virus
- GABA** : Gamma-AminoButyrique Acid (Acide gamma-aminobutyrique)
- HFO** : High Frequency Oscillations (Oscillations haute fréquence)
- IM** : Intra-Musculaire
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- IV** : Intra-Veineuse
- LCS** : Liquide Cérébro-Spinal
- MEP** : Myéloencéphalite Équine à Protozoaire
- NMDA** : N-Méthyl-D-Aspartate
- PCR** : Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne par polymérase)
- PO** : Per Os
- POMP** : Pro-OpioMélanocortin Peptide (Peptide pro-opiomélanocortine)
- PPSE** : Potentiel Post-Synaptique Excitateur
- PPSI** : Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur
- PUPD** : PolyUro PolyDipsie
- q Xh** : toutes les x heures
- SID** : Single In Day (Une fois par jour)
- SNC** : Système Nerveux Central
- Spp** : Species Plurimae (Plusieurs espèces)
- TID** : Ter In Day (Trois fois par jour)

INTRODUCTION

Les crises convulsives sont le trouble neurologique le plus fréquent en médecine des petits animaux de compagnie. La majorité des cas présente une épilepsie dite essentielle, dont la cause est inconnue. En médecine humaine, l'incidence est aussi relativement importante puisqu'environ 5% de la population connaîtra un épisode de crise convulsive au moins une fois dans sa vie. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

A l'inverse, dans l'espèce équine, cette affection ne s'observe que très rarement. Elle est de ce fait peu décrite et mal comprise. Cependant, elle n'en est pas moins importante car les épisodes de crises peuvent être impressionnants et considérablement dangereux pour le cheval, mais aussi pour les manipulateurs de celui-ci. Le vétérinaire est donc un acteur majeur et garant de la sécurité de tous.

L'objectif de cette thèse est de procurer un support pour la compréhension de ce trouble neurologique en développant les mécanismes physiologiques et pathologiques du système nerveux, et d'apporter une aide pour l'élaboration d'un diagnostic différentiel par le clinicien en reprenant les différentes causes des crises convulsives, ainsi que la démarche diagnostique à entreprendre. Une étude clinique est intégrée afin d'illustrer le sujet avec des cas concrets.

Ainsi, la première partie de ce travail présente la physiologie détaillée du système nerveux et amène de manière précise les anomalies et dysfonctionnements cérébraux responsables de la genèse des crises convulsives. Puis dans une seconde partie, les différentes causes sont exposées et classées selon leur origine. La troisième partie quant à elle, propose un procédé pour le clinicien avec une démarche clinique étoffée de cas cliniques admis à l'école nationale vétérinaire de Lyon, et la prise en charge pour ce type d'affection.

PARTIE I

PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX

I- Le cerveau : point de départ des crises convulsives

A- Définitions

Les crises convulsives sont peu décrites dans l'espèce équine. En effet, peu de données existent au vu de la minorité des cas qu'elles représentent. La prévalence est donc très faible.

1- Crise convulsive

Une crise convulsive correspond à la manifestation clinique d'un évènement paroxystique, dû à des décharges électriques anormales, excessives et hyper synchrones d'une population de neurones au sein du prosencéphale. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009) Elle est donc le signe d'un dysfonctionnement cérébral, avec perturbation soudaine et transitoire des fonctions cérébrales. Les crises cessent généralement spontanément.

Ce trouble est engendré suite à un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition du système nerveux. Ainsi, on considère qu'une vraie crise convulsive a une origine neuronale spécifique.

Cet évènement peut se présenter une unique fois ou survenir de manière récurrente.

2- Épilepsie

L'épilepsie est caractérisée par une prédisposition à générer des crises convulsives récurrentes et de manière chronique. On considère ces crises comme récurrentes quand on constate au moins deux crises. (FISHER *et al.*, 2005) Elle concerne environ 5% de la population canine (PODELL *et al.*, 1995), et 1% de la population humaine. (LEHNERTZ *et al.*, 2007)

L'épilepsie prend naissance du fait de deux phénomènes importants : l'épileptogénicité, qui traduit la capacité de neurones à se déclencher spontanément, et l'épileptogénèse, qui correspond à une séquence d'évènements, incluant la diffusion et la propagation, qui convertit l'ensemble d'un réseau neuronal normal en un réseau hyperexcitable. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

Comprendre la différence entre une crise convulsive et l'épilepsie est essentiel pour la prise en charge de l'animal. En effet, alors que l'épilepsie pourra nécessiter un traitement à long terme avec des molécules antiépileptiques, la crise isolée elle, est directement reliée à la cause et se traite souvent en diagnostiquant l'origine de celle-ci.

Avant d'aborder la pathogénie des crises convulsives, il est avant tout important de bien comprendre le fonctionnement et l'organisation du cerveau, point de départ de cette affection.

B- Le fonctionnement cérébral

Le système nerveux est divisé en deux fonctionnalités complémentaires. D'une part, on retrouve une activité somatique basée sur un système de contrôle volontaire innervant les muscles squelettiques, et reliant les signaux sensoriels à la conscience. D'autre part, une activité autonome permet une régulation inconsciente des muscles lisses viscéraux. L'ensemble de cette organisation possède des propriétés motrices et sensorielles, induisant des réponses de l'organisme. (FURR et REED, 2015)

Pour comprendre le mécanisme qui intervient dans les troubles convulsifs, il est important de connaître la structure, le fonctionnement et les propriétés du système nerveux, ainsi que ses particularités dans l'espèce équine.

1- Neuro-anatomie

a. Le système nerveux

Le système nerveux est réparti anatomiquement en deux composantes : le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Le système nerveux central correspond au cerveau, ou encéphale, situé dans le crâne, ainsi que la moelle épinière le long de la colonne vertébrale. Le système nerveux périphérique quant à lui correspond aux liaisons nerveuses reliant la moelle épinière à la périphérie du corps.

b. Anatomie de l'encéphale

Lors du développement embryonnaire, trois structures cérébrales se dessinent : le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. Or, dans le cas de syndromes convulsifs, c'est le prosencéphale qui est atteint.

Celui-ci se développe en deux parties, le télencéphale en partie rostrale et le diencephale en partie caudale. (**Figure 1**) Le télencéphale constituera le cerveau comprenant les hémisphères cérébraux avec le cortex cérébral, la substance blanche et les structures sous-corticales. Le diencephale constituera les ensembles de substances grises, de forme ovoïdes composé du thalamus, de l'hypothalamus, l'épithalamus et le sous-thalamus.

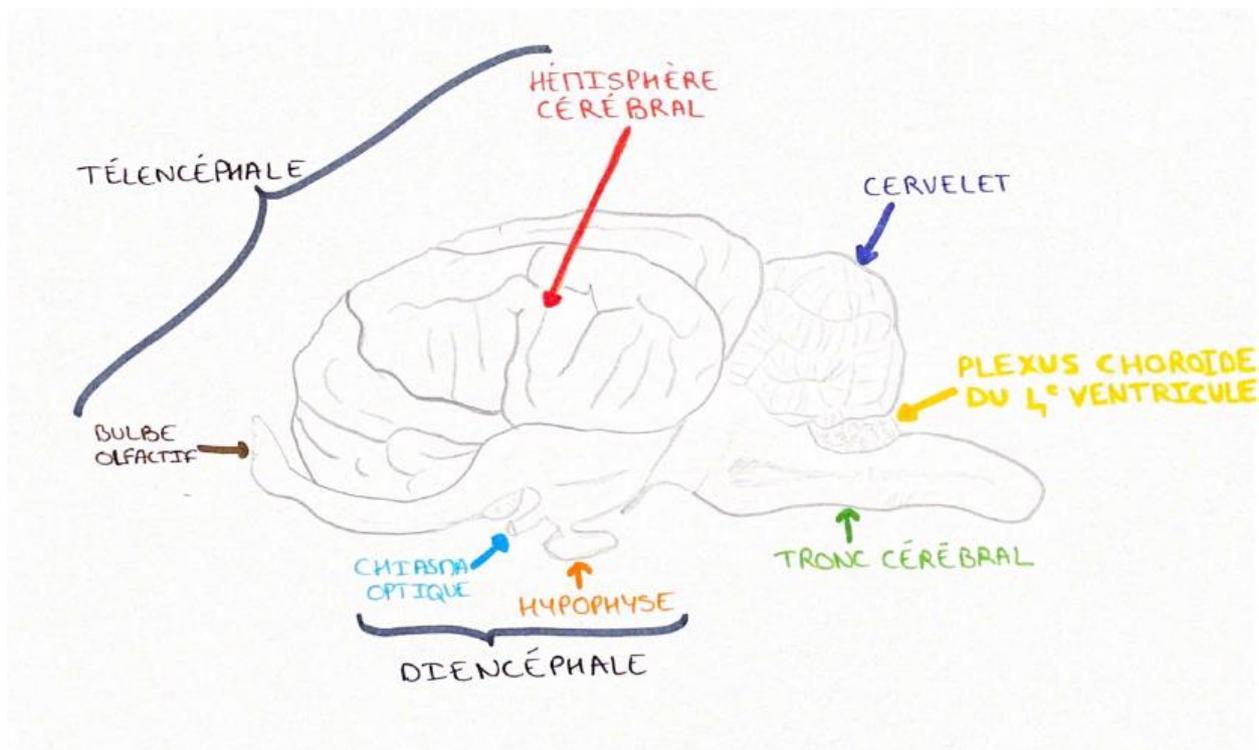


Figure 1 : Encéphale de cheval en vue latérale

Dans la majeure partie des cas, c'est le cortex cérébral qui intervient dans le processus d'initiation des crises.

c. Le cortex cérébral

Le cortex cérébral désigne la substance grise périphérique des hémisphères cérébraux. Il est composé de trois régions : l'archi-cortex, qui contient l'hippocampe dans le lobe temporal médial, est une structure corticale impliquée dans la physiopathologie de l'épilepsie du lobe temporal, le paléo-cortex et le néocortex qui représentent la majorité du cortex. Chacune de ces régions est structurée en couches de neurones, respectivement 3 couches pour l'archi-cortex et le paléo-cortex, et six couches pour le néocortex. Il couvre donc la majorité de la surface des hémisphères cérébraux.

Deux classes de neurones existent au sein de ces couches :

- Le neurone pyramidal correspond au neurone principal. Il projette ou envoie l'information aux neurones localisés à des régions distantes. Ces projections vont jusque dans le thalamus.
- L'interneurone, ou « basket cells », qui forme un circuit local influençant l'activité des neurones voisins.

La plupart des neurones principaux forment des synapses excitatrices avec le neurone post-synaptique, alors que les interneurones forment plutôt des synapses inhibitrices sur les cellules principales ou sur d'autres neurones inhibiteurs. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

d. Le neurone

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux. C'est une cellule nerveuse excitable qui permet de générer une information et de la transmettre. En effet, le neurone est une cellule hautement spécialisée qui possède la capacité naturelle à créer un signal électrique qui sera transmis par influx nerveux. Les deux propriétés physiologiques du neurone, l'excitabilité et la conductivité, permettent ainsi la genèse et la propagation de signaux au sein du système nerveux. L'ensemble des neurones et des cellules gliales forme alors un assemblage générant des comportements cérébraux spécifiques, allant de simples réflexes, à des comportements cognitifs complexes.

* Anatomie du neurone (Figure 2) :

Un neurone est constitué de plusieurs parties :

- Le corps cellulaire contient les micro-organites et le noyau de la cellule.
- Les dendrites sont des extensions sous forme de branches partant du corps cellulaire, avec des projections et des radiations vers l'extérieur. Ils créent une grande surface de contact pour les connexions avec d'autres neurones.
- L'axone est en prolongement du corps cellulaire, et démarre au niveau du cône axonique ou cône d'émergence. Il transforme le potentiel de membrane en potentiel d'action, puis sa propagation le long de l'axone sous forme d'impulsion orthodromique et antérograde, s'éloignant donc du corps cellulaire. L'axone est recouvert de segments de myéline, permettant une conduction saltatoire. Ce processus permet la transmission du potentiel d'action, d'un espace non myélinisé à un autre, appelé nœud de Ranvier. En effet, la myéline sur l'axone ne permet pas le passage du potentiel d'action et agit comme isolant électrique. C'est pourquoi le potentiel passe de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier.

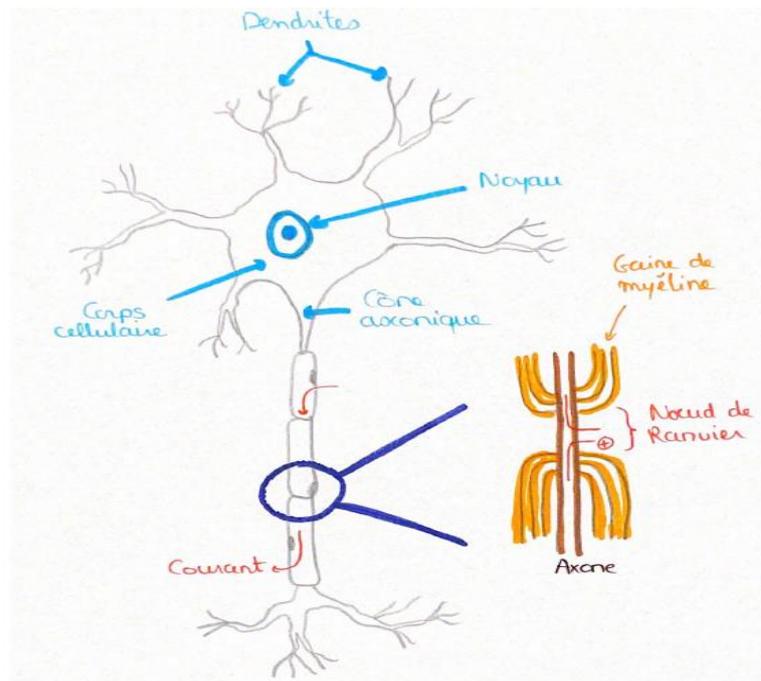


Figure 2 : Anatomie du neurone

Enfin, il existe diverses morphologies de neurones, possédant des formes de dendrites différentes : multipolaire, unipolaire, pyramidale, en chandelier, en étoile, en corbeille, granulaire. Chacune de ces formes est liée à des fonctions spécialisées liées à l'aire du cerveau occupée. Certaines formes autorisent la projection de leur axone sur de grandes distances pour affecter des zones du cerveau ou de la moelle épinière. (SANDERS, 2015)

2- Fonctionnement neuronal

La compréhension de la physiologie du neurone, et celle du fonctionnement du déclenchement du neurone n'est pas seulement important pour comprendre le mécanisme pathophysiologie de la crise convulsive, mais cela permet également de comprendre l'intérêt et les cibles potentiels des molécules antiépileptiques.

a. Physiologie du neurone

Le neurone est une cellule évoluée et complexe, qui grâce à ses propriétés uniques, peut générer à elle seule toute une cascade de signalisation. Il va s'activer suite à un gradient électrique puissant et spécifique.

1- Le potentiel de membrane

Une des propriétés du neurone est la capacité de générer un potentiel de membrane. Ce potentiel correspond aux différences de potentiels électriques de part et d'autre de la membrane de la cellule. Il est influencé par la présence d'ions chargés électriquement et par la composition membranaire du neurone. On parle de potentiel de membrane au repos pour les cellules excitables, tel que le neurone, lorsque celles-ci sont au repos.

a) Potentiel électrique

Le potentiel électrique, ou voltage, est la force exercée sur une particule chargée, ici un ion. C'est la différence entre la cathode (+) et l'anode (-). Plus la différence est importante, plus la force appliquée sur l'ion est grande, ce qui le fait se déplacer vers la charge opposée à cet ion. Donc, les charges opposées s'attirent l'une à l'autre tandis que les charges de même nature se repoussent. Le déplacement de ces ions est nommé courant ionique.

Si l'on empêche le déplacement d'un ion vers la charge opposée, on augmente la résistance. A l'inverse, s'il se déplace librement vers la charge opposée, on augmente la conductance. Or selon la loi d'Ohm, plus la conductance est bonne (donc moins il y a de résistance), plus le courant est important.

Ainsi pour chaque ion présent dans l'environnement extracellulaire et intracellulaire, des courants d'ions vont générer des valeurs de potentiels électriques. Les ions impliqués ici sont les ions sodium (Na^+), potassium (K^+), calcium (Ca^{2+}), chlorure (Cl^-). Les protéines jouent aussi un rôle en étant chargées négativement.

b) Composition membranaire

De par sa composition, la membrane va moduler les courants ioniques. En effet, on retrouve dans celle-ci de multiples éléments tels que des canaux et des pompes ioniques. Ces structures autorisent le passage de certains ions du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire et réciproquement. Certains ions vont diffuser à travers la membrane suivant un gradient de concentration et d'autres vont être transportés et concentrés d'un côté de la membrane.

i. Canaux ioniques voltages dépendants

Les canaux ioniques voltages-dépendants sont des protéines transmembranaires qui autorisent des ions spécifiques à circuler à travers la membrane. Ces protéines forment des pores qui s'ouvrent et se ferment en fonction du potentiel électrique. C'est pourquoi on les nomme voltage-dépendant.

Ils permettent donc de réduire la résistance et d'augmenter les courants ioniques. Quand les canaux ioniques s'ouvrent, les ions se déplacent vers le milieu où ils sont le moins concentrés. Par exemple, lorsque le canal sodique s'ouvrira, le sodium (Na^+) concentré à l'extérieur de la cellule se déplacera vers l'intérieur de la cellule. C'est ainsi, que l'ouverture ou la fermeture des canaux sodiques va influencer le potentiel de la membrane cellulaire et le modifier. (ENGEL, 2013)

ii. Canaux ioniques ligand-dépendants

On retrouve aussi des canaux ioniques ligand-dépendants. Ces canaux vont devenir permissifs à certains ions suite à la liaison de divers ligands à la surface de la protéine membranaire extracellulaire. C'est le cas notamment avec les neurotransmetteurs.

iii. Pompes ioniques

Enfin, on retrouve principalement deux pompes ioniques à la surface de la membrane du neurone. Une pompe calcium et une pompe sodium/potassium, plus connue sous le nom de pompe Na/K ATPase. Cette pompe permet l'échange trois ions sodium intracellulaires contre deux ions potassium extracellulaires grâce à une enzyme qui hydrolyse une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) et libère de l'énergie. Cela induit une augmentation de la concentration du sodium dans le milieu extracellulaire, et de la concentration du potassium dans le milieu intracellulaire. Il y a déplacement de ces ions contre leur gradient de concentration respectif.

c) Flux membranaires

La cellule est donc modulatrice des flux membranaires. Le flux équilibré des ions à travers la membrane de la cellule nerveuse va être responsable du potentiel de membrane basal, c'est-à-dire de la différence de voltage entre l'intérieur de la cellule et l'extérieur. Ainsi, au repos, l'intérieur de la cellule est électriquement négatif ou hyperpolarisé, et le milieu extracellulaire est quant à lui positif.

Les ions potassium se déplacent aisément du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire grâce aux protéines intracellulaires chargées négativement qui les attirent. Cette attraction crée un gradient de concentration ionique. Les protéines ne pouvant traverser la membrane, elles et les ions potassium se retrouvent concentrés dans le milieu intracellulaire. Du côté extracellulaire, les ions sodium, chlorure et calcium sont concentrés. Des canaux sodiques et chloriques sont présents et perméables, ce qui leur confère la capacité à traverser la membrane. En revanche, les ions calciques ne possèdent pas de canaux. Cette résistance crée donc un gradient ionique. Ce gradient va agir sur l'ion chlorure, de charge opposé, pour le faire sortir de la cellule. C'est ainsi que les ions chlorure et calcium se concentrent dans le milieu extracellulaire. Enfin, les ions sodium vont être attirés par les protéines à l'intérieur de la cellule.

Chaque gradient de concentration forme un gradient électrique, et la somme de ces gradients crée le potentiel de membrane. Au repos, il est de -65mV. Le potentiel de membrane est maintenu grâce au processus actif des pompes localisées dans la membrane et au processus passif de perméabilité membranaire ionique.

Lorsqu'il y a un changement dans le potentiel de membrane et que ce potentiel atteint un seuil, il y a alors activation du neurone. Celui-ci s'active selon la loi du tout ou rien, tel un bouton on-off. Soit le neurone est au repos, soit il est excité. (ENGEL, 2013)

d) Système tampon

Des systèmes tampons sont aussi présents pour prévenir de grosses variations dans les concentrations ioniques. On retrouve notamment des protéines et des organites intracellulaires pouvant séquestrer le calcium. Il existe aussi un système tampon spécial pour le potassium réalisé par les cellules gliales par les astrocytes.

2- Le potentiel d'action

Un potentiel d'action est un signal électrique auto-généré. Il est produit au cône d'émergence du neurone, grâce à la présence d'une grande quantité de canaux sodiques voltages-dépendants. Quand la membrane se dépolarise, le signal électrique, sous forme d'ions sodium, se propage le long de l'axone jusqu'à la synapse.

a) Ictogénèse

Le point de départ de l'excitation du neurone est un stimulus, pouvant provenir d'une multitude d'éléments. Il va stimuler l'ouverture des canaux sodiques. Le sodium alors chargé positivement entre dans la cellule (flux = pNa). Au fur et à mesure, la concentration de sodium augmente et modifie la charge intracellulaire. Le potentiel de membrane devient alors de plus en plus positif et la membrane se dépolarise (= ii : phase de dépolarisation) jusqu'à atteindre le seuil de dépolarisation d'environ -55mV. Cela génère alors le potentiel d'action.

Ensuite, le canal potassique voltage-dépendant, plus lent à s'activer, va s'ouvrir au même moment que la fermeture du canal sodique (= iii : phase de repolarisation), entraînant un retour du potassium dans la cellule (flux = pK). Le potentiel de membrane redevient négatif, on a une hyperpolarisation de celle-ci, jusqu'au retour au potentiel de membrane basal (= i) (**Figure 3**). Un potentiel d'action typique dure environ 2 millisecondes (ms). Mais il existe différents modèles de déclenchement neuronal du fait de la multitude de types et de combinaisons de canaux ioniques présents sur la membrane des cellules. (ENGEL, 2013)

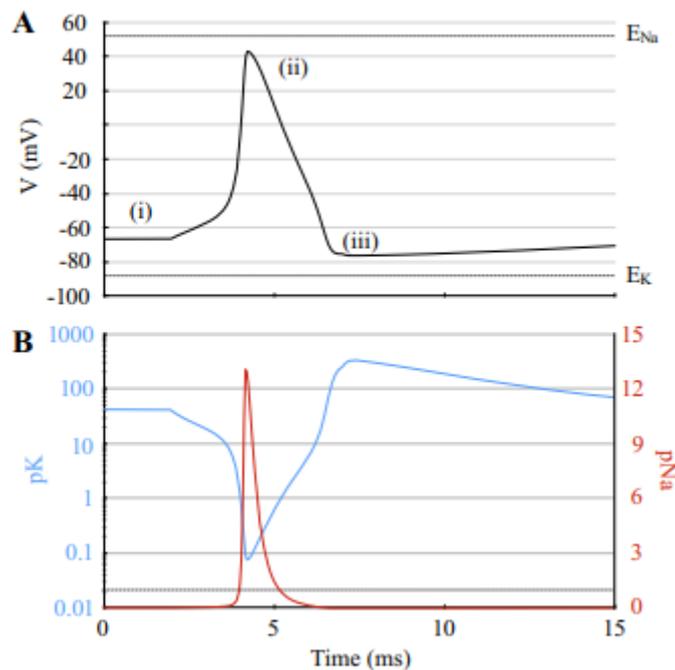


Figure 3 : Potentiel d'action membranaire (POWELL et BROWN, 2021)

Le seuil de dépolarisation est déterminé par l'environnement des neurones, lui-même génétiquement déterminé (gènes qui codent les canaux etc.) Les crises apparaissent donc quand l'environnement est perturbé, ou que le seuil est abaissé.

b) Période réfractaire

La période réfractaire correspond à la période pendant laquelle aucun autre potentiel d'action ne peut être généré. Pendant cette phase, les canaux sodiques sont inactifs et les canaux potassium sont en train de se fermer. La cellule équilibre le potentiel de membrane. Suite à cette période, un nouveau potentiel d'action peut être généré.

c) Propagation

Une fois que le potentiel d'action est induit, il se propage le long de l'axone et rejoint l'axone terminal. Il est ensuite transféré au neurone voisin. Ce système permet de transmettre une information à travers le système nerveux par un processus de mouvement de vague.

Dans un contexte de crise convulsive, bloquer l'initiation du potentiel d'action peut empêcher l'activation du neurone. Ce point peut être une cible thérapeutique, le but étant d'induire un déclenchement plus difficile ou de l'atténuer.

La faculté d'un neurone à générer un signal va aussi dépendre de sa capacité à établir des connexions. Ces connexions sont indispensables pour diffuser des signaux et répandre l'information.

b. Connexions neuronales

Le cerveau possède une infinité de neurones, reliés entre eux et à d'autres cellules, créant des microcircuits complexes. Ces microcircuits sont organisés en groupe de neurones qui travaillent ensemble, et non de manière isolée, pour exercer une fonction commune ou induire une voie d'activation de réaction. On estime qu'un neurone établit jusqu'à 10 000 connexions avec d'autres neurones et cellules. C'est pourquoi on peut considérer que ces connexions, très denses, sont d'une grande importance dans la fonction cérébrale.

Les connexions neuronales, appelées synapses, sont définies comme des zones de contact fonctionnelles entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule. Elles permettent la conversion d'un potentiel d'action d'un neurone émetteur en un signal pour la cellule réceptrice. Ce signal peut être excitateur ou inhibiteur.

On retrouve deux types de synapses. Les synapses chimiques qui utilisent des messagers chimiques appelés neurotransmetteurs, et des synapses électriques qui utilisent une jonction communicante, ou gap-junction, pour transmettre le signal électriquement. Leurs variations en nombre et en morphologie à la surface des cellules leur confèrent une infinité de combinaisons possibles pour communiquer.

1- Transmission synaptique chimique

Les synapses chimiques sont considérées comme majoritaires au sein du système nerveux. On peut les visualiser au microscope électronique en observant une fente synaptique d'environ 10 à 40 nanomètres d'épaisseur. Ce type de synapse est composé de trois éléments permettant la transmission du signal (**Figure 4**) :

- L'axone terminal d'un neurone émetteur, appelé élément pré-synaptique. Cette zone est riche en neurotransmetteurs, contenus dans des vésicules. Ces neurotransmetteurs sont synthétisés par le neurone au niveau du corps cellulaire, sont enveloppés dans des vésicules et migrent par transport antérograde rapide le long du cytosquelette de l'axone.
- Une fente synaptique, milieu extracellulaire entre les deux cellules, dans laquelle le neurotransmetteur est libéré et se diffuse.
- Un neurone récepteur, appelé élément post-synaptique. Cette zone se situe soit au niveau la membrane de la dendrite adjacente, soit au niveau du corps cellulaire.

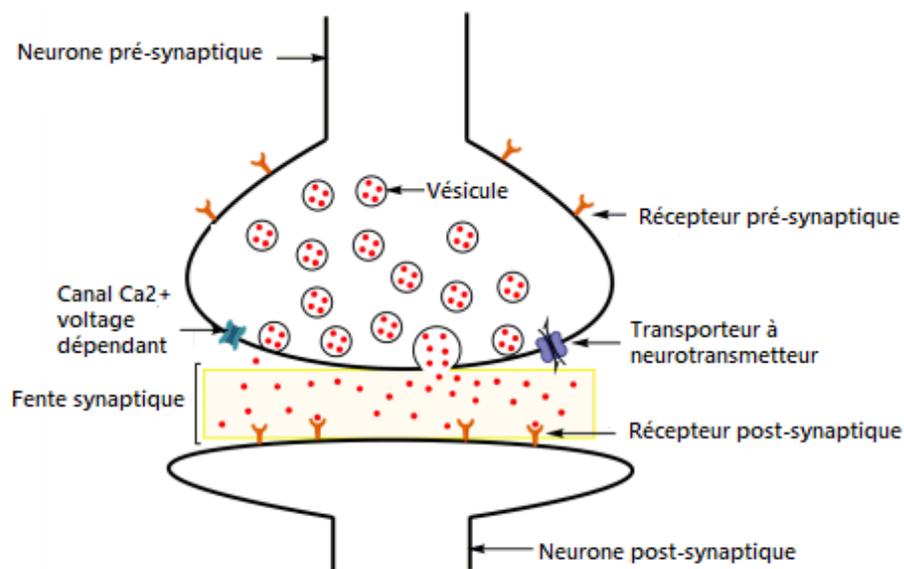


Figure 4 : Exemple de synapse chimique (d'après SHIN et al., 2019)

* Emission du signal :

Le neurone émetteur génère un potentiel d'action qui rejoint l'axone terminal de celui-ci. Ce potentiel permet l'ouverture de canaux calciques voltages dépendants provoquant un influx de calcium dans la partie terminale de l'axone pré-synaptique. Le calcium se lie alors à des protéines intracellulaires induisant la phosphorylation et l'activation de protéines kinases. Se met alors en place une transduction du signal, permettant de multiples interactions de protéines activant le mouvement des vésicules contenant les neurotransmetteurs jusqu'à la membrane cellulaire du neurone pré-synaptique. Les vésicules s'accrochent à la membrane, fusionnent et libèrent leur contenu dans la fente synaptique. Ce phénomène est appelé exocytose. Le neurotransmetteur alors relargué va diffuser au sein de la fente pour aller se fixer sur les récepteurs situés sur la membrane du neurone post-synaptique. (PURVES *et al.*, 2004)

* Réception du signal :

Lors de la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur membranaire du neurone post-synaptique, il y a activation de celui-ci. Il existe deux familles de récepteurs post-synaptiques (**Figure 5**) :

- Les récepteurs ionotropes qui sont directement liés aux canaux ioniques. Ce sont des protéines-canal qui s'ouvrent pour générer un courant ionique. Ils contiennent deux domaines fonctionnels : un site extracellulaire qui lie le neurotransmetteur et un domaine transmembranaire qui forme un canal ionique. Ils sont aussi appelés canaux ioniques ligands-dépendants.
- Les récepteurs métabotropes sont appelés ainsi car l'activation des canaux ioniques se fait par l'intermédiaire de molécules et donc d'étapes métaboliques. Ces récepteurs sont en effet couplés aux protéines G et utilisent une transduction de signal régulant des seconds messagers dans le cytoplasme. Ils possèdent un domaine extracellulaire qui contient un site de liaison au neurotransmetteur et un domaine intracellulaire qui lie une protéine G qui se dissocie par la suite du récepteur et interagit avec un canal ionique ou provoque une cascade de réaction.

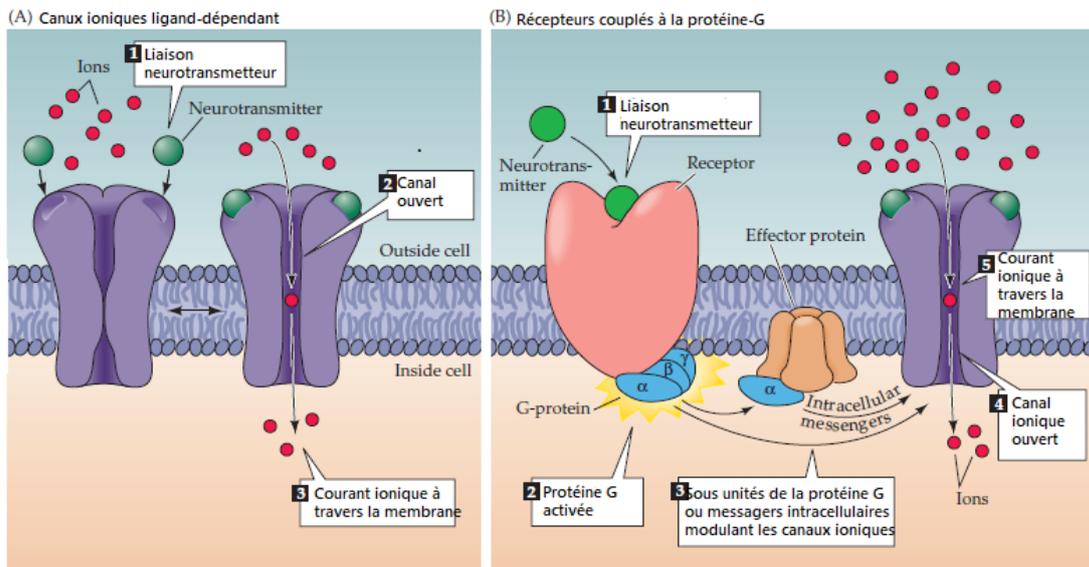


Figure 5 : Récepteurs post-synaptiques (d'après PURVES et al., 2004)

Une fois activés, ces récepteurs induisent alors un potentiel post-synaptique, appelé aussi potentiel générateur. Ce potentiel peut être :

- Un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) : il diminue la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane plasmique et dépolarise alors localement la membrane. Si cette dépolarisation dépasse le seuil de dépolarisation, alors il y a émission d'un potentiel d'action dans le neurone post-synaptique.
- Un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) : à l'inverse, il augmente la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane et l'hyperpolarise, empêchant donc le déclenchement du potentiel d'action au sein du neurone post-synaptique.

Cependant, la vitesse de génération du potentiel est différente selon la famille de récepteur. Les récepteurs ionotropes induisent généralement des effets post-synaptiques rapides, de l'ordre de quelques millisecondes, tandis que les récepteurs métabotropes produisent des réponses plus lentes, de l'ordre d'une centaine de millisecondes à quelques minutes, voire plus. Ceci s'explique par le fait que les récepteurs métabotropes font intervenir des intermédiaires pour leurs activations. Il est important de rappeler qu'un même neurotransmetteur peut activer à la fois des récepteurs ionotropes et métabotropes durant la même transmission synaptique. (ENGEL, 2013)

*** Arrêt de la simulation nerveuse :**

Après la liaison du neurotransmetteur à son récepteur cible, ceux-ci sont relâchés dans la fente synaptique. Pour éviter une stimulation continue ou prolongée du neurone post-synaptique, deux systèmes sont mis en place pour l'élimination des neurotransmetteurs au sein de la fente synaptique. Soit il y a dégradation de ceux-ci au sein de la fente synaptique grâce à un processus enzymatique qui va les métaboliser. Soit ils sont recyclés grâce à des récepteurs de recapture sur la membrane pré-synaptique. Dans ce cas il se produit une endocytose des neurotransmetteurs. Ils peuvent aussi être recapturés par les cellules gliales voisines. Le cycle des vésicules de libération et de recapture est très important pour la médiation des neurotransmetteurs. (SÜDHOF, 2004)

Le schéma suivant (**Figure 6**) reprend les différentes étapes de la transmission synaptique :

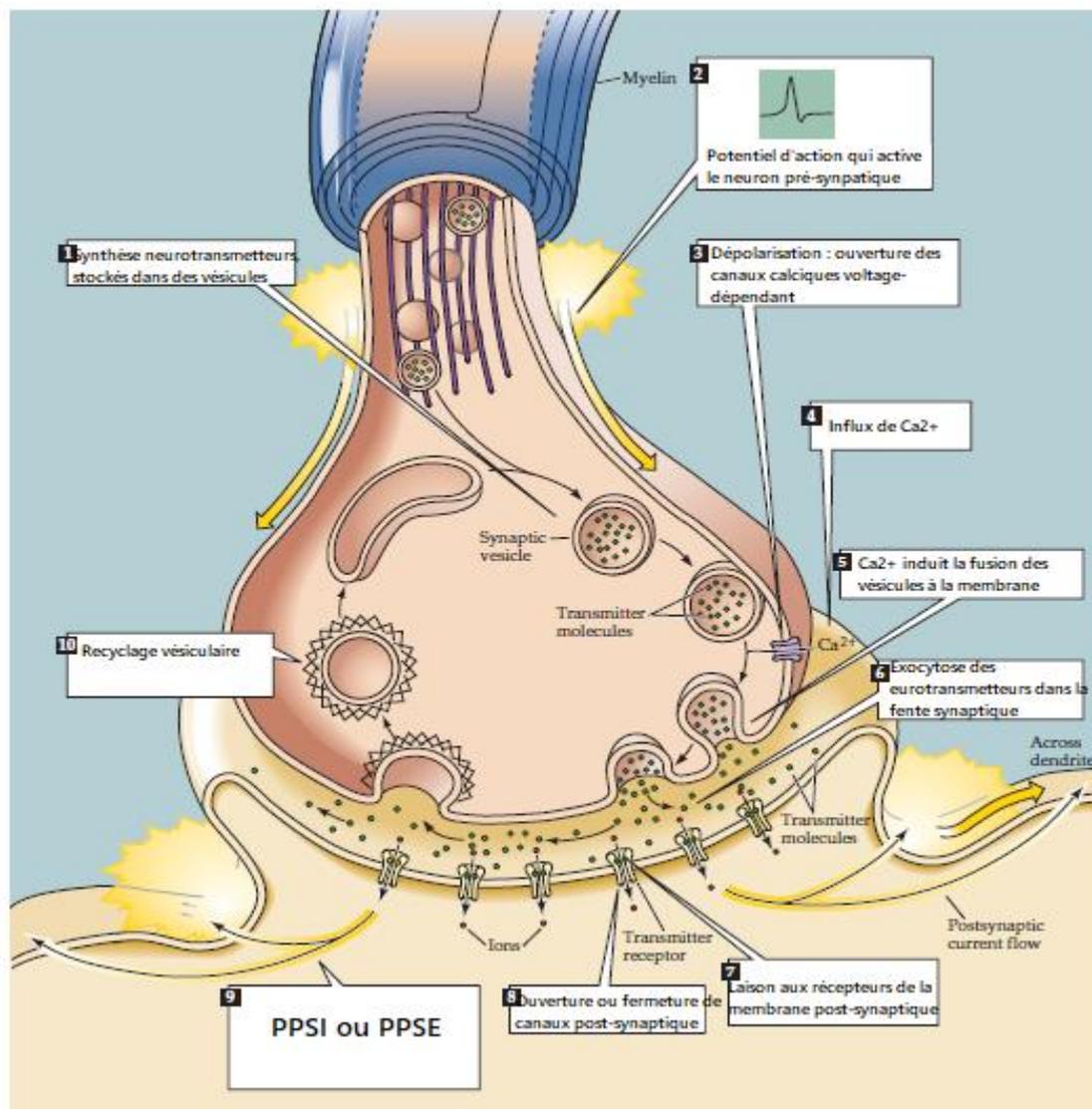


Figure 6 : Étape de la transmission synaptique chimique (d'après PURVES et al., 2004)

En connaissant ce mécanisme de transmission, on comprend alors aisément qu'une seule petite anomalie de protéine impliquée dans ce processus (**Tableau I**) peut engendrer un défaut de signal. Cela peut causer par exemple une mauvaise communication du transport des vésicules, ou encore un échec de relargage des neurotransmetteurs, et ainsi réduire la recapture. Or, des anomalies de recapture synaptique peuvent induire une augmentation d'excitabilité. En effet, il y aura alors un excès de neurotransmetteurs dans l'environnement des neurones (par exemple le glutamate), pouvant prédisposer le neurone à s'activer encore et encore, menant à une crise convulsive. (SANDRES, 2015)

Tableau I : Exemple de protéines impliquées dans le relargage des neurotransmetteurs (d'après PURVES et al., 2004)

Protéines de liaison au Ca ²⁺	Protéines associées à SNARE	Protéines impliquées dans l'endocytose	Protéines formant les canaux, transporteurs ou récepteurs	Protéines de liaison GPT	Autres protéines importantes
DOC2 RIM Rabphilin Synaptotagmine Ca ²⁺ /CaM dépendante de la protéine kinase II	SNAP Synaptobrevine Syntaxine SNAP-25 Syntaphiline Complexine Tomosyne nSee1 NSF Snapine SNAP	Syndapine Dynamine Amphiphysine Synaptojanine Clathrine AP-2 Hsc70 Auxiline AP180	Synaptophysine SV2 Neurexine I CLI Canal Ca ²⁺	Rab 3	Protéine à chaîne de cystéine Synapsine

On en conclue donc qu'une altération dans la synthèse, mais aussi dans la dégradation des neurotransmetteurs influence l'épileptogénèse.

*** Implication des neurotransmetteurs :**

Plus d'une centaine de molécules sont reconnues comme étant des neurotransmetteurs. Ils sont divisés en deux catégories selon leur taille. Les acides aminés individuels, qui sont petits, se regroupent dans la classe des petites molécules de neurotransmetteurs. La deuxième classe correspond aux molécules plus grandes : les neuropeptides, composés de 3 à 36 acides aminés (**Tableau II**).

Tableau II : Principaux neurotransmetteurs (d'après PURVES et al., 2004)

NEUROTRANSMETTEURS DE PETITES TAILLES MOLÉCULAIRES	
<ul style="list-style-type: none"> • Acétylcholine 	AMINES BIOGÈNES → CATHECHOLAMINES <ul style="list-style-type: none"> • Dopamine • Noradrénaline • Adrénaline → INDOLEAMINE <ul style="list-style-type: none"> • Sérotonine → IMIDAZOLEAMINE <ul style="list-style-type: none"> • Histamine
ACIDES AMINÉS <ul style="list-style-type: none"> • Glutamate • Aspartate • GABA • Glycine 	
PURINES	
NEUROTRANSMETTEURS PEPTIDIQUES (>100 peptides, en moyenne 3 à 30 acides aminés)	
<u>Exemple</u> : Méthionine enképhaline (Tyr-Gly-Phe-Met)	

Dans le cerveau, on retrouve ainsi ces divers neurotransmetteurs, tels que le glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acétylcholine, la sérotonine, l'adrénaline, la dopamine ou encore l'histamine.

Le glutamate est considéré comme le principal neurotransmetteur exciteur, tandis que le GABA et la glycine sont les principaux neurotransmetteurs inhibiteurs. Nous allons donc étudier leurs activités.

a) Récepteurs au glutamate

Le glutamate est le neurotransmetteur le plus important dans la fonction cérébrale. C'est pourquoi sa régulation au sein des synapses est primordiale.

Il est synthétisé à partir de précurseurs dans les mitochondries des neurones suivant deux voies. Soit à partir de la transamination de l'alpha-cétoglutarate, soit par une désamination oxydative de la glutamine, produite par les cellules gliales. Presque tous les neurones excitateurs du système nerveux central sont glutamatergiques, et presque la moitié des synapses cérébrales libèrent cette molécule. La présence de récepteurs ionotropes et métabotropes ont été mis en évidence sur la cellule post-synaptique. (MELDRUM, 1995)

Récepteurs ionotropes

Il existe trois types de récepteurs au glutamate ionotropes, médiés par des substrats agonistes qui les activent:

1. Récepteur NMDA : N-méthyl-D-aspartate, co-activé par le glutamate et la glycine
2. Récepteur AMPA : Acide alpha-amino-2,3-dihydro-5-méthyl-3-oxo-4-isoxazolepropanoïque
3. Récepteur kaïnate : acide kainique

Ces récepteurs sont associés à des canaux cations potassium et sodium et sont non sélectifs. Ils autorisent l'entrée de cations sodium et potassium, et dans certains cas, de faibles quantités de calcium. On retrouve souvent plusieurs types sur la même membrane post-synaptique, notamment le type NMDA et AMPA qui sont souvent co-localisés, tandis que la distribution des récepteurs kaïnate est faible.

Parmi eux, les récepteurs NMDA en particulier, ont des propriétés très intéressantes. En effet, les canaux ioniques de cette sous-classe autorisent l'entrée de calcium en même temps qu'un cation monovalent comme le sodium ou le potassium. Cela signifie que le PPSE produit par le récepteur NMDA peut augmenter la concentration en calcium du neurone post-synaptique. Ce changement de concentration en calcium peut agir comme second messenger pour activer des cascades de signalisation intracellulaires. Les récepteurs AMPA ont aussi la capacité de faire entrer du calcium dans certains cas, mais cela reste moins significatif que pour les récepteurs NMDA.

Une autre propriété des récepteurs NMDA est que plusieurs molécules sont susceptibles de moduler l'activité. C'est notamment le cas avec les ions magnésium (Mg^{2+}) extracellulaires qui se lient au récepteur. De ce fait, lorsque la membrane est hyper-polarisée, cet ion s'insère et bloque le pore du canal ionique du récepteur. Lors de la dépolarisation membranaire induite par l'activation des récepteurs AMPA, l'ion magnésium est expulsé du pore, autorisant des courants de cations voltages dépendants. Cela permet le passage de cations, surtout le calcium, seulement pendant la dépolarisation de la cellule post-synaptique. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

Ces propriétés spécifiques conduisent à une différence de réponse entre les trois types de récepteurs, car le PPSE produit par le type NMDA s'accompagne d'une entrée de calcium, contrairement à ceux produits par les types AMPA et kainate. Il est donc plus lent et dure plus longtemps. On sait aussi que le calcium, couplé à la calmoduline, entraîne la stimulation de la protéine kinase CAM-kinase 2 impliquée dans le phénomène de potentialisation à long terme, impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Une autre conséquence liée à l'entrée de calcium par les récepteurs NMDA est l'excitotoxicité. En effet, sous certaines conditions, lorsque l'on a des concentrations extracellulaires élevées en glutamate consécutive à une libération excessive ou prolongée, cela induit une hyperstimulation des neurones via les récepteurs AMPA et/ou NMDA. L'activation des récepteurs NMDA entraîne une entrée massive d'ions calcium dans les neurones post-synaptiques et une mort des cellules neurales. L'excitotoxicité est un processus pathologique et peut conduire à des lésions cérébrales. C'est le cas notamment dans les situations de status épilepticus.

Enfin, dans différentes études expérimentales, il est démontré que l'utilisation d'agonistes de ces récepteurs provoquent des crises convulsives, tandis que des antagonistes vont atténuer ou supprimer ces crises.

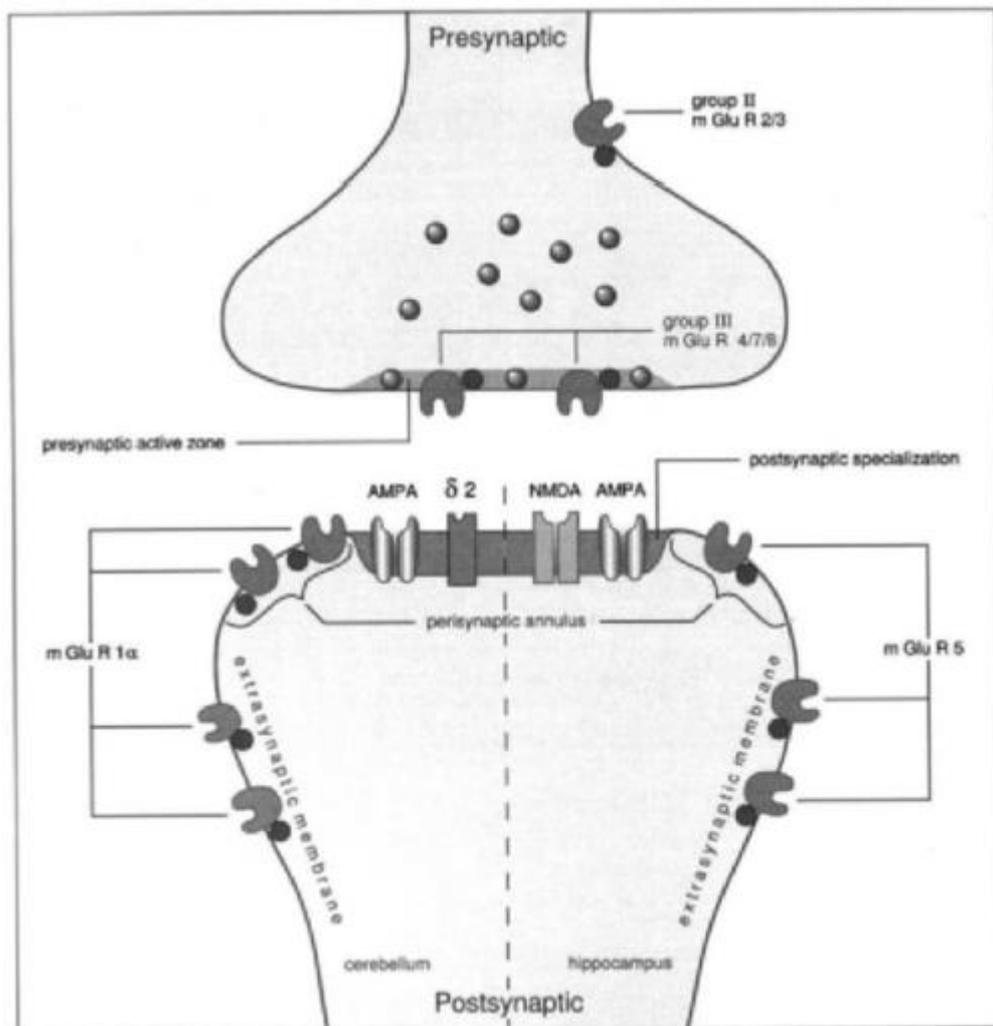
Récepteurs métabotropes

Le glutamate possède aussi des récepteurs métabotropes modulant des canaux calciques et sodiques indirectement, et associés à une activité synaptique plus lente, contrairement aux récepteurs ionotropes cités plus haut.

On en retrouve 8 types nommés respectivement mglu1 à mglu8. Ils diffèrent entre eux par le couplage et la voie de transduction du signal intracellulaire utilisée et possèdent des sensibilités différentes aux agents pharmacologiques.

Les récepteurs mglu1 et mglu5 sont post-synaptiques et participent au phénomène de potentialisation à long terme. Mglu6 est aussi post-synaptique et produit une dépolarisation lente. Les autres types (2,3,4,7,8) se trouvent sur la membrane pré-synaptique et induisent une diminution de la libération de glutamate (**Figure 7**). Selon leur localisation, ils peuvent donc augmenter ou diminuer l'excitabilité des cellules post-synaptiques : les récepteurs pré-synaptiques sont inhibiteurs, tandis que les post-synaptiques sont excitateurs. (ENGEL, 2013)

La régulation et le mouvement de ces récepteurs à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane cellulaire est un mécanisme fondamental modulant la fonction synaptique excitatrice, en régulant l'abondance des récepteurs, leur désensibilisation et les profils de signalisation. (SUH *et al.*, 2018)



*Figure 7 : Principaux récepteurs au glutamate et localisation (TAKUMI *et al.*, 1998)*

b) Récepteurs à l'acide gamma-aminobutyrique

L'acide gamma-aminobutyrique, ou GABA, a été identifiée dans le tissu cérébral dans les années 1950 et est reconnu comme le neurotransmetteur inhibiteur majeur du cerveau. On estime qu'un tiers des synapses l'utilisent comme neurotransmetteur pour inhiber le déclenchement du potentiel d'action, notamment chez les mammifères. Ainsi, on considère qu'une baisse de GABA dans le cerveau induit une diminution de l'activité des synapses inhibitrices, ce qui prédispose à des crises convulsives. On étudiera plus tard que, par conséquent, ces récepteurs sont une cible importante de la thérapeutique des crises convulsives.

Le précurseur prédominant pour la synthèse de GABA est le glucose, qui est métabolisé en glutamate. Le glutamate, tout comme le pyruvate, peuvent ainsi être utilisés aussi comme précurseurs. L'enzyme acide glutamique décarboxylase (AGD), trouvée presque exclusivement dans les neurones GABAergiques, catalyse la conversion de l'acide glutamique en GABA.

Une fois libéré dans la fente synaptique, le GABA est susceptible de se fixer sur trois types de récepteurs post-synaptiques qui lui sont spécifiques: GABA-A, GABA-B, et GABA-C. Les récepteurs GABA-A et GABA-C sont des récepteurs ionotropes, tandis que le récepteur GABA-B est métabotrope.

Récepteurs ionotropes

Les récepteurs ionotropes comprennent le type GABA-A, et dans une moindre mesure le type GABA-C. La plupart du temps, ils sont inhibiteurs car associés à des canaux perméables au chlore. Une fois le récepteur activé, le canal chlorure s'ouvre, permettant à l'ion chlorure chargé négativement d'entrer dans la cellule. Cet influx d'ions chlorures hyperpolarise la membrane cellulaire et inhibe le potentiel d'action de la cellule post-synaptique. Cela joue donc un rôle majeur dans l'inhibition du déclenchement neuronal.

Récepteurs métabotropes

Les récepteurs GABA-B sont eux, métabotropes et sont inhibiteurs, tout comme les GABA-A. Ils provoquent une inhibition lente. Cependant, plutôt que d'activer des canaux sélectifs au chlore, l'inhibition est due à l'activation de canaux potassiques. Il existe aussi un second mécanisme pour cette l'inhibition, qui consiste à bloquer les canaux calciques, qui ont alors tendance à hyper-polariser les cellules post-synaptiques.

Des récepteurs GABA-B pré-synaptiques réduisent les courants calciques en faisant intervenir la protéine de liaison guanosine triphosphate (GTP), un second messenger, conduisant à la réduction du relargage du neurotransmetteur.

En fonction de la localisation du récepteur GABA-B, cela permet donc la modulation des fonctions pré et post synaptique. (TREIMAN, 2001)

c) Récepteurs de la glycine

La distribution des récepteurs de la glycine dans le système nerveux central est plus localisée que celle des récepteurs GABA. On les retrouve surtout au sein de la moelle épinière où environ la moitié des synapses inhibitrices utilisent la glycine. La plupart des autres synapses inhibitrices utilisent le GABA.

Les récepteurs de la glycine sont ionotropes et ont une structure et un fonctionnement semblables aux récepteurs GABA-A puisqu'ils sont canaux chlorure ligands-dépendants. Ils sont d'ailleurs souvent co-localisés. Néanmoins, les récepteurs de la glycine peuvent être activés par plusieurs acides aminés simples tels que la glycine, la bêta-alanine ou encore la taurine.

En temps normal, une fois libérée par la cellule pré-synaptique dans la fente synaptique, la glycine est rapidement recapturée par les transporteurs de glycine situés sur la membrane plasmique et est dégradée. Si une mutation apparait sur un des gènes codant pour une des protéines impliquées dans son métabolisme, il en résulte une hyperglycinémie. C'est le cas par exemple de la maladie héréditaire autosomique récessive de l'encéphalopathie glycinique, une maladie néonatale importante caractérisée par une léthargie, des crises convulsives et un retard mental.

En plus de ces neurotransmetteurs, il existe de nombreuses autres molécules telles que certaines hormones et autres neuropeptides qui jouent un rôle mineur dans la communication cérébrale et le comportement. On comprend aisément qu'un déséquilibre entre les neurotransmetteurs, une anomalie de protéine ou un dysfonctionnement dans la transmission synaptique peuvent entraîner une crise convulsive.

En plus de synapses chimiques lentes, il existe des synapses électriques.

2- Transmission synaptique électrique

La transmission synaptique électrique fait intervenir des jonctions communicantes, ou gap-junctions. On les observe au microscope électronique en évaluant la taille de la fente synaptique, qui est de l'ordre de 2 à 4 nanomètres. En effet, cette taille est faible en raison du contact direct entre deux membranes plasmiques de cellules voisines, reliées par les jonctions communicantes. Ces jonctions sont des filtres bidirectionnels qui transmettent rapidement et passivement diverses molécules et ions de taille allant jusqu'à 1 kiloDalton, par des pores reliés aux cytoplasmes des deux cellules connectées. La dépolarisation membranaire associée se transmet aussi. C'est une vraie connexion intercellulaire permise grâce des protéines transmembranaires formant les pores : les connexines.

Les caractéristiques principales de ces synapses électriques sont des communications directes et rapides entre cellules voisines, qu'elles aient les mêmes fonctions ou non (par exemple entre deux neurones ou entre un neurone et une cellule gliale), utilisant les flux passifs des ions et molécules à travers des pores et donc avec un délai de transmission pratiquement inexistant et sans période réfractaire. Cette propriété est utile pour la synchronisation d'un réseau neuronal car la communication est très précise, synchronisée et autorise une transmission de signal sous forme d'activité rythmique. Cette synchronisation neuronale va donc permettre l'envoi d'un signal issu d'une activité spontanée par un groupe de neurone. Aussi, les connexions avec les cellules gliales vont permettre d'envoyer des signaux à de plus grandes distances.

Ces propriétés sont intéressantes dans notre étude, car on sait que les cellules connectées ensemble par ses jonctions, lorsqu'elles se déclenchent de manière synchrone, peuvent modifier l'environnement cellulaire et induire temporairement une accumulation de potassium extracellulaire. Cela peut conduire à l'augmentation du pH local et de l'excitabilité. Donc l'alcalinisation du milieu peut activer les neurones. Cela explique pourquoi l'hyperventilation, ou l'alcalose systémique peuvent induire des crises, ainsi que n'importe quel changement dans le pH systémique, dans le pH intracellulaire ou dans le microenvironnement neuronal. Il existe une variété d'effets possibles sur l'épileptogénèse. (ENGEL, 2013)

Ce type de synapse possède un rôle important dans le système nerveux immature, et donc dans le développement. Cependant, elles deviennent rares chez l'adulte. L'entretien ou la propagation, à travers l'échec de dissociation de ces connexions dans le cerveau adulte, est une cause mise en évidence d'initiation d'une activité synchrone associée à l'épilepsie.

La **Figure 8** permet d'illustrer la différence entre une synapse chimique et une synapse électrique.

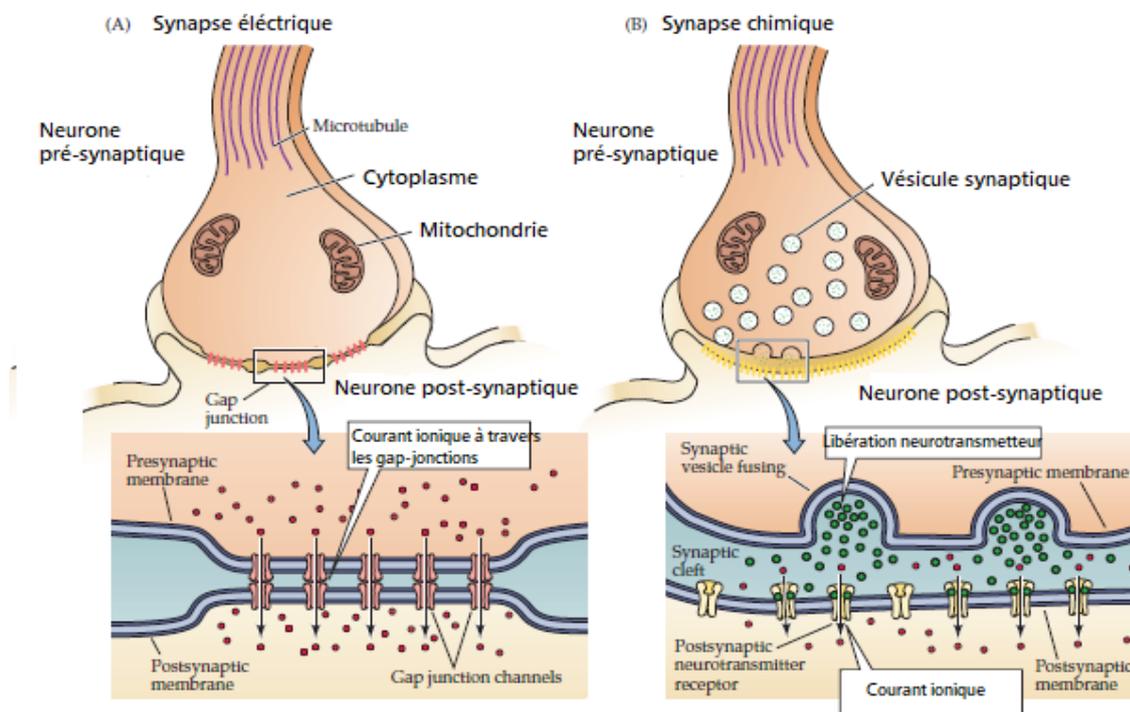


Figure 8 : Comparaison des deux catégories de synapses (d'après PURVES et al., 2004)

c. Synchronisation neuronale

Les crises convulsives correspondent à des décharges électriques paroxystiques transitoires et hypersynchronisées au sein du SNC, qui résultent d'un excès d'excitation ou d'un défaut d'inhibition dans une zone du cerveau. En effet, une décharge anormale et excessive unique ne provoque pas forcément une crise convulsive. (TREIMAN, 2001) La synchronisation de plusieurs neurones entre eux est nécessaire pour induire ce phénomène. La synchronisation est possible grâce aux nombreuses connexions établies entre les neurones, en particulier les interconnexions glutaminergiques. (SCHARFMAN, 2007)

Des chercheurs ont mis en évidence des événements électrographiques anormaux, enregistrés à la surface corticale durant les épisodes de crises, correspondant à des déplacements de dépolarisation paroxystique (PDS) au niveau des cellules pyramidales corticales. Cela implique que la dépolarisation d'un neurone se propage à d'autres neurones, permettant une succession de dépolarisation paroxystique à travers un réseau neuronal. L'organisation de ce réseau sera reprise en détail dans la partie suivante. (PLATT, 2014)

3- Influence du microenvironnement sur l'excitabilité

a. Influence des cellules gliales

Les cellules gliales représentent une part importante du système nerveux, tant en nombre, que par leurs rôles. Chez l'Homme, la distribution des cellules gliales est large. On estime qu'il existe un ratio de 10 cellules gliales pour un neurone. On constate aussi que dans la phylogénie, le ratio de cellules gliales par neurone augmente considérablement, ce qui laisse supposer que ces cellules ont un rôle dans l'élaboration des fonctions cognitives supérieures, telles que le processus d'apprentissage et de mémorisation. En plus de contribuer au bon fonctionnement des neurones au sein du système nerveux, les cellules gliales jouent un rôle important dans le développement du cerveau puisqu'elles contrôlent la migration des neurones et de leurs précurseurs pendant celui-ci. (KUROSIŃSKI et GÖTZ, 2002) Elles participent donc activement à l'environnement neuronal et assurent diverses fonctions telles que la protection et le soutien du système nerveux.

Dans le système nerveux central, les cellules gliales sont divisées en deux types : microglie et macroglie ;

- La microglie est représentative du système immunitaire, et est composée de cellules dérivées des macrophages sanguins, qui assurent la fonction phagocytaire et l'élimination des cellules mortes. (SANDERS, 2015) Elles modulent donc le système immunitaire à travers l'expression de molécules de surface cellulaire et de facteurs anti-inflammatoires.
- La macroglie est composée d'astrocytes et d'oligodendrocytes qui assurent différentes fonctions. Ce sont les types de cellules gliales majoritairement retrouvées dans le cerveau.

Les oligodendrocytes sont impliqués dans la formation de la gaine de myéline, qui s'enroulent autour des axones neuronaux, permettant des transmissions rapides de potentiel d'action. Un seul oligodendrocyte peut myéliniser 30 à 40 axones du système nerveux central. (SANDERS,2015)

D'autre part, on distingue les astrocytes, qui servent de cellules supportrices du cerveau et forment le tissu cérébral. Au niveau de leur membrane, la densité des canaux potassiques est supérieure à celle des canaux sodiques. Cela permet la régulation de l'homéostasie extracellulaire à travers l'expression de canaux potassium dit « rectifiants » qui absorbent le potassium vers la cellule. Des canaux hydriques sont aussi impliqués, notamment les aquaporines 4. La présence de ces canaux potassiques les prédisposerait à être capable de générer un potentiel d'action. Or, les astrocytes n'en sont pas capables mais sont tout de même aptent à communiquer grâce à des jonctions communicantes. Ils ont aussi la capacité de communiquer avec d'autres cellules, notamment les neurones.

Tout d'abord, les astrocytes se lient aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et sont capables d'approvisionner les neurones en nutriments et oxygène, mais aussi en métabolites. Ils exercent un pont entre le milieu sanguin et les neurones et jouent un rôle dans le maintien de la barrière hémato-encéphalique. Les astrocytes fournissent aussi des précurseurs pour la synthèse de neurotransmetteurs, comme par exemple le glutamate, la glutamine, la D-serine, ou encore l'ATP. (SANDERS, 2015)

Récemment, des fonctions plus élaborées ont été attribuées aux astrocytes. En effet, les astrocytes sont directement reliés aux neurones par des processus radiants, facilitant l'interaction. En effet, un seul astrocyte peut lier plusieurs neurones et donc faciliter le transfert d'informations entre neurones voisins. Mais ils peuvent aussi se lier au niveau des synapses entre deux neurones. Ils vont alors s'enrouler autour des axones terminaux pré et post-synaptiques, autorisant des interactions fonctionnelles entre astrocytes et neurones. Ils agissent notamment comme système tampon pour les neurotransmetteurs, avec une recapture active de glutamate et de GABA du milieu extracellulaire, et joue aussi un rôle dans leur métabolisation. Cette influence inhibitrice peut contribuer à une hyper-synchronisation régulatrice d'actions potentiels, et peut inhiber plusieurs neurones au même moment.

La plupart du temps, les astrocytes se situent au niveau de synapses à haut potentiel de libération de neurotransmetteurs, et expriment eux aussi une multitude de récepteurs pour ces neurotransmetteurs. Leur activation modifie le niveau de calcium intracellulaire. Ce calcium intracellulaire peut former un système de signalisation longue distance, assimilable à des vagues de calcium qui se transmettent d'un astrocyte à un autre à travers les jonctions communicantes, en réponse à une activité synaptique. Cela autorise donc un astrocyte à influencer l'activité synaptique à des sites distants. (SANDERS, 2015)

En plus de l'intégration des influx de neurotransmetteurs, les astrocytes sont capables de libérer leurs propres transmetteurs qui agissent sur les neurones voisins et modulent leurs fonctions. Ce phénomène suggère une voie de signalisation bidirectionnelle entre neurones et astrocytes et permet une régulation précise de l'activité neuronale et une synchronisation en réseau (**Figure 9**).

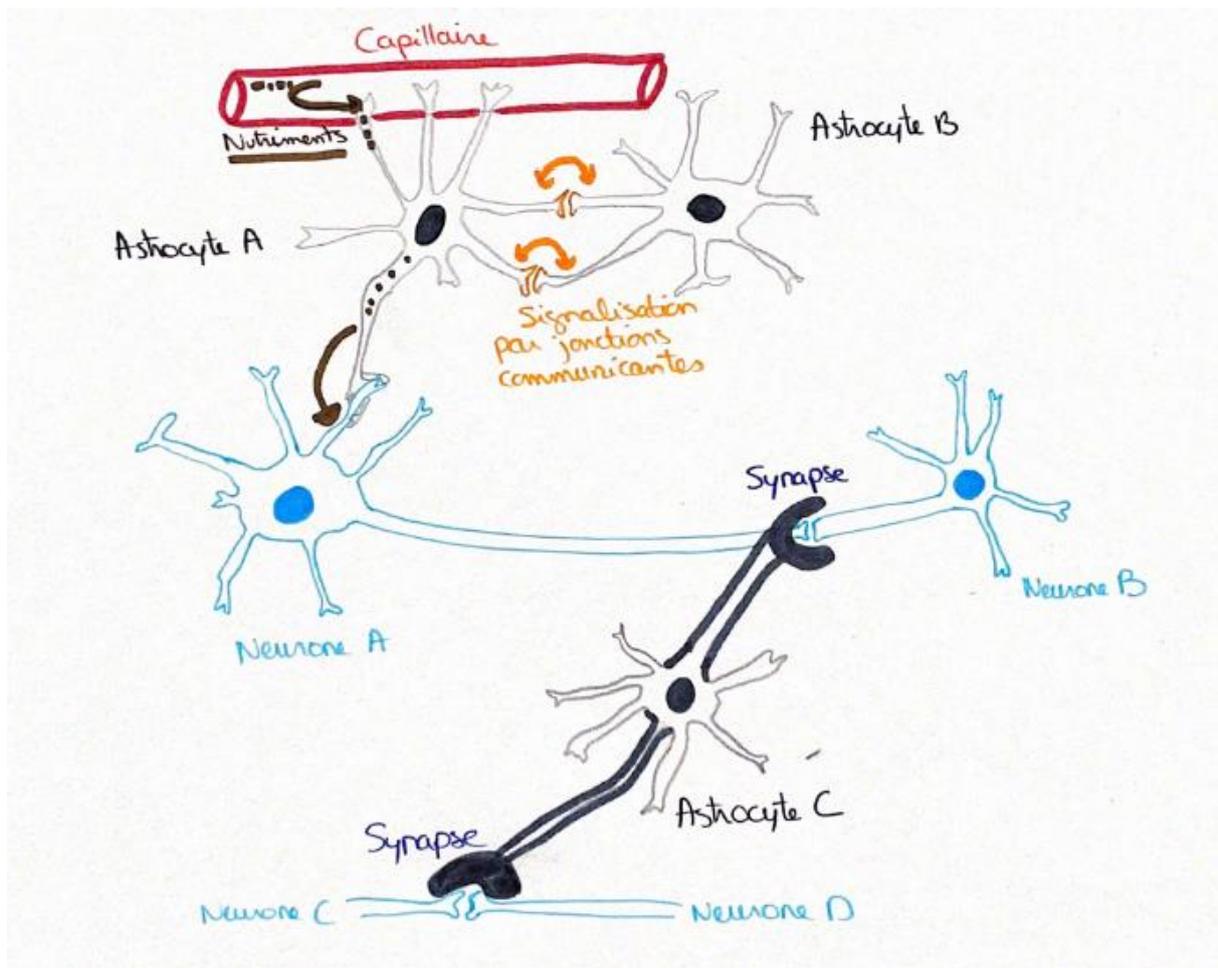


Figure 9 : Conditions physiologiques des cellules gliales

b. Influence neurochimique

Le microenvironnement correspond à l'environnement local du neurone et joue un rôle important sur sa stabilité. Il est riche et complexe, et module l'excitabilité de ceux-ci. Il est composé de neurones adjacents et de cellules gliales sur lesquels on retrouve les structures décrites précédemment, c'est-à-dire des synapses au niveau des zones dendritiques mais aussi au niveau du corps de la cellule neuronale.

Dans un premier temps, la membrane cellulaire du neurone va jouer un rôle sur son excitabilité, car elle héberge une quantité importante de canaux ioniques influencés d'une part par les neurotransmetteurs et enzymes impliqués dans leur activités (exemple de la pompe Na^+/K^+ ATPase), mais aussi par l'environnement extracellulaire ionique incluant la disponibilité en sodium, chlore, calcium, potassium, ou encore la concentration en neurotransmetteurs qui inclue ceux concernés dans l'inhibition (GABA, glycine) et dans l'excitation (glutamate). La présence de neurones inhibiteurs et excitateurs forme par conséquent un immense circuit influenceur. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Par exemple des modifications ioniques anormales, comme des courants entrants de calcium ou de sodium, ou un excès de neurotransmetteurs tel que le glutamate ou l'aspartate, vont engendrer un excès d'excitation neuronale. En parallèle, si l'environnement ne confère pas assez d'inhibition neuronale, avec, un défaut de courant chlorure entrant, ou sortant de potassium, ou un défaut du neurotransmetteur GABA, alors l'excitabilité augmente aussi. Cet excès d'excitation ou ce manque d'inhibition conduit inéluctablement à une hyperexcitabilité des neurones pouvant mener à des foyers de dépolarisation, à l'origine des crises convulsives. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

De multiples facteurs vont gouverner l'excitabilité du neurone à l'échelle individuelle, mais aussi à terme, à plus grande échelle, du fait de toutes les connexions reliant chaque neurone. Il existe des facteurs neuronaux intrinsèques et extrinsèques.

Les facteurs intrinsèques sont en lien avec le neurone lui-même :

- Des modifications fonctionnels ou structurels de la membrane peuvent modifier les canaux et donc la conductance par exemple, modifiant ainsi l'excitabilité. Les neurones épileptiques semblent avoir une conductance augmentée pour le calcium, favorisant ainsi les dépolarisations paroxysmiques. (PLATT, 2014)
- Type de canal ionique, nombre, distribution : peut mener à une multitude de variations en lien avec la propagation du potentiel d'action, la vitesse d'activation, et la boucle de rétroaction.
- Modification biochimique des récepteurs : peut altérer les caractéristiques des récepteurs. Par exemple, la palmitoylation (ajout d'un acide palmitique) de la protéine du canal ionique est essentielle pour un contrôle de qualité de son expression et sa maturation. Le regroupement et la stabilité de la surface cellulaire en récepteurs GABA-A est régulé par la palmitoylation de résidus cystéines intracellulaires. Des altérations à ce niveau à cause de problèmes de palmitoylation peut conduire à une atténuation de l'inhibition. (RATHENBERG *et al.*, 2004)
- Activation de systèmes de second messager : conduit à une séquence élaborée de réactions biologiques, résultant en une activation en aval d'enzymes spécifiques qui altèrent les fonctions neuronales et le métabolisme cellulaire. Cette forme lente de transduction du signal peut avoir l'avantage d'une amplification de signal. Un seul neurotransmetteur lié à une protéine G membranaire couplée a la capacité d'influencer l'activité de multiples canaux ioniques.
- Modulation de l'expression des gènes : peut significativement altérer la sélectivité des ions d'un canal ionique. Par exemple un neurotransmetteur peut avoir un effet différent dû à la modulation de l'ARNm codant pour une protéine spécifique de sous-unité de ce récepteur. Le nouveau récepteur formé avec une sous-unité altérée peut avoir une affinité complètement différente.

Les facteurs extrinsèques sont, eux, en lien avec l'environnement cellulaire extracellulaire. Ils peuvent être aussi bien fonctionnels que structurels, et impliquer les neurones ou la glie :

- Changements dans l'environnement extracellulaire : incluent la concentration en ions, la population de cellules gliales, ou encore la population locale de neurones. Le nombre de cellules gliales a un impact important sur le système tampon des concentrations ioniques extracellulaires. S'il y a des dommages aux cellules gliales, ou un défaut de production de celles-ci, la concentration en sodium dans l'environnement extracellulaire est altérée et les neurones voisins deviennent susceptibles de s'exciter plus ou moins à cause de changements de concentration ionique locale.
- Altérations métaboliques
- Modulation du métabolisme des neurotransmetteurs ou de recapture par les cellules gliales : une modification dans la modulation de la recapture des neurotransmetteurs par les cellules gliales peut altérer l'environnement. En effet, en temps normal, elles servent à inhiber l'excitation neuronale à travers la recapture des neurotransmetteurs excitateurs.
- Remodelage de la localisation ou de la configuration de la synapse par des entrées afférentes : des altérations dans le contact synaptique ou dans l'excitation synaptique peuvent modifier l'excitabilité. Par exemple, un potentiel d'action pré-synaptique isolé peut ne pas conduire à un seuil de dépolarisation suffisant pour déclencher un signal post-synaptique. Cependant, plusieurs potentiels d'action pré-synaptiques peuvent conduire à une sommation spatiale, ou une sommation temporelle.

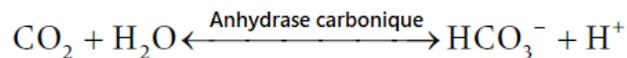
Tous ces facteurs peuvent donc potentiellement être à l'origine d'une anomalie engendrant une crise convulsive. De plus, il existe une influence de l'organisation du réseau neuronal sur l'excitabilité des neurones, notamment avec le développement d'axones excitateurs, une perte de neurones inhibiteurs, ou encore une perte de neurones excitateurs modulant les neurones inhibiteurs. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

c. Influences non cérébrales sur les crises convulsives

Des modifications systémiques peuvent influencer le fonctionnement neuronal et donc modifier l'excitabilité des neurones. La plupart des mécanismes systémiques qui contribuent à l'induction de crises convulsives sont en lien avec une altération dans l'homéostasie du cerveau, autorisant les neurones à se dépolariser en groupe.

D'une part, des anomalies dans le métabolisme du glucose ou une altération systémique de l'oxygène peuvent altérer le fonctionnement de la pompe sodium/potassium ATPase, qui régit le maintien du gradient électrochimique, et peut donc mener à une instabilité membranaire. Le potentiel de membrane approche le seuil de dépolarisation et entraîne donc une hyperexcitabilité. Dans le même cadre, des perturbations électrolytiques telles que l'hypocalcémie, l'hyperkaliémie, l'hypernatrémie, l'hypochloridémie ou encore l'hypomagnésémie ont la capacité d'induire une activité épileptique en modifiant le microenvironnement extracellulaire des neurones et donc les potentiels de membrane.

C'est aussi le cas lors de déséquilibres dans le statut acido-basique systémique, qui peut conduire à une perturbation du microenvironnement. En effet, les cellules gliales agissent comme régulateur du système tampon acido-basique à travers l'utilisation de l'anhydrase carbonique (AC), une enzyme qui agit pour réguler le dioxyde de carbone selon l'équation suivante :



Si on observe une accumulation de dioxyde de carbone, alors il se produit une acidose. Or l'acidose est inhibitrice pour le neurone et entraîne donc une réduction de l'excitabilité neuronale. A l'inverse, une alcalose, se traduisant par une augmentation du pH, entraîne une hyperexcitabilité neuronale et donc peut conduire à des crises convulsives. (CASEY *et al.*, 2010)

Enfin, des augmentations en résidus toxiques provenant du métabolisme général, et non éliminés par les mécanismes rénaux et hépatiques classiques ont aussi la capacité de modifier l'équilibre du microenvironnement. C'est pourquoi les maladies rénales, hépatiques ou des troubles circulatoires peuvent créer un environnement épileptogénique dans le cerveau. De même que des anomalies de type polyglobulie ou encore hypertriglycéridémie. (SANDERS, 2015)

d. Rôle de l'inflammation

Depuis un dizaine d'années, les processus inflammatoires au sein du SNC sont étudiés, et pourraient constituer un mécanisme fréquent et important dans la physiopathologie des crises convulsives (**Figure 10**).

L'inflammation est une réaction du système immunitaire qui consiste en la production d'une cascade de médiateurs inflammatoires et de molécules anti-inflammatoires en réponse à des stimuli nocifs (comme une infection ou une blessure), ou à une stimulation immunitaire. Elle est mise en place afin de défendre l'hôte contre les menaces pathogènes. Cette production est réalisée soit par les cellules résidentes des tissus, soit par les cellules immunocompétentes circulant dans le sang. Au sein du système nerveux, ce sont les neurones, les astrocytes, la microglie, les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et les cellules immunitaires périphériques qui la traverse qui produisent ces molécules. La contribution de chaque population cellulaire dépend de l'origine (SNC ou systémique) et du type (infectieux ou stérile) d'événement déclencheur initial. (VEZZANI *et al.*, 2002)

L'inflammation peut être à la fois :

→ La cause : des études suggèrent que l'inflammation cérébrale préexistante augmente la prédisposition aux crises, du fait que les médiateurs inflammatoires contribuent à une hyperexcitabilité, une neurotoxicité et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. (RAVIZZA *et al.*, 2008) Bien que les fonctions de nombreux médiateurs pro-inflammatoires ne soient pas encore élucidées, il semble qu'il y ait un rôle actif de l'interleukine IL-1 β et IL-6, cyclooxygénase-2 (COX-2) /prostaglandine E2 (PGE2), du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), le récepteur toll-like 4, le facteur de croissance transformant (TGF- β) dans la génération et l'exacerbation des crises. (VEZZANI *et al.*, 2002)

Or, l'activité épileptique conduit à la production de molécules inflammatoires qui, par la suite, influencent la gravité et la récurrence des crises. C'est pourquoi on considère que l'inflammation peut aussi être :

→ La conséquence : des études expérimentales ont montré que l'activité épileptique en elle-même peut induire une inflammation du cerveau, et des crises récurrentes peuvent perpétuer un état inflammatoire chronique. En effet, des médiateurs inflammatoires ont été détectés dans du tissu cérébral issus de patients atteints d'épilepsie réfractaire aux anticonvulsivants. De plus, des expériences sur des rats et souris adultes ont démontré que l'induction de courtes crises récurrentes ou de crises uniques prolongées (status épilepticus) par des molécules convulsivantes ou par stimulation électrique, déclenche l'induction rapide de ces mêmes médiateurs dans les régions du cerveau où a eu lieu la genèse et la propagation de l'activité épileptique. (PLATT, 2014)

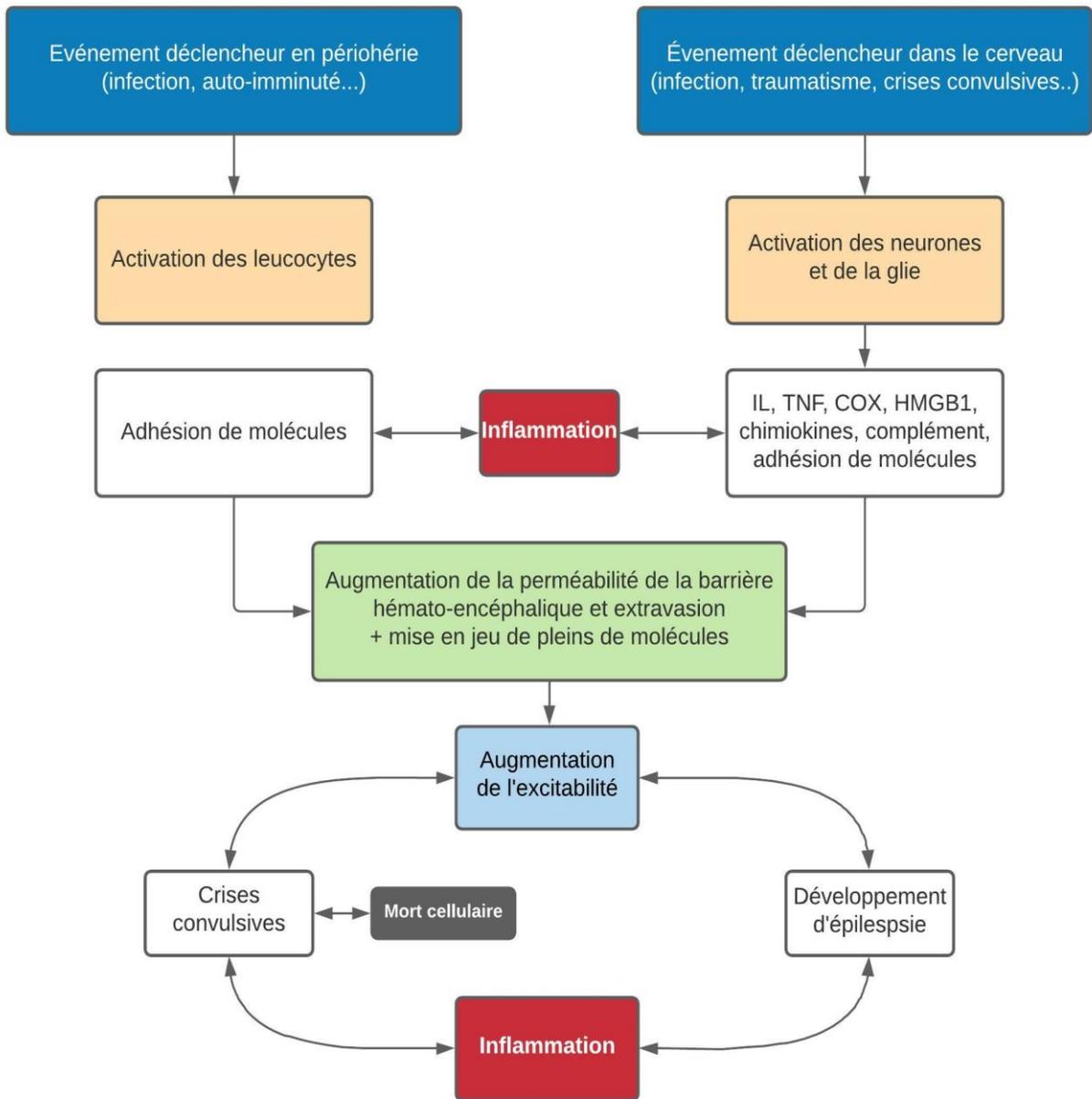


Figure 10 : Schéma de la pathologie de l'inflammation lors de crise convulsive (d'après VEZAANI et al., 2011)

II- Organisation des connexions cérébrales

1- Élaboration d'un réseau neuronal

Il existe approximativement un milliard de neurones au sein du cerveau d'un cheval adulte. Ces neurones forment des interconnexions, organisées en circuits. Toutes ces connexions définissent un véritable réseau neuronal, à l'origine de systèmes (visuel, olfactif...) responsables de facultés comme que la sensation, le réflexe, ou encore le comportement.

Ce concept de réseau neuronal est notamment mis en lumière dans la théorie de Hebb, établie par Donald Hebb en 1949 :

« When an axon of cell A is near enough to excite cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic changes takes places in one or both cells such that A' efficiency, as one of the cells firing B, is increased » (HEBB, 1949)

Cette théorie énonce que lorsque deux neurones A et B connectés entre eux s'excitent ensemble, alors ils se lient. Le neurone apprend à s'activer plus efficacement. On dit que la plasticité synaptique, ou efficacité entre ces deux neurones, augmente lors de stimulations répétées et persistantes. On a alors persistance d'une connexion synaptique forte basée sur l'activité du passé. Cette règle entretient l'idée d'une potentielle adaptation au sein d'un réseau neuronal, et d'un phénomène d'apprentissage. (MORRIS, 1999)

Ainsi, on comprend aisément les processus de modifications continues de ces systèmes, qui gouvernent les actions de l'animal à travers les sensations dont il fait l'expérience, ou bien à travers des évènements émotionnels et cognitifs. Par définition, il suffit d'un seul sens qui détecte une information, la transmet au cortex, pour que cela induise non seulement une réponse comportementale, mais aussi la formation de souvenirs, une anticipation, ou des actions involontaires reflexes associées à l'expérience de l'individu.

Ces circuits se développent dès la naissance, et se façonnent tout au long de la vie de l'animal.

2- Organisation anatomique d'un réseau

L'organisation du réseau neuronal s'étend à plusieurs échelles. A l'échelle du neurone, c'est l'excitabilité qui permet le lien entre les neurones. Comme vu précédemment, deux catégories de neurones participent au réseau neuronal du système nerveux central. D'une part les neurones pyramidaux, de larges neurones qui se projettent à distance et permettent des connexions longue distance entre différentes régions cérébrales. D'autre part, les interneurons, de petits neurones multipolaires courte distance, qui établissent des connexions entre différents réseaux. Ils jouent un rôle particulièrement important dans la régulation de l'activité neuronale. A échelle supérieure, c'est la synchronisation de ces neurones qui permet la formation de réseaux.

Ces deux paramètres, excitabilité et synchronisation, sont renforcés par le phénomène de propagation des signaux, qui a lieu grâce au recrutement et à l'augmentation de connexions anatomiques entre différentes aires du cerveau. Elles se divisent en trois types :

- Associations de fibres : connexions entre différentes aires du cortex cérébral dans le même hémisphère
- Fibres commissurales : connexions entre les deux hémisphères cérébraux
- Fibres de projection : connexions de l'aire sous-corticale et la moelle épinière avec le cortex cérébral

Les propriétés de ces connexions anatomiques locales entre les différentes structures du cerveau peuvent conduire à l'ictogénèse. En effet, cela autorise la propagation d'une perturbation focale à des sites distants, recrutant donc d'autres réseaux de neurones à se déclencher spontanément et de manière synchrone. La propagation peut emprunter ces connexions, mais aussi se faire à travers des connexions aberrantes. (SANDERS, 2015)

3- Connexions entre les aires cérébrales

Les connexions entre les différentes aires du cerveau ont pu être démontrées grâce à une expérience appelée Kindling. Cette expérience consiste à placer deux électrodes contenant des courants électriques basse-tension au niveau d'une structure cérébrale prédéfinie sur un animal d'expérimentation, et d'y induire des stimulations électriques répétées. Ces stimulations sub-convulsives de populations neuronales vont progressivement mener au déclenchement neuronal et à l'intensification progressive conduisant à des réponses épileptiformes, et à terme à des crises généralisées. Cette expérience serait une des explications premières de la propagation du potentiel épileptique des neurones sous-corticaux à des sites distants, grâce à des connexions anatomiques normales. (KALICHMAN, 1982)

Les crises convulsives peuvent donc être générées par des structures sous-corticales, comme l'amygdale, puis propagées à d'autres aires cérébrales. Mais en général, c'est le télencéphale, regroupant le cortex cérébral et l'hippocampe, qui est la localisation principale du tissu excitable épileptique. Les structures diencephaliques (thalamus, hypothalamus, épithalamus et sous thalamus) et les projections du tronc cérébral, comme la formation réticulée, influencent aussi l'excitabilité corticale.

En conclusion, on considère que le néocortex et le système limbique représentent les deux systèmes épileptogéniques les plus importants.

a. Le néocortex

i. Connexions anatomiques

Le néocortex fait partie du cortex cérébral et constitue la couche la plus externe de celui-ci. Il recouvre les hémisphères cérébraux et est divisé en différents lobes (**Figure 11**). Le lobe frontal, pariétal, temporal et occipital. Chaque lobe effectue des fonctions différentes et contient des aires de fonctionnalités spécifiques. Globalement, le néocortex est impliqué dans les fonctions cognitives supérieures telles que la perception sensorielle, la commande motrice volontaire, le raisonnement spatial, la conscience et le langage.

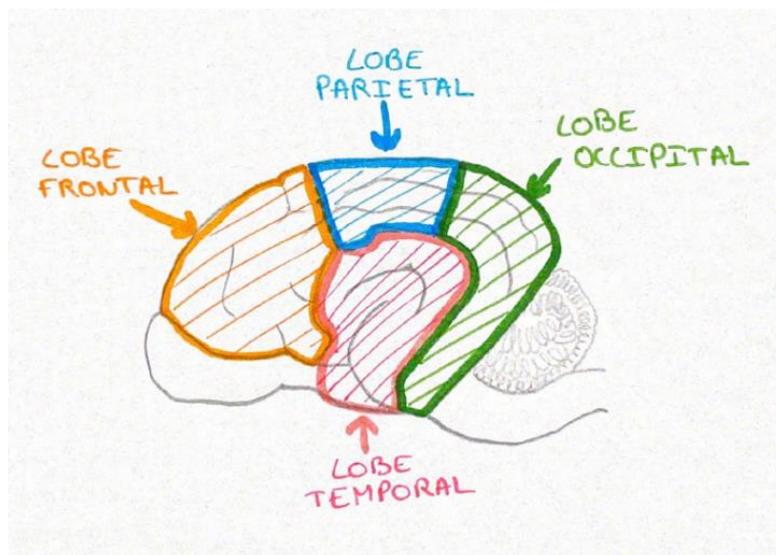


Figure 11 : Représentation des différents lobes du néocortex du cheval

En plus d'une organisation horizontale en lobes, le néocortex s'organise de manière verticale et se compose de six couches distinctes : la couche I correspondant à la couche la plus externe, jusqu'à la couche VI correspondant à la couche la plus interne. Ces couches se différencient par le type cellulaire de neurone et les connexions qu'elles établissent. Il s'y dessine aussi de nombreux circuits neuronaux afférents ou efférents (**Figure 12**). (BROMFIELD *et al.*, 2006)

En ce qui concerne les afférences, les neurones de la couche IV reçoivent uniquement des signaux par des projections de neurones extra-corticaux, notamment le thalamus, ou d'autres structures corticales. Ils transmettent ensuite l'information vers d'autres couches corticales pour qu'elles soient traitées.

Pour les efférences, il existe des projections d'axones de neurones pyramidaux des couches II et III vers d'autres couches. Par contre, les couches V et VI projettent principalement leurs axones en dehors du néocortex, vers des structures comme le thalamus, le tronc cérébral ou la moelle épinière. (MARCH, 1998 ; XING, 2015)

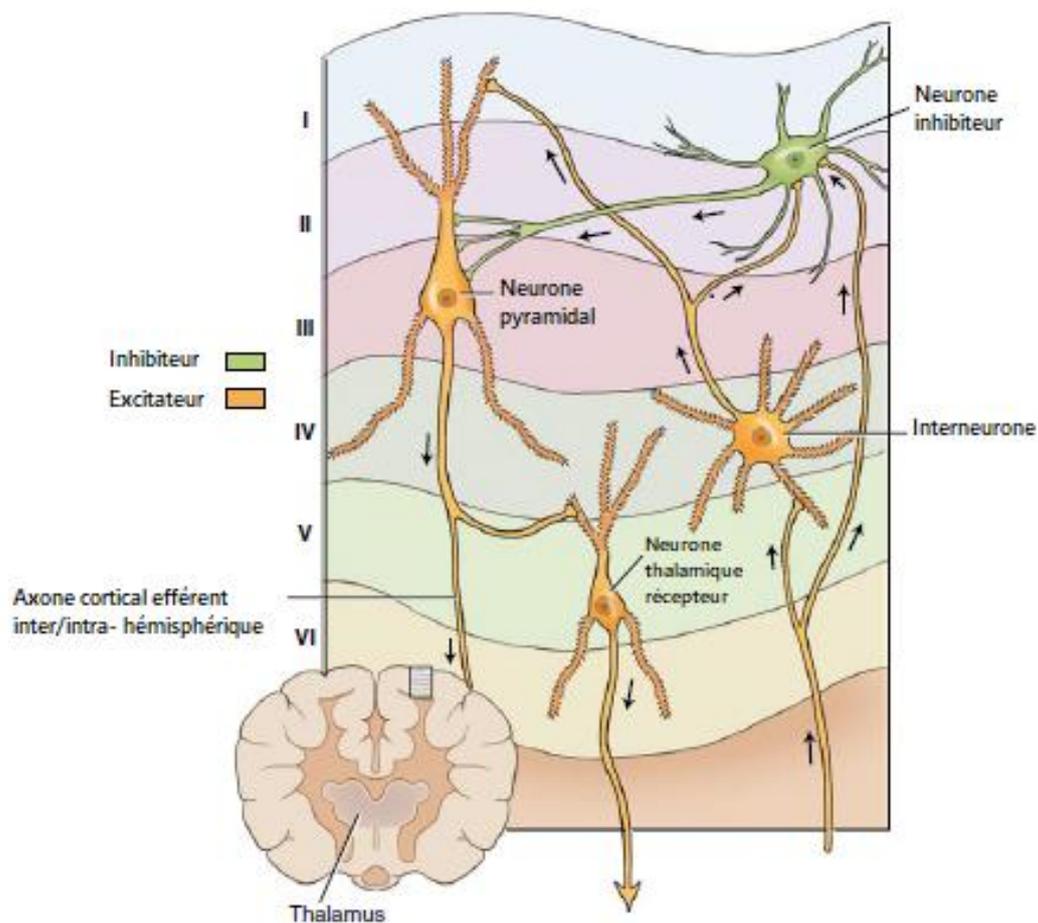


Figure 12 : Schéma du réseau excitateur et inhibiteur du néocortex en fonction des couches (excitateur : 80% des neurones du néocortex) (d'après MARCH, 1998)

ii. Activité épileptogénique

Les réseaux de neurones fonctionnent selon deux grands principes : la propagation avant (en anglais feedforward), et les boucles de rétrocontrôles négatifs. Cela permet l'excitation ou l'inhibition de plusieurs neurones à la fois. Lorsqu'un groupe de neurones est inhibé au même moment et à la même fréquence, ils deviennent aptes à s'exciter ensemble simultanément par le biais d'une seule et même afférence excitatrice, induisant donc la possibilité pour ce groupe de neurones de se synchroniser et d'agir comme une unité de décharge excitatrice, qui pourra alors se propager à d'autres aires du cerveau. C'est le cas notamment des neurones des couches IV et V du néocortex, qui ont la capacité de s'exciter spontanément, et qui agissent comme pacemaker néocortical si leur déclenchement devient synchrone. Or, la capacité à générer ces décharges synchronisées peut conduire à recruter et augmenter la réponse aux afférences sous-corticales normales du néocortex, et si l'afférence se projette sur une aire épileptogénique anormale, on aura alors une activité épileptiforme.

En temps normal, les décharges synchronisées créent ce que l'on appelle des oscillations haute fréquences (high frequency oscillations, HFOs en anglais) comprises entre 100 et 200 Hz pour des HFOs normales. Si on observe des HFOs supérieures, comprises entre 200 et 600 Hz, cela indique de la présence d'un tissu épileptogénique. Ces oscillations peuvent se propager à travers le cerveau à l'aide de jonctions communicantes, médiées par des vagues de calcium. (BOURDEAU, 2010)

b. Connexions du système limbique

i. Le système limbique

Le système limbique est composé d'un groupe de structures appartenant au cortex et à la région sous-corticale comprenant l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus cingulaire, le fornix et l'hypothalamus (**Figure 13**).

Il est impliqué dans les comportements de l'individu, notamment les comportements émotionnels tels que la peur, le plaisir, l'agressivité, mais aussi les processus de prise de décision, la récompense et l'addiction. Il joue un rôle important dans le processus d'apprentissage et dans la formation de la mémoire. Il intervient en outre dans certaines fonctions autonomes telles que l'odorat, la pression sanguine ou la fréquence cardiaque. Cette structure entretient des échanges significatifs avec les structures néocorticales et le tronc cérébral influençant leurs fonctions.

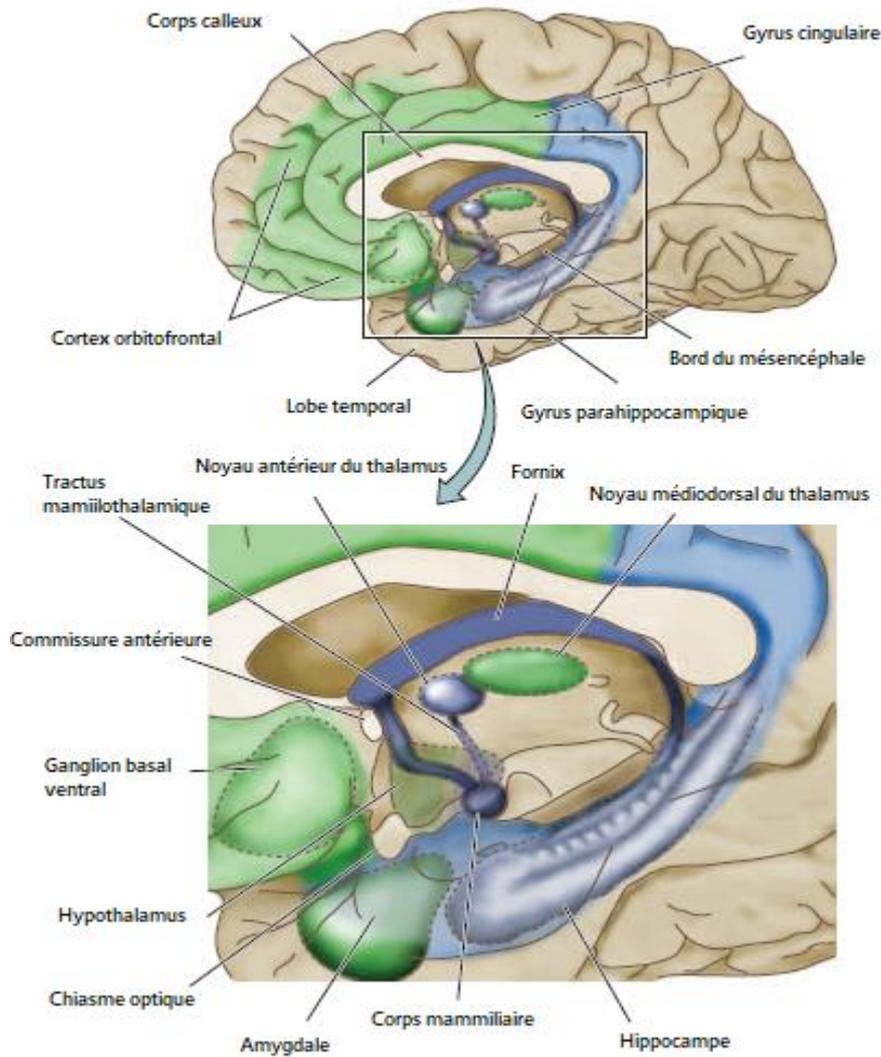


Figure 13 : Le système limbique (d'après PURVES et al., 2004)

En vert, éléments du système limbique important dans l'expérience et l'expression de l'émotion

Le système limbique est un complexe d'éléments structurels et fonctionnels qui influencent collectivement la majorité de l'activité cérébrale. Les signaux passent à travers l'hippocampe tel un circuit en boucle et, étant connecté à d'autres aires du cerveau, cela forme de multiples réseaux neuronaux. Parmi eux, les efférences majeures de l'hippocampe sont dirigées vers l'hypothalamus, le cortex préfrontal médial et le noyau caudal du tronc cérébral. (PURVES et al., 2004)

ii. L'hippocampe

L'hippocampe est un élément pair, présent dans chaque hémisphère cérébral. Les deux parties sont reliées entre elles au niveau de la commissure hippocampique du corps calleux. D'un point de vue structurel, l'hippocampe est composé de trois parties : une portion large comprenant le cortex enthorinal et le subiculum, la corne d'Ammon, une région dense, riche en neurones pyramidaux et organisée en différentes aires nommées CA-1 à CA-4 (CA signifiant « cornu ammonis »), et enfin une portion terminale, appelée gyrus dentelé. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

L'hippocampe est une structure du cerveau extrêmement excitable. Il est organisé en réseau neuronal trisynaptique (**Figure 14**). Les signaux arrivent de l'extérieur au niveau du cortex enthorinal, et les axones se mettent en relation directement avec les cellules granuleuses au niveau du gyrus dentelé. Ensuite, ces cellules granuleuses envoient des projections, qui constituent les fibres moussues, aux neurones pyramidaux et interneurons de la région CA-3. Les interneurons inhibiteurs de la région CA-3 effectuent en parallèle un rétrocontrôle ipsilatéral et controlatéral dans les couches internes du gyrus dentelé. Enfin, les neurones pyramidaux de CA-3 renvoient des projections à la région CA-1, qui projettent à leur tour leurs axones vers le cortex enthorinal ou le subiculum.

Au niveau de la région CA-1, des interneurons inhibiteurs sont aussi présents et reçoivent des afférences excitatrices provenant de l'hippocampe. On y trouve aussi des neurones efférents excitateurs en direction de l'hippocampe. Ces connexions jouent un rôle majeur dans les propagations en avant et les rétrocontrôles qui régulent le mécanisme de synchronisation. Il existe aussi davantage de connexions afférentes et efférentes non développés ici. (BOURDEAU,2010)

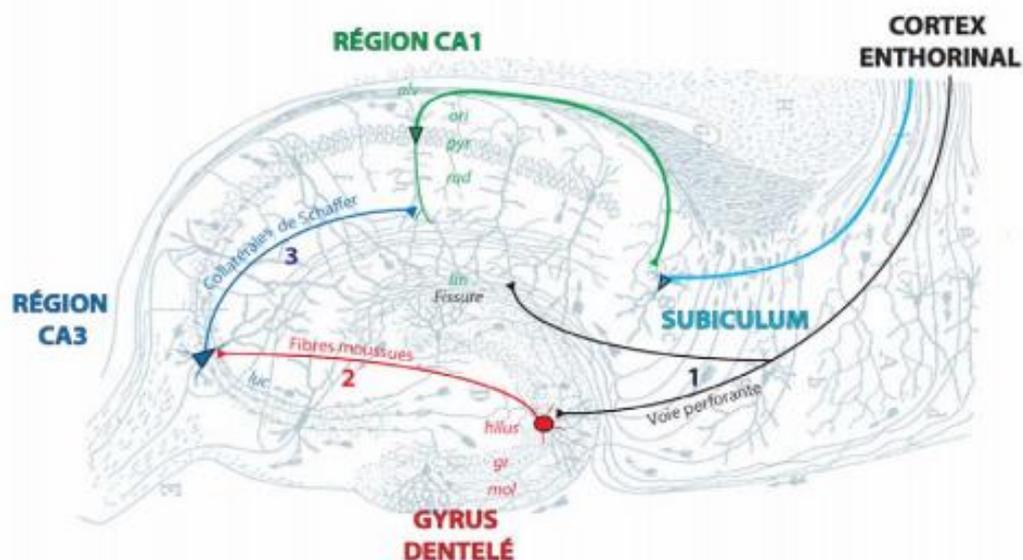


Figure 14 : Schéma de l'organisation de l'hippocampe et principales voies excitatrices. (BOURDEAU,2010)

Les nombres 1 à 3 indiquent les trois relais de la boucle trisynaptique

Les neurones de la région CA-3 et du subiculum sont capables de s'exciter spontanément. Or, normalement le déclenchement dans la région CA-3 est asynchrone. Si le déclenchement devient synchrone, notamment à cause de rétrocontrôle d'inhibition, avec inhibition simultanée d'un groupe de neurones pyramidaux et créant la disponibilité de multiples neurones pour se déclencher de manière synchronisée, cela peut induire l'excitation des neurones de la région CA-1 suivant un signal afférent excitateur précis, et donc induire un potentiel épiléptogène à l'hippocampe.

Tout comme le néocortex, ces connexions vont créer des oscillations haute fréquence, HFOs. On retrouve effectivement ce schéma oscillatoire créé par les neurones dans les régions CA-3, CA-1, le gyrus dentelé et le subiculum durant les états d'éveil, de mouvement moteur actif ou de sommeil paradoxal. Cependant, des oscillations pathologiques peuvent être détectées et retrouvées chez les patients atteints de crise, et peuvent être enregistrées par électroencéphalogramme avant, pendant et entre les crises. Dans ce cas, les HFOs représentent des petits groupes de neurones qui sont devenus synchronisés et qui sont pathologiquement interconnectés. En effet, si le tissu cérébral est endommagé, comporte des altérations dans la population cellulaire ou dans son environnement local, les neurones peuvent être favorablement sujets à se déclencher avec un stimulus en dessous du seuil d'excitation. Le recrutement, secondaire au rétrocontrôle d'inhibition au sein de ces aires, contribue en plus à rendre ce tissu anormal à devenir spontanément actif et rassembler de nombreuses cellules interconnectées dans les environs. Ce qui donne une variation du schéma oscillatoire.

Toutes ces propriétés de l'hippocampe : déclenchement spontané, schéma oscillatoire, rétrocontrôle d'inhibition, grande inter connectivité avec d'autres aires du cerveau, notamment le néocortex, autorisent cette structure à avoir une influence importante sur l'épileptogenité.

Ainsi, cette capacité à générer des crises convulsives favorise les lésions de l'hippocampe, et réciproquement. D'autres phénomènes, tels que des encéphalites ou l'hypoxie, peuvent aussi engendrer des lésions de l'hippocampe et induire des crises. De plus, l'hippocampe, reconnu impliqué dans les processus d'inhibition du comportement, de la mémoire spatiale et de la navigation, son atteinte peut entraîner entre autres des problèmes de mémoire ou de désorientation. C'est le cas notamment de la maladie d'Alzheimer, où l'hippocampe est l'une des premières structures affectées par la dégénérescence. (ENGEL, 2013)

iii. L'amygdale

Parmi les structures sous-corticales, l'amygdale est un élément majeur du système limbique. C'est un noyau pair situé dans la région interne du lobe temporal. Anatomiquement, elle est en relation avec le noyau basal : une collection de neurones faiblement organisés qui passent à travers l'amygdale et s'étend jusqu'à d'autres aires cérébrales. L'amygdale entretient des connexions afférentes et efférentes avec l'hypothalamus, l'aire septale, les aires olfactives du cerveau antérieur et le tronc cérébral.

Les expériences de Kindling ont longtemps été réalisées par stimulation de l'amygdale pour générer des crises. Parmi ces expériences, des réponses dans l'hippocampe ont été observées après stimulation de l'amygdale, et engendraient des crises focales, pouvant mener éventuellement à une augmentation progressive et permanente d'une activité épileptique. Une stimulation rythmique de l'amygdale entraîne une réponse de recrutement au sein de l'hippocampe, résultant en un status epilepticus qui persiste même après arrêt de la stimulation. (KALICHMAN, 1982)

Les effets épileptogènes de l'amygdale sont dus aux fibres qui transitent de l'amygdale à l'hippocampe, et non grâce aux cellules intrinsèques présentes dans l'amygdale. (SANDERS, 2015)

c. Autres connexions sous-corticales et entre hémisphères

i. Systèmes sous-corticaux

En dehors de l'amygdale, d'autres structures sous-corticales possèdent des projections vers le néocortex. Celles-ci sont organisées différemment selon le neurotransmetteur impliqué (**Figure 15**). On rencontre notamment les systèmes :

- Sérotonergique : projections partant du noyau raphé. Les projections au tronc cérébral et au néocortex vont permettre de supprimer l'activité épileptique
- Cholinergique : trois points de départs des projections : le noyau septal médial, le noyau basal du cerveau antérieur et le complexe ponto-mésencéphalo-tegmental. Les projections au néocortex permettent de désynchroniser les neurones, donc ce système possède plutôt une activité anti-épileptogène.
- Dopaminergique : Les projections partent de la substantia nigra et de l'aire tegmentale ventrale
- Noradrénergique : Les projections partent du locus coeruleus et du noyau subcoeruleus

Les circuits noradrénergique et dopaminergique ont des projections en direction du cortex, ayant une activité qui va aussi supprimer l'épileptogénicité. (ENGEL, 2013 ; SANDERS, 2015)

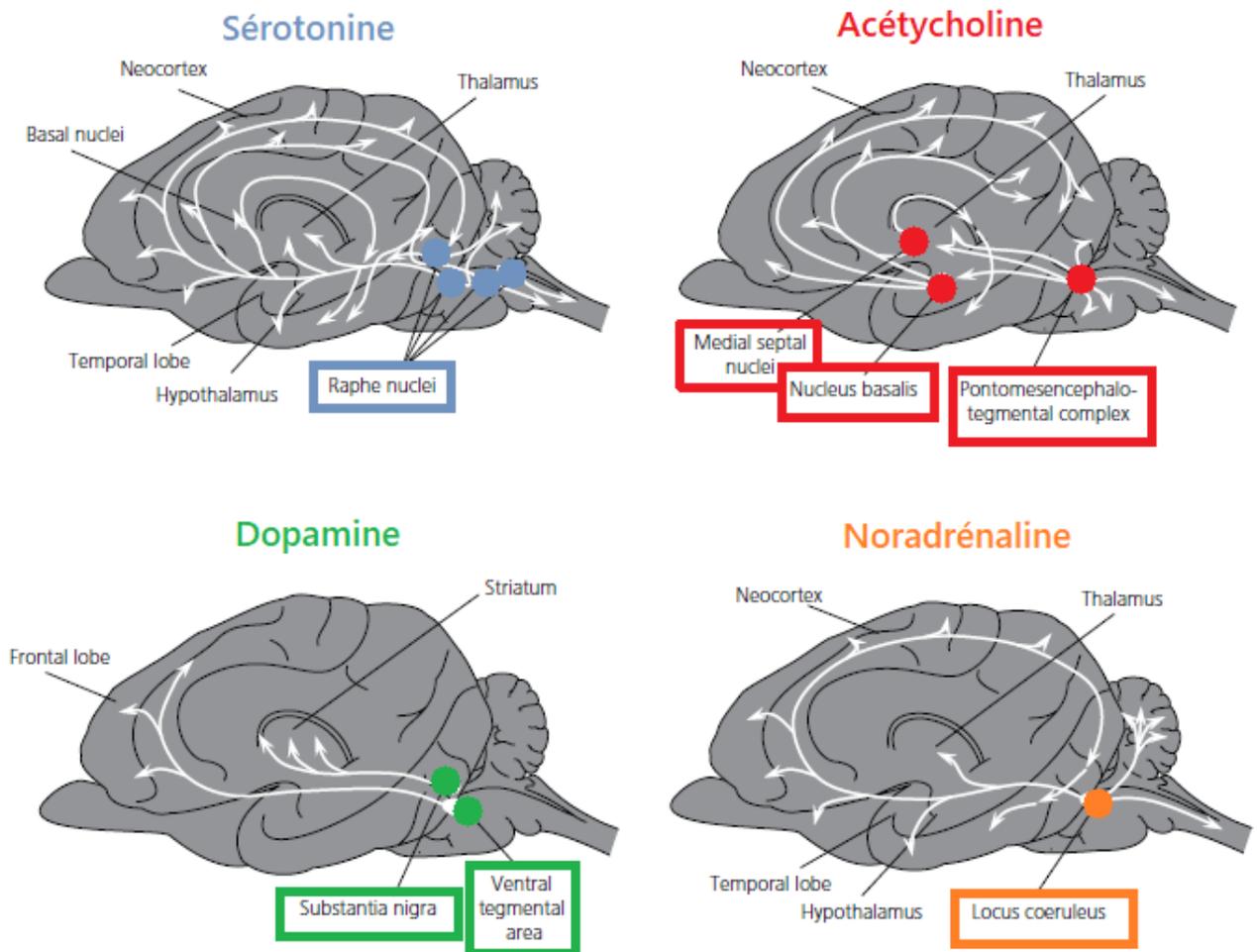


Figure 15 : Représentation graphique de l'origine des neurotransmetteurs et de leurs projections dans le cerveau (d'après SANDERS, 2015)

ii. Echanges entre les hémisphères

Il est aussi démontré qu'il existe des connexions entre les deux hémisphères cérébraux. En effet certaines expériences démontrent l'existence de foyer miroir, c'est-à-dire une zone de tissu épileptogène située à une localisation identique, homotopique au sein de l'hémisphère controlatéral. On peut observer par électroencéphalogramme la présence de pics inter-ictaux au niveau de l'aire du cerveau où est située la lésion primaire, puis, si l'activité se prolonge dans le temps, les connexions inter-hémisphériques permettent de développer un site secondaire miroir du site primaire, avec apparition de pics inter-ictaux dans l'hémisphère controlatéral. Ce site peut évoluer jusqu'à devenir indépendant et apte à générer une activité lui-même. On assiste alors possiblement au développement d'un foyer miroir autonome et asynchrone, avec une activité épileptique indépendante du site source.

Le corps calleux semble impliqué dans les connexions entre hémisphères, puisque certaines expériences montrent que l'ablation de celui-ci par calloséctomie accentue les crises convulsives. Cela indique que le corps calleux pourrait jouer un rôle dans l'inhibition controlatérale de l'activité des crises. (ENGEL, 2013 ; SANDERS, 2015)

d. Connexions du cervelet et du tronc-cérébral

Enfin, il existe aussi des connexions entre le cervelet ou le tronc cérébral et les autres aires du cerveau.

Concernant le cervelet, des stimulations expérimentales par la technique de Kindling ont conduit à des résultats mixtes : certaines études évoquent une suppression des crises convulsives, tandis que d'autres études indiquent une potentialisation de l'activité épileptogène sous stimulation. Certaines études quant à elles ne démontrent aucun effet. (KALICHMAN, 1982)

Concernant le tronc cérébral, il serait impliqué dans l'ictogénèse des crises convulsives généralisées. En effet, il a été démontré par des études utilisant des rats génétiquement modifiés atteints d'épilepsie audiogénique (épilepsie induite par un signal auditif), qu'un foyer situé dans la formation réticulée du tronc cérébral peut se propager et induire une crise convulsive généralisée.

On peut en conclure qu'un déclenchement neuronal excessif au sein du tronc cérébral induit une activation d'un réseau locomoteur régional, situé soit dans le tronc cérébral soit la moelle épinière. Par définition, les caractéristiques physiques des crises convulsives généralisées tonico-cloniques sont une manifestation d'une activité neuronale excessive impliquant l'appareil locomoteur du tronc cérébral. (SANDERS, 2015)

Ainsi, on peut en conclure qu'il existe une infinité de connexions permettent de mettre en relation toutes les aires du cerveau. C'est à travers ce large éventail de connexions que les phénomènes électriques anormaux se propagent et induisent des affections neurologiques telles que les crises convulsives.

4- Influence du développement

Le développement joue un rôle important dans l'épileptogénicité des neurones. En effet, il est démontré qu'il existe des modifications développementales au niveau de la croissance cellulaire, de la formation des synapses et dans la myélinisation des neurones. Le cerveau immature est très excitable du fait d'un déficit naturel en réseau inhibiteur, d'effets dépolarisants du GABA, et de la surexpression des récepteurs glutamatergiques. Au cours du développement, les connexions excitatrices se développent avant les connexions inhibitrices, ce qui conduit à un manque d'activité inhibitrice et un renforcement de l'activité neuronale. De plus, on note une différence significative dans le microenvironnement ionique entre le cerveau immature et le cerveau mature. Ces propriétés aident à comprendre pourquoi les jeunes animaux sont plus susceptibles aux stimuli épileptogènes, tels que l'hypoxie, la fièvre ou une affection, et donc à déclencher des crises convulsives.

Au fur et à mesure que l'âge augmente, la plasticité neuronale décline, les cellules gliales se propagent, les synapses inhibitrices se développent, et l'activité épileptiforme devient plus organisée. Cela peut expliquer pourquoi certains animaux cesse d'avoir des crises convulsives une fois la maturité atteint. (HOLMES *et al.*, 2012)

III- Pathogénie des crises convulsives chez le cheval

1- Manifestation clinique

La manifestation clinique de la crise dépend de la localisation anatomique et de l'amplitude de la décharge électrique. Elle est indépendante de la cause. (LACOMBE *et al.*, 2014) Du fait de l'existence et de la présence de neurones dans chaque recoin de l'encéphale, toutes les fonctions peuvent être altérées lors d'une crise. On retrouve ainsi une multitude de signes cliniques variables, allant d'une altération bénigne de la conscience, de fasciculations musculaires focales, à un état de décubitus avec des contractions tonico-cloniques, caractérisées par une forte rigidité. Le cheval présentera dans ce cas des membres hypertoniques accompagnés de mouvements répétitifs et rythmiques. (FURR et REED, 2015)

2- Diagnostic différentiel

Il est important de distinguer les vraies crises convulsives, avec une origine neuronale spécifique, d'autres troubles qui ressemblent à celles-ci et peuvent les imiter. En effet, certaines confusions peuvent être faites (**Tableau III**).

Le diagnostic différentiel est large est inclut par exemple certaines maladies cardiovasculaires et chocs circulatoires. Dans le cas d'un événement cardio-vasculaire, on observera plutôt une chute brutale sans signes préalables. Dans le cas de chocs circulatoires, de maladies musculaires, ou encore de botulisme, on observera un comportement agité et des tremblements musculaires mais ceux-ci seront incoordonnés. En effet, c'est le pattern rythmique des crises qui aide à faire la différence entre une vraie crise convulsive manifestée par des mouvements musculaires répétitifs et rythmiques, et les tremblements arbitraires, aléatoires et désorientés liés à des maladies musculaires, des affections orthopédiques sévères, ou encore à de la douleur, de l'anxiété. (FURR et REED, 2015)

Tableau III :Affections pouvant être confondues avec une activité épileptique chez le cheval

AFFECTIIONS	COMMENTAIRES
Affections cardiovasculaires <ul style="list-style-type: none"> ○ Fibrillation atriale ○ Rupture de la corde tendineuse ○ Infarctus du myocarde ○ Rupture aortique ○ Péricardite ○ Tamponnade péricardique ○ Syncope 	Confirmer par auscultation (rythme irrégulièrement irrégulier) et ECG Présence d'œdème pulmonaire, auscultation anormale Rarement observé ; anomalies à l'ECG, pouls irrégulier Pâleur et qualité de pouls faible Pouls faible, auscultation anormale Pouls faible, silhouette cardiaque de taille augmenté à la radiographie Chute brutale, perte de tonus musculaire,, vomissements, salivation
Choc circulatoire <ul style="list-style-type: none"> ○ Hémorragie ○ Hypovolémie ○ Collapsus 	Extrémités froides, pouls faible, fréquence cardiaque élevée Muqueuses pales, fréquence cardiaque élevée Pouls rapide et filant, trainées bleuâtres sur la peau, marbrures
Affections musculaires <ul style="list-style-type: none"> ○ Paralysie périodique hyperkaliémique ○ Myopathie par décubitus ○ Rhabdomyolyse d'effort 	Associée à une hyperkaliémie Historique de décubitus, contracture musculaire douloureuse Pigmenturie, contracture musculaire douloureuse
Troubles neurologiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Syndrome vestibulaire ○ Anomalies comportementales ○ Narcolepsie/Cataplexie ○ Myélopathie post-anesthésique 	Tête penchée, troubles de l'équilibre et démarche aléatoire Pas d'atteinte de l'état de conscience Somnolence excessive, faiblesse musculaire, paralysie du sommeil Historique d'anesthésie avec des signes d'atteintes de la moelle épinière
Autres <ul style="list-style-type: none"> ○ Botulisme ○ Tétanos ○ Douleurs cervicales ○ Anaphylaxie ○ Myasthénie 	Paralysie flasque systémique et faiblesse des membres et des muscles de la tête Hypertonie symétrique et diffuse des membres et des muscles de la tête Raideur musculaire, spasmes Extrémités froides, pouls faible, fréquence cardiaque élevée Difficultés de mastication et déglutition, faiblesse musculaire après sollicitation

3- Terminologie

Une crise convulsive se divise en différentes phases, de durée et de manifestations cliniques différentes. On distingue la phase pré-ictale, la phase ictale ou ictus, et la phase post-ictale.

a. Phase pré-ictale

La phase pré-ictale est la première partie de la crise. C'est une période prodromique de durée variable qui précède la crise, pendant laquelle le cheval exprime un ensemble de symptômes annonçant la survenue de la phase principale. Elle consiste en un changement du sensorium.

Le sensorium désigne la somme des perceptions d'un organisme et le siège de la sensation, c'est l'environnement sensoriel perçu par l'individu, qui se retransmet dans son comportement. Ainsi, pendant cette phase, le cheval peut montrer des changements de comportement, de lucidité, d'anxiété et d'inquiétude. (FURR et REED, 2015)

De plus, l'aura peut précéder une crise généralisée de quelques secondes, et correspond aux signes focaux initiaux moteur ou sensitif. Si l'aura est observée, cela peut aider à connaître le site du foyer épileptique. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

b. Phase ictale

La phase ictale correspond à la période principale de la crise. Elle est aussi appelée ictus. Elle se caractérise par une perte de contrôle de nature paroxystique, associée à un pattern clinique répétitif. Les manifestations sont variables mais on constate de manière générale une perte ou une altération de l'état de conscience, une modification du comportement et des mouvements et un tonus musculaire augmentés. Par exemple, pendant un épisode de crise généralisée, le cheval peut devenir inconscient et avoir des contractions musculaires cloniques symétriques, suivies de contractions musculaires toniques symétriques. D'autres signes cliniques sont observables pendant la phase d'ictus, comme notamment une déviation du globe oculaire, des pupilles dilatées, une sudation excessive, du ptyalisme, un serrage de mâchoire, de l'opistotonos (contracture de tous les muscles postérieurs du corps), une lordose, de violents mouvements de pédalage des membres, l'excrétion d'urine et une défécation incontrôlées. Cette phase dure de quelques secondes à quelques minutes.

Si un seul épisode a lieu sur une période de vingt-quatre heures, on parle de crise isolée. En revanche, si on remarque la présence de deux crises ou plus en vingt-quatre heures, séparées par une phase inter-ictale normale, on parle de crises groupées. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Enfin, quand l'état de crise est continu pendant plus de cinq minutes, ou quand une série de crises survient sans récupération complète de l'état de conscience entre deux crises, donc sans période inter-ictale, pendant trente minutes, on parle de status épilepticus. (AVERILL, 1970) Cet état est rare chez le cheval. (LACOMBE, 2015)

c. Phase post-ictale

La phase post-ictale est la période de récupération suivant la crise. La forme et la durée sont variables. En général, elle dure moins d'une heure mais elle peut durer jusqu'à un ou deux jours. Chez le cheval, elle peut même s'étendre à trois ou quatre jours. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009) Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité et la durée de la crise et la nature et la durée de la phase post-ictale. La majorité des chevaux présentent un état de dépression, de somnolence, de confusion ou stupeur. Ils sont conscients mais semblent désorientés et épuisés. (LACOMBE, 2015) Ils peuvent aussi présenter de l'hyperphagie, marcher en cercle ou encore cogner des objets et montrer des signes d'amaurose. Cette cécité est le plus souvent transitoire chez le cheval adulte, mais peut persister pendant plusieurs jours chez le poulain. (BAILEY, 1983)

En cas de crise, un examen neurologique est indispensable, et devra être réalisé de préférence pendant la phase inter-ictale, lorsque l'animal montre une récupération complète.

4- Classification

Il existe une grande diversité de termes employés par les cliniciens pour décrire les crises convulsives est grande, et peut compliquer le diagnostic. C'est pourquoi, il est nécessaire de s'accorder sur une terminologie commune et une classification afin d'établir un mode de communication clair et précis. Plusieurs propositions vétérinaires ont été publiées ces dernières années, basées sur une adaptation de la médecine humaine, et publiées par l'International League Against Epilepsy. Cependant, aucun consensus entre la médecine vétérinaire et la médecine humaine n'a pu être établi. En 2015, l'International Veterinary Epilepsy TaskForce présente une proposition de terminologie et de classification pour les crises convulsives et l'épilepsie chez les animaux de compagnies. (BERENDT *et al.*, 2015)

Cette classification semble cependant peu adaptable à l'espèce équine.

a. Classification de l'ILAE

En 1989, la commission de la ligue internationale contre l'épilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE), propose une première classification. Cette nomenclature est basée sur un schéma diagnostique organisé en cinq axes. (PORTER *et al.*, 1989)

1- Axe 1 : Phénoménologie

L'axe 1 repose sur la phénoménologie de l'ictus et correspond à la description de l'évènement. Il prend en compte le comportement du cheval ainsi que les signes cliniques associés aux différentes phases pré-ictale, post-ictale et inter-ictale, caractéristiques des crises épileptiques. Il faut néanmoins apporter des observations attentives à ces phases car elles peuvent aider le clinicien à différencier les crises épileptiques des crises non épileptiques.

2- Axe 2 : Type de crises

Ce deuxième axe repose sur une classification par types de crises. En effet, il existe de nombreuses manifestations cliniques différentes comme décrit précédemment. Le premier signe observé est souvent un indicateur essentiel de la localisation du foyer de la crise, et donc de la région du cortex impliqué.

On distingue deux types de crises. Les crises focales et les crises généralisées :

- Une crise focale est causée par une décharge anormale provenant la plupart du temps du cerveau périphérique. Elle induit des signes moteurs ou sensitifs localisés, de nature souvent asymétrique. Les signes cliniques sont donc latéralisés. De plus, le signe associé est indicateur de la région touchée, et donc de l'origine du foyer épileptique. Lorsqu'une représentation d'une aire d'un hémisphère est touchée, le foyer épileptique se trouve dans l'hémisphère cérébrale opposé. Elles sont souvent dues à des lésions structurelles.

Une crise focale se divise en deux catégories, et peut être simple, ou complexe :

- Une crise focale simple conserve l'état de vigilance et de lucidité. Les signes cliniques associés sont souvent restreint à un seul côté du cheval, et comprennent des trémulations épisodiques, tête tournée ou penchée, une flexion ou extension d'un membre, fasciculations musculaires du muscle facial, des contractions myocloniques sporadique de la tête et de l'encolure, un sialose (augmentation de volume de plusieurs glandes salivaires principales sans douleur ni infection ou signes inflammatoires), une mydriase.

- Une crise focale complexe se traduit par une déficience de l'état de conscience, avec plus ou moins de brefs épisodes de perte de conscience, et un comportement anormal, comme par exemple regarder dans l'espace, faire du head-shaking, effectuer une course maniaque, courir après sa queue, attaquer ses flancs et autres mutilations, attraper les mouches ou la lumière dans le vide, montrer des signes d'agression. Lors de la présence de comportement anormaux, cela suggère que le foyer épileptique inclut la participation du système limbique. (DODMAN *et al.*, 1996)

La subtilité et le caractère transitoire des signes cliniques rendent difficile la détection des crises focales. Elles peuvent aussi être interprétées comme une phase pré-ictale d'une crise imminente. C'est pourquoi une bonne observation clinique du début de la crise est primordial pour identifier et classifier celle-ci.

Dans l'étude de LACOMBE *et al.* de 2014, 66 % des crises sont focales, contre 23 % généralisées. 11 % sont non classées.

- Une crise généralisée implique le cortex cérébral entier et résulte d'une activité motrice bilatérale généralisée à tout le corps. Chez l'humain, elle est plus connue sous le nom de « grand-mal ». Les signes cliniques observés sont des contractions toniques de la majorité des muscles squelettiques ou un décubitus suivi par des périodes d'activités toniques puis cloniques des muscles causant un pédalage des membres. Une apnée est possible pendant la phase tonique. On retrouve aussi des mâchoires serrées et des mouvements de mâchonnement avec ou sans sialose, des pupilles dilatées, les poils hérissés, une excrétion urinaire ou fécale incontrôlées.

La conscience peut aussi être altéré et être le signe clinique initial observé. A l'heure actuelle, deux hypothèses existent. Soit le foyer initial de la crise se situe dans un des hémisphères cérébraux et se propage immédiatement au thalamus, ce qui diffuse et active tout le cerveau grâce au système diffus de projection cortical des neurones. Soit le foyer a pour origine le système thalamique lui-même. (LACOMBE, 2015)

Deux types de crises généralisées existent :

- Une crise généralisée primaire provient des deux hémisphères cérébraux depuis le déclenchement.
- Une crise généralisée secondaire survient suite à la progression d'une crise focale. Ici, le foyer épileptique provenant d'une région localisée du cortex cérébral périphérique se projette rapidement au cerveau entier. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009) Il est très difficile de différencier ce type de crise d'une crise primaire lorsque la progression est très rapide.

La plupart des crises observées en centre de référé équin (52 %) sont de type focales complexes avec (19 %) ou sans (33 % des crises) généralisation secondaire. La présentation de la crise est indépendante de la cause. (LACOMBE *et al.*, 2014) Elles sont aussi communément observées chez les poulains nouveau-nés et sont référencées comme des crises avec des mâchonnements « chewing-gum » et des mouvements de lèvres. (FURR, 1996)

3- Axe 3 : Syndrome épileptique

En médecine humaine, certains ensembles de symptômes sont spécifiques et peuvent être associés à un syndrome épileptique défini. Beaucoup de syndromes sont rapportés chez les humains. En pratique vétérinaire, cet axe est rarement utilisé. (CHANDLER, 2006)

4- Axe 4 : Cause des crises

L'axe 4 propose ici un classement par cause des crises. En effet, de nombreuses causes sont répertoriées. (LACOMBE *et al.*, 2015)

Elles sont classées selon le schéma suivant (**Figure 16**) :

- Crise réactive : survient suite à la réaction d'un cerveau en bonne santé à une maladie systémique temporaire. Cela inclut donc les anomalies électrolytiques (hyponatrémie, hypocalcémie), les maladies hépatiques, l'urémie, la septicémie ou encore les toxiques. Ces crises ne sont pas considérées comme de l'épilepsie vraie car il n'y a pas de trouble cérébral.

On classe ensuite les crises dites vraies avec affections cérébrales :

- Symptomatique, si on note un trouble cérébral structural comme une inflammation, une tumeur, une origine traumatique. L'anomalie est identifiée par des résultats anormaux aux tests neuro-diagnostiques. Cependant, un manque d'anomalie aux tests n'exclut pas la possibilité d'avoir des lésions intracrâniennes.

Une étude rétrospective sur la distribution des crises a été menée sur 104 chevaux et a mis en évidence que 36% des cas étaient affectés par une cause symptomatique. A chaque fois, un trouble structural était identifiable. (LACOMBE *et al.*, 2012) On retrouve respectivement :

1. Des néoplasies intracrâniennes : lymphome, oligodendriome, adénome pituitaire
2. Des granulomes de cholestérol
3. Des évènements vasculaires
4. Des méningites
5. Des traumatismes crâniens

Si les crises sont récurrentes, on parle d'épilepsie secondaire (i.e acquise).

- Cryptogénique, lorsqu'une origine intracrânienne est suspectée, en dépit de résultats anormaux aux test neuro-diagnostiques. La cause est alors inconnue.
- Idiopathique, ou épilepsie primaire essentielle : on considère qu'il existe une origine génétique présumée, sans cause structurale identifiable. Cette cause est rare chez le cheval en comparaison au chien, à l'exception des poulains arabes chez qui il existe de l'épilepsie idiopathique juvénile. (ALEMAN *et al.*, 2006)

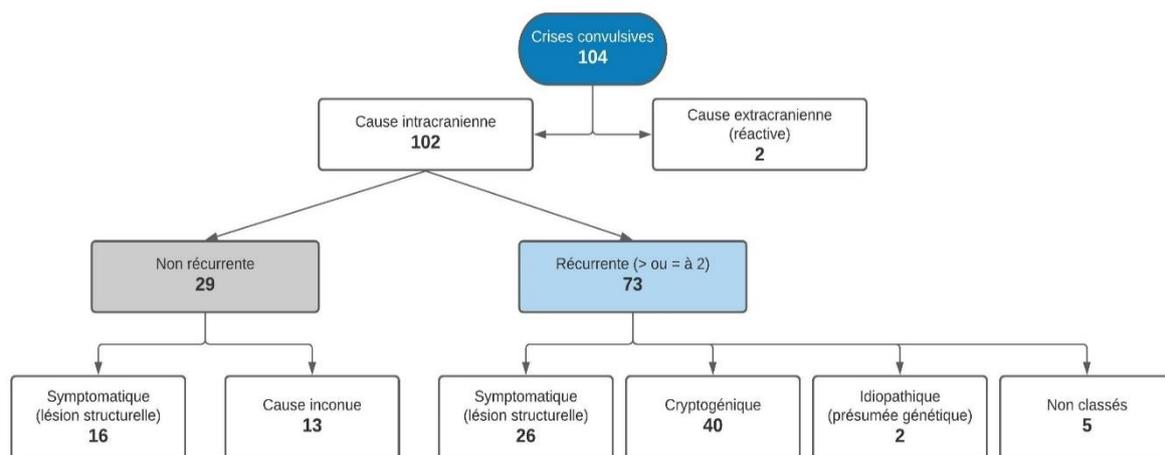


Figure 16 : Classification par cause des crises convulsives chez le cheval dans l'étude de Lacombe *et al.*, 2012

Dans l'étude de LACOMBE *et al.*, 2012, les causes les plus fréquemment observées chez le cheval sont symptomatiques (35,6 %) ou cryptogénique (54,8 % des cas).

Nous retiendrons cette classification par cause pour l'élaboration de la deuxième partie de ce travail.

5- Axe 5 : Degré de déficience

L'axe 5 correspond à la désignation optionnelle du degré de déficience causé par la condition épileptique.

En médecine vétérinaire, la classification se base sur les axes 2 et 4 en priorité. Ce système est aussi valable en médecine équine, comme le démontrent de récentes études sur une large population de cas. (LACOMBE *et al.*, 2012 ; LACOMBE *et al.*, 2014)

b. Nouvelle classification de 2017

Au fil des années et des découvertes sur les mécanismes des crises, la classification a évolué pour élaborer un réel outil diagnostique dans l'évaluation des patients atteints d'épilepsie. Ce processus de classification est par conséquent dynamique.

En 2017, une classification actualisée à partir de celle de 1989 a été proposée par la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE). Elle présente trois niveaux :

- Le type de crise : où il est admis que le patient a des crises convulsives. La crise est caractérisée selon la nouvelle nomenclature (FISHER *et al.*, 2017)
- Le type d'épilepsie : une fois le diagnostic posé, basé sur la définition de 2014 (FISHER, 2014), l'étape suivante est de caractériser le type d'épilepsie (focale, généralisée, focale et généralisée combinées, et non connue). Plusieurs types peuvent être présentes chez le même patient.
- Syndrome épileptique : le troisième niveau traite des syndromes épileptiques spécifiques. Un syndrome rassemble plusieurs éléments (symptômes, EEG, images) qui se produisent souvent ensemble.

La nouvelle classification introduit l'étiologie à chaque étape, à considérer à chaque étape. L'étiologie est divisée en 6 groupes choisis du fait de leur possibles conséquences thérapeutiques :

- Structurelle
- Génétique
- Infectieuse
- Métabolique
- Immunitaire
- Inconnue

PARTIE II

ORIGINES DES CRISES CONVULSIVES

De nombreuses anomalies du système nerveux sont possibles, aussi bien structurelles qu'environnementales. De ce fait, les causes responsables de crises convulsives sont variées : métaboliques, traumatiques, développementales ou encore infectieuses. Cependant, bien que différentes, ces causes ont toutes la capacité d'induire des mécanismes de décharges neuronales anormales, et par conséquent le déclenchement spontanée d'un foyer de neurones. Sont mis en cause des mécanismes d'altérations de l'homéostasie neuronale (environnement, activité inhibitrice et/ou excitatrice), dysfonctionnement dans le métabolisme du glucose ou de l'oxygène, ou des facteurs responsables du déclenchement spontané d'un groupe de neurones.

Afin d'établir un diagnostic précis, le vétérinaire peut s'appuyer sur un classement selon trois types d'origine de la crise. Il permet d'orienter le praticien vers une liste de diagnostic différentiel en fonction des premiers résultats cliniques de l'animal. On distingue les origines :

- Extracrânienne
- Intracrânienne
- Non connue

Une crise d'origine extracrânienne correspond à l'induction d'un dysfonctionnement neurologique suite à un trouble d'origine systémique. Ainsi l'environnement biochimique des neurones est altéré. Ces troubles systémiques peuvent être métaboliques, électrolytiques, ou encore toxiques. A l'inverse une origine intracrânienne fait référence à une altération directe des structures du cerveau, induit par des maladies du système nerveux central. Les crises sont dites d'origine non connue lorsqu'aucune anomalie extracrânienne ou intracrânienne ne peut être mise en évidence, et que la cause est inexplicée.

De plus, il est important de noter qu'il existe une variation individuelle d'un cheval à un autre par rapport au seuil de déclenchement d'une crise. Certains chevaux peuvent avoir un seuil plus bas et donc être davantage sujet à développer des crises. Le niveau du seuil est à priori définit génétiquement et inclut des déterminismes structurels et fonctionnels. Expérimentalement, il est possible de franchir le seuil de déclenchement des crises grâce à l'utilisation de certaines molécules convulsivantes ou par l'induction de chocs électriques. (MITTEL, 1997)

I- Origine extracrânienne

Une crise d'origine extracrânienne signifie que la cause de la crise convulsive prend origine en dehors du système nerveux. Le trouble affecte en premier lieu un ou plusieurs systèmes de l'organisme qui, dans un deuxième temps, affecte le fonctionnement des neurones au sein du système nerveux central. Différents organes peuvent être responsables de troubles systémiques à répercussions nerveuses, comme le foie ou les reins. Il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de l'affection et l'intensité des répercussions nerveuses. Certaines modifications systémiques subtiles peuvent causer de gros problèmes neurologiques, tandis que d'autres anomalies sévères vont juste engendrer des problèmes mineurs. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

La plupart du temps, l'examen neurologique inter-ictal est normal. En revanche, l'examen clinique et paraclinique peut mettre en évidence une anomalie systémique reliée à la cause de la crise. Parmi ces anomalies, on retrouve des troubles métaboliques, des déséquilibres électrolytiques, des toxiques ou encore des causes iatrogéniques.

A- Troubles métaboliques

Les troubles métaboliques représentent les causes les plus fréquentes de crises convulsives d'origine extracrânienne.

1- L'hyperammoniémie

L'hyperammoniémie est un trouble métabolique qui se traduit par augmentation de la concentration sanguine en ammoniac, avec taux supérieur à 60 $\mu\text{mol/L}$ de sang. Cette augmentation peut être la conséquence d'une surproduction, d'une augmentation de l'absorption et/ou d'une diminution de la clairance.

* Mécanisme physiologique :

L'ammoniaque est principalement produite par l'intestin et par le foie. Dans l'intestin, elle est produite suite à la dégradation de l'urée, d'acides aminés et de protéines apportées par l'alimentation. Cette dégradation est réalisée grâce à la population bactérienne située majoritairement au niveau du colon, et constituée de bactéries productrices d'uréase (enzyme dégradant l'urée en ammoniaque). Ces bactéries rassemblent de nombreuses *Enterobacteriaceae*, en particulier *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, *Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Ureaplasma urealyticum*, et *Proteus penneri*. L'ammoniaque est aussi produite par le catabolisme du glutamate des entérocytes et par les tissus périphériques, comme les muscles squelettiques. Ensuite, elle est acheminée vers le foie grâce à la veine porte. Le foie, plus précisément les hépatocytes, sont alors chargés de dégrader l'ammoniaque, via le cycle urémique. Elle est alors convertie en urée principalement par le foie, et dans certaines mesures par les reins. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

Chez les chevaux, le mécanisme le plus fréquent est la diminution de la clairance de l'ammoniaque, secondaire à une affection hépatique sévère, conduisant à une hépato-encéphalopathie.

i. Hépto-encéphalopathie

Une hépto-encéphalopathie, ou encéphalose hépatique est un syndrome clinique associé à une altération de l'état de conscience se mettant en place secondairement à une insuffisance hépatique.

* Mécanisme pathologique :

Ici, le mécanisme pathologique prend origine au niveau du foie. Lors de lésions hépatiques, induisant une insuffisance hépatique, l'ammoniaque s'accumule et est libérée dans la circulation systémique. On a donc une élévation du taux sanguin. Une fois dans la circulation sanguine, l'ammoniaque va rejoindre le cerveau, et, à de fortes concentrations, franchir la barrière hémato-encéphalique, et agir comme une neurotoxine au sein du système nerveux central. En effet, la glutamine synthétase astrocytaire va convertir l'ammoniaque, mais aussi le glutamate, en glutamine, qui agit comme un agent osmotique et peut augmenter le volume cérébral et donc induire un œdème cérébral. De plus, le cerveau a la capacité de se désintoxiquer de l'ammoniaque en la convertissant en glutamate, mais d'une part cette réaction enzymatique est limitée, et d'autre part cette conversion augmente le taux de glutamate. Or, le glutamate étant un neurotransmetteur excitateur majeur du SNC, cela implique que par cette voie, l'ammoniaque augmenterait la neurotransmission excitatrice, pouvant entre autre, induire des crises convulsives (**Figure 17**).

De plus, il semblerait que la glycine soit aussi impliquée dans ce mécanisme, puisque tout comme le glutamate, elle est augmentée lors d'insuffisance hépatique. Il a aussi été démontré que la modulation des niveaux de glycine permet de réduire la concentration d'ammoniaque lors l'hyperammoniémie. (APPLEGARTH et TOONE, 2004 ; KRISTIANSEN *et al.*, 2016)

Les mécanismes de toxicité de l'ammoniaque sur le SNC incluent en outre des changements structuraux de la barrière hémato-encéphalique, des changements dans les flux sanguins cérébraux, des effets sur les propriétés électrophysiologiques, ou encore des interférences avec des neurotransmetteurs ou avec les voies biochimiques. On peut donc en déduire que la pathophysiologie est multifactorielle.

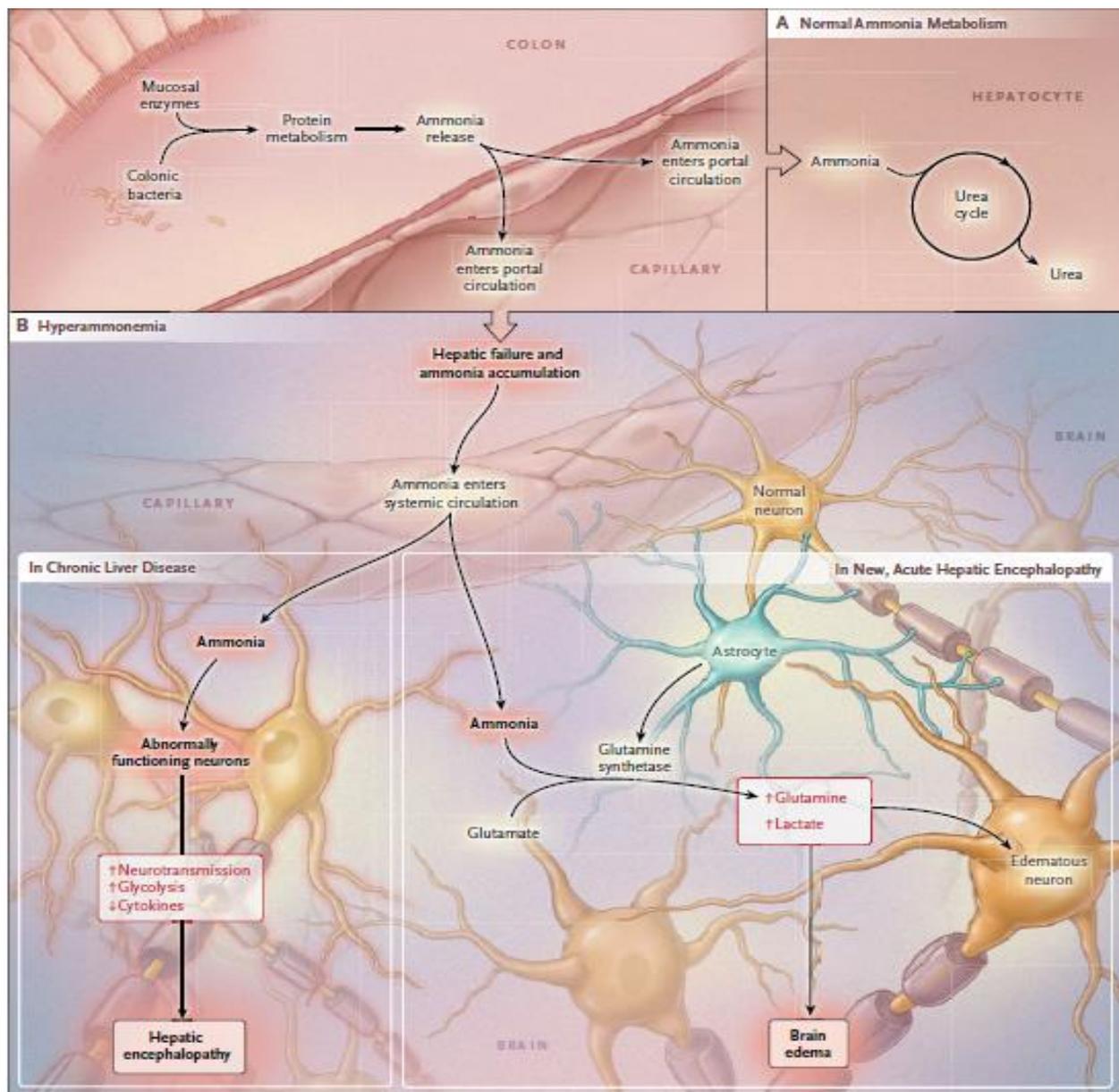


Figure 17 : Physiopathologie reliant l'hyperammoniémie et l'encéphalose hépatique (WIJICKS ,2016 ; Reproduit avec la permission du New England Journal of Medicine, Copyright Massachusetts Medical Society)

Chez les petits animaux domestiques, l'encéphalose hépatique est couramment causé par un shunt porto-systémique congénital. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009) Chez les chevaux, la cause la plus fréquente est liée à une nécrose aigue du foie d'origine auto-immune, connue sous le nom de maladie de Theiler. Le processus de cette maladie n'est pas encore bien compris, mais un parvovirus est suspecté (EqPV-H ; Equine parvovirus-hepatitis). (VENGUST *et al.*, 2020)

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques observés sont caractéristiques d'un dysfonctionnement cérébral. Aux prémices de l'affection, les symptômes peuvent être frustrés. De manière général, on note une modification du comportement avec altération de l'état mental, dépression, excitabilité, poussé au mur.

*** Diagnostic :**

La plupart du temps, l'encéphalose hépatique est objectivée par une hyperammoniémie et un dysfonctionnement hépatique. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre le taux d'ammoniaque dans le sang et la sévérité de l'atteinte hépatique. Cependant, cette affection implique des dommages sévères au foie, et le pronostic reste réservé.

ii. Hyper-ammoniémie idiopathique

L'hyperammoniémie idiopathique fait partie du diagnostic différentiel. Ce syndrome a été reconnu cliniquement et doit être envisagé. On le retrouve chez diverses races de chevaux et de poneys de tout âge, y compris chez le poulain nouveau-né.

*** Mécanisme pathologique :**

Cette affection se caractérise par une augmentation des concentrations sanguines d'ammoniaque sans anomalie hépatique. L'augmentation proviendrait du tractus gastro-intestinal. En effet, l'hyperammoniémie dite intestinale serait causée soit par une prolifération excessive de bactéries productrices d'uréase dans l'intestin, soit par une augmentation de l'absorption d'ammoniaque au niveau du tube digestif, en raison d'une altération de la perméabilité de la barrière intestinale.

Une étude récente sur deux chevaux atteints d'hyperammoniémie intestinale met en évidence l'isolation de bactéries *Clostridium sordellii* chez l'un, et de *Clostridium perfringens* chez l'autre. (DESROCHERS, 2003)

*** Tableau clinique :**

Dans ces cas, un historique de troubles gastro-intestinales est rapporté avec notamment des coliques, des diarrhées, de la fièvre, une léthargie. Des symptômes neurologiques peuvent aussi être présents comprenant de l'ataxie, une cécité, une poussée au mur, de la salivation, du bruxisme, de l'agressivité, un animal qui tourne en cercle, des crises convulsives, des chutes ou encore un décubitus.

*** Diagnostic :**

Aux analyses sanguines, des anomalies indiquant une atteinte gastro-intestinales sévères peuvent être observées avec notamment une leucopénie, une hypo-protéïnémie, des coagulopathies. Le diagnostic repose aussi sur la présence d'une azotémie, d'une acidose métabolique sévère, une lactatémie, une hyperglycémie, et des troubles électrolytiques. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

iii. Autres causes d'hyper-ammoniémie

Une maladie héréditaire responsable d'hyperammoniémie a été décrite chez les poulains de race Morgan. Cette maladie semble similaire au syndrome d'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (syndrome triple H) présent chez les humains. Ce syndrome provient d'un trouble du métabolisme du cycle de l'urée. Il apparaît chez les nouveau-nés et provoque des symptômes tels qu'une léthargie, de la dysphagie, une tachypnée, un déficit neurocognitif chronique, une encéphalopathie aiguë et/ou une dysfonctionnement hépatique chronique. (MCCONNICO *et al.*, 1997)

D'autres causes d'hyperammoniémie incluent des hémorragies intestinales, une infection par des bactéries productrices d'uréase dans d'autres organes, un shunt porto-systémique congénital ou acquis (HUG *et al.*, 2012), une obstruction de la veine porte par un thrombus ou par une tumeur (PATTON *et al.*, 2006), ou encore une intoxication par le robinier noir (*Robinia pseudoacacia*).

Enfin, les concentrations plasmatiques d'ammoniaque peuvent aussi augmenter de manière significative après un effort ou après une crise convulsive généralisée.

* Traitement de l'hyperammoniémie :

Le traitement d'une hyperammoniémie, quelle qu'elle soit, repose sur la correction des déficits volumiques et déséquilibres électrolytiques, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une autre part des mesures thérapeutiques inclue des traitements réduisant la concentration intestinale d'ammoniaque, comme l'administration d'antibiotique à large spectre tel que la néomycine (10-100 mg/kg PO q6h) et du lactulose (0.3mL/kg PO q6 ou q12h), ou une alimentation pauvre en protéines, permettent ainsi l'amélioration des signes cliniques d'encéphalose hépatique chez les humains et les chevaux.

2- Anomalies du métabolisme du glucose

i. Hypoglycémie

L'hypoglycémie, quelle qu'en soit l'origine, est une cause fréquente de crises convulsives reconnue chez les humains et les petits animaux domestiques. Elle est cependant plutôt rare chez le cheval adulte. Cela est probablement lié à la grande capacité de stockage de glycogène au sein du foie et du muscle du cheval.

Une hypoglycémie se définit par un taux de glucose sanguin inférieur à 89 mg/dL, soit 0,89 g/L de sang. Souvent, lorsque des crises surviennent chez des chevaux adultes en hypoglycémie, elles sont associées à une cause primaire et non à une hypoglycémie primaire. Par exemple on retrouve des maladies hépatiques aiguës responsables d'hépatocéphalopathie (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015), mais aussi des affections néoplasiques comme des adénomes pancréatiques (ROSS *et al.*, 1983), des carcinomes rénaux ou hépatiques (cholangiocarcinome) (WONG *et al.*, 2015), ou des mésotéliomes péritonéaux. L'hypoglycémie paranéoplasique est le deuxième syndrome le plus fréquemment observé.

Des pseudo-hypoglycémies peuvent être causées par de mauvaises manipulations des prélèvements, ou par des maladies telles que des endotoxémies. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

A l'inverse des adultes, les poulains nouveau-nés sont plus sujets aux hypoglycémies, et c'est une cause fréquente de crises convulsives. Leur capacité de stockage est en effet plus faible, mais ils sont aussi plus sujets à de nombreuses affections néonatales, et deviennent par conséquent incapable de maintenir une glycémie satisfaisante. C'est le cas lors de maladies congénitales ou d'atteintes musculaires comme une contracture tendineuse ou une faiblesse généralisée.

*** Mécanisme pathologique :**

Le glucose est un acteur majeur du fonctionnement cellulaire. Une hypoglycémie entraîne une baisse dans la concentration de glucose sanguin, et donc un déficit énergétique. Ce déficit altère la libération de deux neurotransmetteurs excitateurs majeurs : le glutamate et l'aspartate. Il supprime l'effet inhibiteur de l'adénosine sur la libération du glutamate et de l'aspartate, et entraîne une augmentation des concentrations extracellulaires en glutamate et aspartate. Ce qui favorise le déclenchement de signaux excitateurs. (BURKE et NADLER, 1989)

*** Tableau clinique :**

Les symptômes lors d'hypoglycémie sont des tremblements, de la faiblesse, une léthargie, un état mental altéré, des crises convulsives, un coma.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic passe par la réalisation d'une prise de sang et d'un dosage du glucose (normes 89-112 mg/dL / 4,9-6,2 mmol/L).

*** Traitement :**

Le traitement consiste en une perfusion intraveineuse de soluté de glucose 5% et le traitement de la cause primaire.

ii. Hyperglycémie

L'hyperglycémie est très rarement observée chez le cheval. Elle se traduit par un taux élevé en glucose sanguin, supérieur à 175-200 mg/dL, soit 1,75 - 2 g/L. Chez le cheval adulte, l'hyperglycémie est souvent secondaire à des conditions métaboliques comme le syndrome métabolique équin, une complémentation intraveineuse, ou bien à des tumeurs hypophysaires, et n'est qu'exceptionnellement résultante d'une hyperglycémie primaire. Elle n'est a priori pas inductrice de crises convulsives à elle seule, mais peut être mise en évidence dans certaines affections responsables de crises. Par exemple, des cas d'hyperglycémie chez des patients septicémiques, avec perte de glucose urinaire, ont montré la survenue de crises convulsives. (MITTEL, 1987)

3- Hyperlipidémie

Une hyperlipidémie est un dysfonctionnement du métabolisme des lipides, qui se caractérise par la présence d'une concentration élevée en lipides circulant dans le sang, majoritairement sous forme de triglycérides. Elle est en général associée à des périodes de stress physiologique (chirurgie, maladie) ou de balance énergétique négative.

Les hyperlipidémies sont plus fréquemment rencontrées chez les poneys, les chevaux miniatures et les ânes, et sont peu fréquentes chez les chevaux. Certains cas ont notamment été reporté chez des poneys en fin de gestation, en début de lactation et à la suite d'un transport prolongé. Cette affection comporte certaines similitudes avec la toxémie de gestation décrite chez les brebis.

*** Mécanisme pathologique :**

Lorsque la balance énergétique est négative, l'organisme essaye de maintenir un niveau de glycémie normal en diminuant son métabolisme énergétique. Pour cela, il diminue sa consommation en glucose, augmente donc la sécrétion de glucagon, et diminue la sécrétion d'insuline. Pour limiter l'utilisation du glucose, le corps utilise les acides gras comme première source énergétique. Cela induit une augmentation de la concentration sanguine en triglycérides. Or, cet état peut interférer avec certains processus physiologiques et homéostatiques, en particulier la sensibilité à l'insuline. Il y a alors perturbation du mécanisme d'absorption du glucose généralisée, avec par conséquent une répercussion du métabolisme énergétique au niveau du système nerveux central, et donc sur le fonctionnement des neurones.

Chez le cheval, plusieurs facteurs peuvent contribuer à des anomalies du métabolisme énergétique. La cause la plus fréquente est la résistance à l'insuline. Plusieurs affections favorisent l'hyperinsulinémie comme le syndrome métabolique équin, le dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse, ou encore les inflammations systémiques. (MCKENZIE, 2011)

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Lorsque l'hyperlipidémie est modérément augmentée, des signes tels qu'une anorexie, une baisse de la prise de boisson et une dépression sont observés. Lors d'atteintes plus sévères, des coliques, de la fièvre, de la diarrhée, une cachexie et de l'œdème ventral peuvent être observés.

Chez le chien, l'hyperlipidémie est mise en cause dans le phénomène de crises convulsives, notamment chez le chien de race Schnauzer miniature, avec l'apparition de crises convulsives entre 2 et 7 ans. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Chez la brebis en toxémie de gestation, on retrouve aussi des troubles neurologiques telles que des crises convulsives. Enfin, on observe aussi la présence de crises convulsives chez les poneys dans certaines conditions. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015).

Des complications sévères comprenant une lipidose hépatique et rénale ou la mort sont possibles.

Des anomalies hématologiques non spécifiques peuvent apparaître comme par exemple une hémococoncentration, une neutrophilie, une neutropénie, et une hyperfibrinogénémie, une acidose métabolique, plus rarement une azotémie.

*** Diagnostic :**

A l'examen sanguin, on remarque une élévation de la concentration sanguine en triglycéride. Plusieurs termes sont utilisés pour décrire les dyslipidémies en fonction de la concentration : hyperlipémie, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie et hypertriglycéridémie sévère (**Tableau IV**). Une élévation des triglycérides n'est pas forcément corrélée à une maladie clinique.

Tableau IV : Caractéristiques des différents types d'hyperlipidémies chez le cheval (d'après MCKENZIE, 2011)

Hyperlipidémies	Concentration en triglycéride (mg/dL)	Maladie clinique	Races affectées
Hypertriglycéridémie	> 100	Non	Toutes
Hyperlipidémie	< 500	Non	Toutes
Hypertriglycéridémie sévère	> 500	Rare	Grandes races
Hyperlipémie	> 500	Oui	Prédisposition des poneys, chevaux miniatures et ânes

*** Traitement :**

Le traitement doit être entrepris avant la manifestation d'une atteinte sévère. Cela passe par la reconnaissance des animaux à risques en identifiant les facteurs prédisposants. Chez les races prédisposées, une analyse sanguine incluant les triglycérides doit être réalisées de manière systématique.

La prise en charge médicale vise à corriger la cause sous-jacente et à rétablir la balance énergétique de l'équidé. Une alimentation entérale est possible si le cheval est suffisamment alerte ou si une sonde nasogastrique est posée. On considère que le besoin énergétique au repos chez les chevaux adultes hospitalisés est de 22 à 23 kcal/kg par jour. Sinon, une nutrition parentérale peut être mise en place et consiste en l'administration intraveineuse d'une solution de dextrose à 5 % (0,17 kcal/ml) à un débit de 1-2 mL/kg/h (5-10 kcal/kg/j) pour stimuler la production endogène d'insuline.

Dans les cas les plus sévères, une thérapie à base d'insuline 0,5 UI/kg BID en dose d'attaque, et d'héparine est indiquée. (MCKENZIE, 2011)

4- Anomalie de thermorégulation : Hyperthermie

Une hyperthermie est une augmentation de la température corporelle au-delà de la normale. Elle peut être liée à des causes environnementales, comme des températures extérieures élevées, ou à la suite d'une réaction à une infection, à des épisodes fébriles, induisant de la fièvre. Les chevaux peuvent par exemple présenter une hyperthermie suite à une mauvaise gestion de leur condition d'hébergement. Le phénomène de coup de chaud se produit quand le centre régulateur thermique hypothalamique ne peut plus maintenir la température du corps de l'animal. Cela se produit quand l'espace est confiné, peu ventilé avec des facteurs environnementaux incluant une haute humidité et des hautes températures.

Chez l'Homme, les crises induites par de la fièvre représente la cause la plus fréquente d'activité cérébrale anormale chez les enfants. Une élévation de température atteignant 40,6 à 41,7 degrés Celsius chez des patients avec un syndrome fébrile, comme lors de maladie virale aigue, ou à la suite de blessures ou de traumatismes, peut aussi engendrer des troubles neurologiques et des crises.

Cette anomalie peut donc contribuer au développement de crises convulsives chez le poulain et le cheval adulte.

*** Mécanisme d'action :**

La température influence de nombreux processus cellulaires, tel que l'activité électrique des neurones. La fonctionnalité de nombreux canaux ioniques neuronaux dépend de la température physiologique (36-42 degrés Celsius), qui module aussi l'amplitude de la plupart des courants ioniques. Cela signifie qu'une élévation de température au sein du tissu cérébral peut augmenter la fréquence, la magnitude et la synchronisation neuronale conduisant aux crises.

De plus, la fièvre implique la libération de cytokines et médiateurs inflammatoires dans le corps et dans le cerveau. Certaines cytokines, comme l'interleukine IL-1 β favorise l'excitabilité neuronale, comme expliquer dans le paragraphe « Le rôle de l'inflammation » de la partie I.

Enfin, l'hyperthermie provoque une hyperventilation et une alcalose. Or, l'alcalose de l'environnement neuronal contribue à l'excitabilité. (DUBE *et al.*, 2007)

*** Traitement :**

La crise peut elle-même induire une élévation de la température. Le traitement d'urgence consiste à refroidir le corps avec une douche froide, de la glace sur la tête pour abaisser la température corporelle.

Des études sont en cours concernant la mélatonine, une neurohormone qui aurait des propriétés anticonvulsivantes vis-à-vis de modèles expérimentaux de crises convulsives fébriles liées à l'hyperthermie. (MOGULKOC *et al.*, 2019)

5- Maladies rénales

Une anomalie de la fonction rénale, avec une élévation des paramètres rénaux et urémie a été décrite comme responsable d'altération du comportement et pouvant causer des crises chez les petits animaux domestiques. En effet, une urémie chronique est une cause rare mais possible d'encéphalopathie rénale. La plupart du temps, cela se déroule chez les jeunes chiens ayant des maladies rénales congénitales. Cependant chez le cheval, une augmentation de la valeur des paramètres rénaux dans le sang, tels que l'urée (Blood Urea Nitrogen ; BUN) et la créatinine, n'ont pas démontré l'induction de crise.

Néanmoins, une atteinte rénale sévère cause d'autres anomalies notamment des désordres électrolytiques, telle qu'une acidose, une hypoglycémie ou encore une hypocalcémie. Ces conditions métaboliques peuvent par la suite déclencher des crises convulsives. Par exemple chez le chat, les maladies rénales chroniques peuvent causer une hypertension ainsi que des vasculopathies responsables d'encéphalopathies ischémiques, à l'origine de crises.

Ainsi, un cheval qui développe des signes neurologiques devrait subir une exploration fonctionnelle des reins, comprenant une analyse biochimique des paramètres rénaux ainsi qu'une analyse urinaire afin d'exclure une potentielle maladie rénale. (MITTEL, 1987)

B- Déséquilibres électrolytiques

La régulation des électrolytes intracellulaires et extracellulaires implique divers mécanismes visant à maintenir un certain équilibre. Tout écart, qu'il s'agisse d'un trouble hypo ou hyper-osmolaire, peut mener à des déséquilibres électrolytiques sévères. Or, les tissus excitables comme les cellules nerveuses, sont très sensibles aux perturbations des concentrations électrolytiques, notamment pour les ions potassium, calcium, sodium et magnésium. C'est pourquoi, les encéphalopathies associées à ces déséquilibres causent des crises convulsives, ainsi que d'autres symptômes cliniques de dysfonctionnement cérébral.

Les déséquilibres électrolytiques sont révélés par une analyse sanguine ionogramme.

1- Déséquilibre potassique : Hyperkaliémie

Le potassium est un ion essentiellement régulé par flux membranaire grâce au mécanisme acido-basique d'une part, mais aussi grâce aux catécholamines et l'insuline. Le rein régule son absorption et son excrétion. L'hyperkaliémie est donc un trouble électrolytique caractérisé par un excès d'ion potassium dans le sang.

Chez l'humain et les petits animaux domestiques, la plupart des hyperkaliémies proviennent d'atteintes rénales sévères. Cependant, ce fait n'a pas avéré chez le cheval. On retrouve plutôt des affections comme l'uro-péritoine chez le poulain. D'autres cas d'hyperkaliémie chez le chien sont décrites suite à des insuffisances adrénocorticales comme c'est le cas pour la maladie d'Addison, ou lors d'un arrêt brutal après utilisation prolongée d'une thérapie à base de corticostéroïdes. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Concernant les chevaux, les causes d'hyperkaliémie ne sont pas bien décrites. Une maladie génétique, appelée paralysie périodique hyperkaliémique familiale existe chez le cheval de race Quarter Horse. On note une hyperkaliémie, et les signes cliniques se traduisent par des faiblesses musculaires, ataxie, tremblements, paralysie et des épisodes ressemblant à des crises convulsives. Attention cependant, cette affection ne cause pas de crises convulsives. (NAYLOR, 1994)

*** Mécanisme pathologique :**

Le mécanisme de l'induction des crises convulsives lié à une hyperkaliémie vient du fait de l'irritation de la membrane des cellules neuronales par l'excès de potassium.

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques incluent une léthargie, une faiblesse musculaire, des tremblements, des symptômes cardiaques (arythmie, bloc, bradycardie, fibrillation par exemple), des crises convulsives, la mort.

*** Diagnostic :**

Elle est diagnostiquée lorsque la concentration sanguine en potassium est supérieure à 4,8 mmol/L (normes : 3,1 – 4,8 mmol/L).

*** Traitement :**

Le traitement consiste en une alcalinisation du sang et la mise en place d'un traitement de support.

Une hyperkaliémie iatrogénique peut se produire chez les chevaux recevant une perfusion de soluté potassique intraveineuse. Pendant cette procédure, il est important de vérifier que la supplémentation en potassium n'entraîne pas des taux anormalement élevés afin de prévenir les arythmies cardiaques. Des taux sanguins en potassium supérieurs à 8-10 milliéquivalents par litre peuvent mettre la vie du cheval en danger.

2- Déséquilibre calcique

Suite à l'exposé de la partie I, il apparaît clair que le calcium joue un rôle majeur dans le fonctionnement neuronal, et participe activement à l'équilibre de l'environnement ionique cérébral.

i. Hypocalcémie

Une hypocalcémie est définie comme une concentration anormalement basse de calcium dans le sang.

Des cas d'hypocalcémie sont décrits lors d'éclampsie chez le cheval, ou chez des poulains nouveau-nés admis à l'université de l'état du Michigan, et ayant des crises convulsives. Les causes de l'hypocalcémie n'ont pas pu être déterminées. Sont suspectés une hypoprotéïnémie ou un syndrome de malabsorption. (MITTEL, 1987) Chez le chien, des cas de parathyroïdites sévères ont été rapportés comme pouvant causé des hypocalcémies. (SHERDING *et al.*, 1980)

De plus, chez le poulain, une étude évoque une potentielle hypocalcémie idiopathique chez 5 poulains, âgés de 4 jours à 5 semaines au début des signes cliniques. Aucune cause n'a pu être mise en évidence, et les auteurs ont conclu à une affection idiopathique comparable aux syndromes hypocalcémiques néonataux décrits en médecine humaine.

Des causes responsables d'hypocalcémie chez ces poulains devraient être davantage explorées telles que la présence d'une maladie rénale aiguë ou chronique, une résistance à la PTH, une insuffisance de calcium alimentaire ou une absorption insuffisante par le tractus gastro-intestinal, une pancréatite, une toxicité de la cantharidine, un excès de phosphore alimentaire, une carence en magnésium et une hypoparathyroïdie primaire. (BEYER *et al.*, 1997)

* Mécanisme pathologique :

Le mécanisme induit par un manque de calcium, provoque une baisse de la libération d'acétylcholine. Or l'acétylcholine est un puissant neurotransmetteur qui agit sur les récepteurs cholinergiques postsynaptiques de type nicotinique et muscarinique. Les récepteurs nicotiniques jouent un rôle dans la régulation des neuromédiateurs, tandis que les récepteurs muscariniques jouent un rôle dans la modulation de l'excitabilité des neurones.

* Tableau clinique :

L'hypocalcémie peut se manifester de différentes manières. La plupart du temps, on observe des fasciculations musculaires, des tremblements, une hyperhydrose, de la salivation et un trismus (difficulté à ouvrir la mâchoire), des spasmes diaphragmatiques synchrones, des signes de coliques, une tachycardie, de la diarrhée, une tétanie, des démarche anormales chancelantes avec hypermétrie, ataxie, un décubitus, des convulsions avec plus ou moins opisthotonos ou un extension rigide des membres. (BEYER *et al.*, 1997 ; ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

*** Diagnostic :**

Le diagnostic est réalisé par analyse du calcium total dans le sang. On dit qu'un animal est hypocalcémique lorsque la valeur est inférieure à 2.50 mmol/L de sang (normes : 2,5 - 3,2 mmol/L ou 10 – 12,8 mg/dL).

*** Traitement :**

Le traitement consiste en la supplémentation intraveineuse de carbonate de calcium et du calcitriol (vitamine D). Dans le cas de l'hypocalcémie idiopathique, on note une résolution rapide mais transitoire des signes cliniques après administration, mais aucune augmentation sérique des concentrations de calcium. La raison pour laquelle ces poulains n'ont pas réagi à la supplémentation est inconnue. Quatre des 5 poulains de cette étude sont morts de problèmes liés à leur hypocalcémie.

ii. Hypercalcémie

La cause principale d'hypercalcémie est liée au syndrome de l'hypercalcémie humorale d'origine maligne (HHM), diagnostiqué plus fréquemment chez les chevaux gériatriques. Ce syndrome est l'un des syndromes paranéoplasiques les plus couramment rencontrés chez le cheval, et est retrouvé chez près de 25% des chevaux atteints de carcinome épidermoïde gastrique. Les autres tumeurs mises en cause sont le myélome multiple, divers carcinomes, le lymphome, ou encore des tumeurs mésoenchymateuses de l'ovaire.

L'hypercalcémie est liée à la sécrétion par la tumeur maligne d'un facteur hyperglycémiant. Ce facteur est libéré dans la circulation sanguine. Il s'agit d'une hormone peptidique, la PTHrp (PTH-related peptide), qui possède la même activité que l'hormone parathyroïdienne physiologique. Cela conduit à la résorption osseuse et à l'augmentation de la concentration de calcium dans le sang. Les autres médiateurs impliqués sont les prostaglandines, des facteurs d'activation des ostéoclastes.

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques sont variés et en lien avec l'homéostasie du calcium qui comprend les systèmes digestif, cardio-vasculaire, neuromusculaire et urogénital. On a donc une anorexie, une constipation par diminution de la motilité gastro-intestinale, de la faiblesse, des syncopes par diminution de la contractilité du myocarde, des modifications du comportement, une léthargie, un coma, des convulsions, des contractions musculaires, une polyuro-polydipsie du fait de la diminution de la fonction rénale et de la capacité de concentration des urines. Des cas graves d'insuffisance rénale aigüe ont été rapportés suite aux effets toxiques du calcium ionisé à concentration élevée dans les tubules rénaux. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

3- Déséquilibre de l'ion sodium : Hyponatrémie

Une hyponatrémie est définie par une diminution de la concentration plasmatique en sodium, dans le sang. On a alors un excès d'eau par rapport au sodium.

C'est un désordre électrolytique fréquent en pratique équine, mais elle ne provoque que très rarement des troubles nerveux cérébraux ou une encéphalopathie. Ce syndrome est rapporté notamment chez des animaux présentant des diarrhées, ou recevant des diurétiques, de même que chez des poulains atteints de rhabdomyolyse, maladie rénale (26,1 %), entérocolite (23,2 %), d'uro-péritoine (21,7 %). (COLLINS *et al.*, 2016) Les maladies intestinales induisant des diarrhées sont la cause la plus fréquente d'hyponatrémie sévère. Une hyponatrémie est aussi rencontrée chez les animaux après une période de privation d'eau qui engorge beaucoup d'eau d'un coup créant des conditions hypo-osmolaires. Par exemple sur des animaux n'ayant pas accès à l'eau lorsqu'elle est gelée. (HARDEFELDT, 2014)

*** Mécanisme pathologique :**

L'hyponatrémie diminue l'osmolalité du liquide extracellulaire, entraînant un mouvement d'eau dans les cellules et provoquant un œdème cérébral. L'augmentation de la pression intracrânienne et l'œdème cérébral sont à l'origine de dysfonctionnements neurologiques.

*** Tableau clinique :**

On trouve de l'abattement, des comportements anormaux tels que de la marche compulsive, une poussée au mur, des mouvements anormaux de la langue, des mâchonnements, une cécité d'origine corticale, une ataxie, des crises convulsives, notamment chez des poulains nouveau-nés en hyponatrémie. Un opisthotonos peut parfois être observé.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic repose sur un ionogramme sanguin. Une hyponatrémie est caractérisée par une valeur en sodium inférieur à 132 mmol/L de sang (normes : 132-146 mmol/L). Dans notre étude, une azotémie est mise en évidence chez les poulains compatible avec une maladie rénale aigüe.

*** Traitement :**

Le traitement consiste en une supplémentation intraveineuse en sodium. La correction du déficit a permis la résolution des symptômes chez les poulains atteints d'hyponatrémie. (HARDEFELDT, 2014)

4- Hypomagnésémie

Le magnésium est un ion très important puisqu'il est impliqué dans plus de trois cent réactions enzymatiques. Il permet notamment l'activation des ATPases, comme la pompe Na/K ATPase qui régule le potentiel membranaire, ou encore la régulation des pompes et canaux calciques qui contrôlent la concentration intracellulaire de calcium. Il participe aussi dans de multiples synthèses protéiques. Ainsi, un manque de cet ion, aussi appelé hypomagnésémie, peut être associé à une grande variété de maladies. Elle touche préférentiellement les chevaux de plus d'un an. Les affections les plus fréquentes sont les coliques (32,1 %), des maladies gastro-intestinales, des affections autres que gastriques chez les poulains, des maladies systémiques multi-organiques, et des maladies ophtalmiques. (JOHANSSON *et al.*, 2003)

*** Mécanisme pathologique :**

Ce type d'affection survient lorsqu'il y a une diminution d'absorption au niveau de l'intestin grêle, ou une anomalie de réabsorption rénale, secondaire à une acidose tubulaire rénale, une insuffisance rénale aiguë, une fluidothérapie trop importante, une hypercalciurie, un diabète sucré, un traitement aux diurétiques ou aux aminoglycosides. Une hypomagnésémie peut être observée après une augmentation de l'absorption cellulaire de magnésium suite à l'administration d'insuline, une endotoxémie ou encore une hypothermie. Une carence en magnésium est envisageable, mais elle semble rare chez le cheval.

L'hypomagnésémie induit une augmentation de l'excitabilité des muscles et des cellules nerveuses du fait de l'augmentation de la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses, ainsi qu'une augmentation de la concentration calcique intracellulaire.

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques sont : des tremblements, une tétanie, de la faiblesse, de l'anorexie, une apathie et plus rarement des crises convulsives. L'hypomagnésémie avec ou sans hypocalcémie provoque la tétanie, alors que l'hypomagnésémie avec hypokaliémie provoquent une faiblesse généralisée.

Un parallèle peut être fait chez les veaux, où des crises convulsives ont été décrites lors de tétanie d'herbage. Cette maladie provient d'une carence en magnésium et induit des signes nerveux avec baisse d'appétit, léthargie, tremblements, et convulsions. Cette maladie est rare mais peut être mortelle. (JOHANSSON *et al.*, 2003)

Enfin, les chevaux présentant une hypomagnésémie sont plus susceptibles d'avoir des coliques, une diarrhée aiguë, ou des maladies respiratoires infectieuses.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic est réalisé par analyse sanguine. On note une diminution de la concentration plasmatique en ion magnésium, avec un taux inférieur à 0,70 mmol/L de sang (normes 0,7 - 1,027 mmol/L ou 1,7 - 2,5 mg/dL).

*** Traitement :**

Le traitement est symptomatique et causal.

C- Toxiques

Les cellules nerveuses sont aussi très sensibles aux toxines. Chez le cheval, les intoxications ne sont pas fréquentes. Elles sont en grande partie dues à l'ingestion de plantes toxiques, de champignons, mais peuvent aussi être liées à des molécules de l'environnement. Elles se rencontrent plus fréquemment en été, ou à la fin de l'automne, et peuvent avoir une distribution régionale, ou localisée. Il est donc important de connaître les toxiques présents dans la région d'exercice.

Les présentations cliniques sont très diverses, peuvent être aiguës, et souvent létales. Certaines intoxications sont responsables d'une maladie chronique. Les intoxications aiguës sont plus faciles à diagnostiquer, contrairement aux intoxications chroniques du fait d'une exposition à un toxique des semaines à des mois précédant les signes cliniques actuels.

Chez un animal ayant des crises convulsives, bien qu'elles soient un symptôme peut fréquent, la cause toxique doit être explorée. D'autant plus si plusieurs animaux sont affectés, si on note des signes cliniques inhabituels ou des cas de morts inexplicables. Ainsi, lors de l'anamnèse, différents paramètres sont à prendre en compte : l'introduction récente de nouveaux animaux, un changement dans l'alimentation, un nouvel aliment, une alimentation de mauvaise qualité, une modification de l'abreuvement ou l'ingestion d'eau contaminée, une modification de la gestion des chevaux, l'administration de médicaments, diffusion de produits phytosanitaires dans l'environnement, ou encore des conditions météorologiques inhabituelles.

En France, entre 2004 et 2014, 32,2% des intoxications équinées proviennent de l'environnement. Parmi celles-ci, 50,3% des toxiques sont des plantes, 26,6% sont des pesticides, 18,8% sont de causes diverses, et 8,1% sont des polluants. (ROYER, 2017)

1- Plantes

Les plantes représentent la catégorie principale de toxiques chez le cheval, bien que l'incidence reste faible du fait du comportement alimentaire sélectif de cette espèce. Ils peuvent manger directement la plante toxique ou l'ingérer accidentellement dans le foin ou l'alimentation distribuée. (CENTRE ANTIPOISON ANIMAL, 2021) Le **Tableau V** reprend de manière non exhaustive les principales plantes susceptibles de déclencher des crises convulsives.

Tableau V : Plantes toxiques chez le cheval

Plante	Agent toxique	Dose toxique	Signes cliniques	Traitement
Buis <i>Buxus sempervirens</i>	Alcaloïdes stéroïdiens du groupe des prégnanes : cyclobuxine, buxénine, buxamine	Mortel à 750 grammes de feuilles pour 500kg	Dyspnée, arrêt respiratoire, coliques, diarrhée +/- hémorragique, abattement, tremblements, ataxie, paralysie, convulsions	Symptomatique et éliminatoire Pronostic sombre
Datura <i>Datura stramonium</i>	Alcaloïdes toxiques (tropanes) : hyoscyamine, scopolamine et atropine → Propriétés parasympholytiques, s'opposent aux effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques	5 grammes de graine par jour pendant 10 jours, ou 122 grammes en une prise	Tachycardie, tachypnée, anorexie, coliques, iléus, ténésme, PUPD, abattement, mydriase, décubitus, tremblements, ataxie, convulsions, coma	Symptomatique et éliminatoire Pronostic modéré selon ingestion
Fougère aigle <i>Pteridium aquilinum</i>	Glycoside instable : ptaquiloside → Propriétés carcinogènes, responsable d'aplasie médullaire (pancytopénie) + thiaminase, catalyse la destruction de la thiamine (vitamine B1)	10-20 % de fougère dans le foin pendant 1 mois environ	Dyspnée, bradycardie, arythmies, hyperthermie, pica, anorexie, léthargie, cécité, ataxie, décubitus, convulsions, opisthotonos	Symptomatique, éliminatoire et spécifique (Vitamine B1 0,25 à 0,5 mg/kg/j IV lente ou IM pendant 7-14 jours) Pronostic réservé
Gui <i>Viscum album</i>	Accumule les constituants actifs de ses hôtes (espèce parasite) + protéines alcalines, polypeptides (viscotoxines, viscine), et lectines (viscumine)	Non connue	Hypotension, bradycardie, dyspnée, coliques, gastrite, stomatite, diarrhée, myosis ou mydriase, ataxie, convulsions	Symptomatique et éliminatoire Pronostic sombre si ingestion importante
If <i>Taxus baccata</i>	Huiles volatiles irritantes, alcaloïdes (taxine A et B), acides hydrocyaniques (éphédrine et cyanide) qui bloquent l'influx cellulaire à travers les canaux sodiques et calciques	0.5 à 2g/kg	Collapsus, brady/tachy-cardie, hypotension, arythmies, bradypnée, dyspnée, hyperthermie, coliques, diarrhée, excitation, ataxie, tremblements, mydriase, convulsions, coma, mort	Symptomatique et éliminatoire Pronostic sombre voir nul si présence de symptômes
Laurier cerise <i>Prunus laurocerasus</i>	Hétéroside cyanogénétique (laurocésarine) dont 1-2 g/kg d'acide cyanhydrique (inhibe la cytochrome oxydase et bloque l'utilisation de l'oxygène cellulaire) → Asphyxie cellulaire et tissulaire	Non connue	Dyspnée, polypnée, tachycardie, arythmies, ataxie, tremblements, mydriase, convulsions, inconscience	Symptomatique et éliminatoire Pronostic sombre si présence de symptômes
Laurier rose <i>Nerium oleander</i>	Hétérosides cardiotoniques (oléandrine, digitoxigénine, néine, folinerine, rosagenine) → Inhibition de la pompe Na/K ATPase des membranes cellulaires	30-50 g/kg de PV	Tachycardie et bradycardie, arythmies, extrémités froides, pouls faible, anorexie, coliques importantes, diarrhée +/- hémorragique, trémulations, décubitus, convulsions, mort subite	Symptomatique et éliminatoire Pronostic très sombre
Marronnier <i>Aesculus hippocastaneum</i>	Saponine (esculine : propriétés anti-coagulantes), hétérosides, acide oxalique	Non connue	Troubles digestifs dont nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, troubles nerveux dont dépression, paralysie et convulsions	Symptomatique et éliminatoire Sombre si ingestion massive
Renoncule âcre <i>Ranunculus acris</i>	Renonculine qui libère de la protoanémone (effet très irritant)	Non connue	Stomatite, colique, anorexie, diarrhée, trémulations, excitations, convulsions, irritations cutanées	Symptomatique et éliminatoire Pronostic très bon

Robinier faux acacia <i>Robinia pseudoacacia</i>	Robine → protéine toxique (toxalbumine) qui inhiberait la synthèse protéique	Non connue	Tachycardie, arythmies, pouls faible, tachypnée/dyspnée, anorexie, hypersalivation, coliques modérées, diarrhée +/- hémorragique, abattement, faiblesse, hyperexcitabilité, parésie postérieure, ataxie, mydriase, convulsions, coma	Symptomatique et éliminatoire Pronostic plutôt favorable
Thuya <i>Thuja occidentalis</i>	Monoterpène : thuyone (action locale irritante et vertus convulsivantes)	Non connue	Abattement, faiblesse, prostration, convulsions violentes, mort, hypersalivation, diarrhée hémorragique, coliques violentes	Symptomatique et éliminatoire Pronostic plutôt favorable
Trèfle hybride <i>Trifolium hybridum</i>	Hétéroside cyanogénétique (lotaustraline) → Possible photosensibilisation secondaire	Non connue	Cedème cutané, dermatite des zones dépigmentées, prurit intense, érythème, vésicules, croûtes, anorexie, hypersalivation, coliques, diarrhée ou constipation, ictère, urine foncée, abattement, dépression/excitation, ataxie, convulsions, poussée au mur/marche en cercle	Symptomatique et éliminatoire Pronostic très réservé en cas d'atteinte hépatique
Troène commun <i>Ligustrum vulgare</i>	Glycosides secoiridoïdes	Non connue	Congestion des muqueuses, hypothermie, tachycardie, pouls faible, diarrhée, colique, dermatite de contact, ataxie, mydriase, paralysie, convulsions, mort	Symptomatique et éliminatoire Pronostic plutôt favorable
Locoïsme <i>Astragalus Oxytropis Swainsona</i>	Alcaloïde indolizidinique: inhibe l' α -mannosidase et formation de vacuoles intracytoplasmique dans divers tissus, dont le SNC au niveau des cellules du cortex cérébral et du cervelet	Non connue	Léthargie, dépression, changements de comportements, ataxie, perte de poids, perturbation de la coordination des mouvements	Symptomatique Pronostic réservé

Des intoxications aux mycotoxines sont aussi retrouvées chez le cheval. En effet, les mycotoxines sont des toxines produites par diverses espèces de champignons microscopiques telles que les moisissures. On retrouve le plus souvent les mycotoxines Fumonisines, produites par le champignon *Fusarium verticillioides*. Le cheval se contamine en ingérant des aliments comme du foin ou des grains moisissés, ou par la moisissure présente dans l'environnement.

Parmi les différents types de Fumonisines, le Fumonisine B1 est la plus toxique. Cette molécule est un inhibiteur compétitif des sphingosines et sphinganine N-acétyltransférases à l'origine de la synthèse de sphingolipides. Ces sphingolipides sont extrêmement importants et jouent un rôle dans le maintien de la structure cellulaire, dans la communication intercellulaire, les interactions avec la matrice extracellulaire, ainsi que dans la transduction de l'influx nerveux. La dose toxique est de 0,6 à 2,1 mg/kg.

* Mécanisme pathologique :

Cette intoxication provoque en effet une leucoencéphalomalacie, c'est-à-dire des zones de nécrose focales de la matière blanche du cortex cérébral. Ces zones de nécroses vont engendrer une liquéfaction de la matière et entraîner un œdème cérébral à l'origine des troubles nerveux.

*** Tableau clinique :**

On retrouvera donc comme signes cliniques des troubles digestifs (anorexie, ictère), des troubles cardiorespiratoires avec des difficultés respiratoires, bradycardie ou œdèmes des naseaux, et des troubles nerveux multiples tels qu'une altération du comportement, de l'ataxie, de la faiblesse voire un décubitus, des déficits nerveux crâniens asymétriques, de la cécité, une baisse du tonus linguale, une poussée au mur, des convulsions, ou un coma. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

2- Pesticides et polluants

Cette catégorie de toxiques représente la deuxième cause la plus fréquente d'intoxication. On y retrouve divers produits tels que produits phytosanitaires, les engrais, les herbicides, les insecticides, les molluscicides et les raticides.

Les polluants sont la dernière catégorie de toxiques rencontrés chez le cheval. On y retrouve les métaux lourds tels que le fer, le plomb ou encore le sélénium. La principale source d'exposition au plomb chez les chevaux est un forage d'eau contaminée à proximité de fonte de plomb, de mines de plomb ou d'industries de recyclage de batteries. On peut aussi en trouver dans le fourrage avec des résidus de batteries ou de vieilles peintures. (SOJKA *et al.*, 1996)

Le **Tableau VI** liste les différents pesticides et polluants responsables d'intoxication chez le cheval (liste non exhaustive).

Tableau VI : Agents toxiques chez le cheval

Agent toxique	Mécanisme d'action	Dose toxique	Signes cliniques	Traitement
Rodenticides anticoagulants (Anti-vitamine K)	Inhibiteurs non compétitifs de la vitamine K époxyde réductase, un complexe enzymatique responsable du recyclage de la vitamine K1, résultant en un blocage du cycle d'activation des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X)	Non connue	Anomalies de coagulation : épistaxis, anémie, hémorragies massives, tachycardie, hypothermie, méléna, hématurie, crises convulsives en cas d'hémorragies cérébrales	Symptomatique, éliminatoire, et spécifique : vitamine K1 1mg/kg PO BID 4-6 jours (AVK 1 ^{ère} génération), 2,5-5 mg/kg pendant 2-4 semaines (AVK 2 ^e et 3 ^e générations) Bon pronostic si diagnostic précoce, sombre sinon
Engrais NPK (Azote, phosphore, potassium), puis , dérivés nitrés, produits biologiques	Mécanisme dépend du type d'engrais (NPK → irritation des muqueuses Dérivés nitrés peu toxiques Tourteau de ricin : ricine → nécrose de la muqueuse intestinale	1,5 g/kg pour les dérivés d'ammonium, > 4g/kg pour les engrais à base d'urée	Tachypnée, dyspnée, arythmies, hyperthermie, coliques, hypersalivation, diarrhée +/- hémorragique, léthargie, incoordination, poussée au mur, agitation, tremblements, convulsions	Symptomatique, éliminatoire, et spécifique : bleu de méthylène 8,8 mg/kg IV ou vitamine C 30 mg/kg q6-8h pendant 24-48h

Herbicides Ex : Glyphosate, triclopyr, chlorate de soude, sulfate de fer	Irritation locale importante → toxicité digestive	Non connue	Tachycardie, collapsus, dyspnée, fibrose pulmonaire, hyperthermie, déshydratation, hypersalivation, anorexie, douleur abdominale, diarrhée, méléna et/ou hémochézie, insuffisance hépatique, IRA, faiblesse, tremblements ataxie, convulsions,	Symptomatique et éliminatoire
Inhibiteurs des cholinestérases Insecticides organophosphorés, carabamates	Inhibiteur des récepteurs de l'enzyme acétylcholinestérase → activité excessive de l'acétylcholine et une dépolarisation prolongée des cellules	Variable	Signes aigus de l'activation des récepteurs muscariniques : hypersalivation, jetage, hypersécrétion bronchique/bronchospasme, dyspnée/toux, myosis, larmolement, bradycardie, hypotension, miction, coliques, diarrhée, incontinence urinaire et fécale. Puis parfois signes d'activation des récepteurs nicotiniques : rigidité, tremblements, faiblesse et excitation centrale (tremblements, convulsions)	Symptomatique, éliminatoire et spécifique : atropine 0,1 à 0,5mg/kg ou glycopyrrolate 0,1 mg/kg, ¼ IV, ¼ SC ou IM Pronostic réservé
Métaldéhyde (Molluscicide)	Hydrolysé en acétaldéhyde → enzymes hépatiques inaptes + diminution des concentrations cérébrales en GABA, noradrénaline et sérotonine	60 à 360 mg/kg	Tachypnée/dyspnée, tachycardie, déshydratation, hypothermie, sudation, hypersalivation, diarrhée, coliques, tremblements, ataxie, narcose, hyperesthésie, convulsions	Symptomatique et éliminatoire Pronostic très sombre
Pyréthrinoïdes Insecticides dérivés des pyrèthres naturels	Substance lipophile qui lie des canaux ioniques (chloriques, sodiques) → Excitabilité et dépolarisation cellulaire	Non connue	Dyspnée, hypersalivation, diarrhée, faiblesse, hyperexcitabilité, tremblements, ataxie, parésie, convulsions	Symptomatique et éliminatoire Pronostic très bon
Bromide	Administration orale chronique (rare) Toxicité au bromide avec foin qui contient des résidus d'ions bromide par un traitement accidentel au méthylbromide	Non connue	Léthargie, faiblesse, ataxie, convulsions	Symptomatique
Strychnine	Ingestion d'appâts ou application topique → Inhibe la glycine aux sites post-synaptiques	DL50 = 0,5 - 1 mg/kg	Nervosité, raideur, vomissements, hyperthermie, rigidité, crises tétaniques tonico-cloniques, convulsions, anoxie, mort	Symptomatique, éliminatoire
Plomb	Interfère avec des processus physiologiques : intoxication directe de la mitochondrie et interférence avec les canaux calciques voltage dépendants, changements de conformation dans la protéine secondaire de liaison des groupes sulfhydryle, interférence avec le mécanisme de l'hème résultant en une baisse de la capacité de transport d'oxygène des érythrocytes, substitution du calcium et du zinc affectant des processus biochimiques et structurels	500 à 750 mg/kg ou 2,4 à 7 mg/kg/j	Présentations cliniques variées Signes cliniques forme aigus associés à un dysfonctionnement du système nerveux et inclue abattement, ataxie, poussée au mur, cécité, contraction des paupières, hypersalivation, trémulations musculaires, paralysie laryngée, convulsions ou mort 24-48h après exposition. Une forme chronique combine des troubles nerveux et gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, maigreur)	Symptomatique, éliminatoire et spécifique : Sel de calcium EDTA 25 mg/kg IV lente q6h (solution à 1% dans 5% de dextrose et d'eau) 5 jours Pronostic variable
Chlorure de sodium	Augmentation de la quantité de sodium sérique → hémorragies cérébrales, œdème cérébral sévère	DL50 = 2200 mg/kg, soit 1kg pour un cheval de 500kg	Déshydratation, œdème pulmonaire, anorexie, polydipsie, coliques, diarrhée, constipation, polyurie, dépression, nystagmus, cécité, poussée au mur, marche en cercle, convulsions, coma	Symptomatique et éliminatoire Pronostic très sombre si présence de signes cliniques

3- Divers

D'autres agents toxiques peuvent induire des crises convulsives, tels que les zootoxines. Parmi celles-ci on note l'envenimation par morsure de serpent, moins fréquente et moins dangereuse en France que dans certains autres pays. Les deux espèces de serpents en France sont la vipère aspic (*Vipera aspis*) dans le sud de la France et en altitude, et la vipère péliade (*Vipera berus*), situé préférentiellement au nord de la Loire, dans le massif central et dans les Alpes. (ROYER, 2019)

D- Troubles d'origine iatrogénique

Les troubles d'origine iatrogénique correspondent à des troubles induits par l'intervention de l'homme sur le cheval, un acte médical ou un traitement médicamenteux. Plusieurs causes iatrogéniques ont été mises en évidence dans l'apparition de crises convulsives. Parmi celles-ci, on retrouve les actes médicaux provoquant des accidents vasculaires, et des traitements médicamenteux dans le cadre d'exams médicaux ou de thérapie.

1- Accidents vasculaires

Les accidents vasculaires d'origine iatrogénique sont provoqués par des actes médicaux tels que des injections ou des poses de voie veineuse.

i. **Embolie gazeuse**

Les embolies gazeuses veineuses sont une des complications graves de l'utilisation de cathéter endoveineux chez le cheval. Peu de cas sont rapportés dans la littérature, mais une étude menée sur 32 chevaux hospitalisés, a décrit entre autres, les circonstances et les signes cliniques associés à ces embolies gazeuses iatrogéniques. Les chevaux ont été sélectionnés durant leur hospitalisation, et correspondaient à des chevaux ayant des signes cliniques à la suite d'un évènement compatible avec une entrée d'air dans la veine, comme avec un débranchement ou un cathéter veineux endommagé.

*** Mécanisme pathologique :**

L'embolie gazeuse provoque une irritation cérébrale diffuse. (FURR et REED, 2015)

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques fréquemment observés sont la tachycardie, une tachypnée, un décubitus, des fasciculations musculaires, de l'ataxie, de l'agitation et un comportement anormal. Dans certains cas plus rares, des arythmies pathologiques ou des signes neurologiques sévères et persistants ont été rapportés, dont une cécité et des crises convulsives (2,3 %).

*** Traitement :**

Le traitement n'est pas spécifique et dans les cas de faible gravité, aucun traitement n'est indiqué. Dans les cas les plus graves, l'utilisation de corticostéroïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de diméthylsulfoxyde (DMSO). (FURR et REED, 2015)

L'évolution de ces cas est imprévisible et certains chevaux avaient des signes neurologiques retardés dans le temps. Au final, la mortalité représente 19 % des cas (6 sur 32) dont 2 cas de mort subite. Le reste des chevaux a été euthanasié du fait de la gravité des symptômes et de la persistance de ceux-ci. (PARKINSON *et al.*, 2018)

ii. Injection intra-carotidienne

Des injections intra-carotidiennes ont parfois lieu par erreur lors d'acte d'injections intraveineuse chez le cheval. La répercussion clinique qui s'en suit est d'intensité variable et dépend de la nature et de la dose de substance injectée.

*** Mécanisme pathologique :**

L'examen post-mortem révèle la présence d'œdème cérébral et de lésions vasculaires endothéliales, avec nécrose et vacuolisation au sein de la substance blanche. (FURR et REED, 2015)

* Tableau clinique :

Dans la plupart des cas, les signes cliniques apparaissent dans les secondes qui suivent l'injection. Ils peuvent aussi apparaître quelques minutes après. La présentation clinique commune comprend des signes systémiques comme des arythmies, une modification de la pression sanguine, ou de la dyspnée. L'apparition peut être subite et violente, ou être précédée par de l'anxiété ou des tremblements avant un épisode de collapsus ou de convulsions. Enfin, des dommages neurologiques résiduels sont envisageable selon la substance injectée. La mortalité est modérée, et est reportée dans une étude à 5 décès pour un panel de 24 cas ayant subi une injection intra-carotidienne. Cette étude démontre aussi une composante de sensibilité individuelle des chevaux, puisqu'il existe une réponse variable des individus pour une même substance. (GABEL et KOESTNER, 1963)

La gravité varie aussi selon la substance injectée. Avec les composés hydrosolubles comme la xylazine, l'acépromazine ou le butorphanol, les effets sont moindres. Les chevaux reprennent généralement un état clinique normal en moins d'une heure, bien que la récupération totale puisse s'étendre à une semaine, avec des signes cliniques tels qu'une diminution de la visio, une légère hémiparésie ou une hyperalgésie faciale. Par contre, si l'injection est réalisée avec une substance visqueuse ou irritante, des suspensions médicamenteuses, ou des composants huileux, alors la réponse est plus violente et le pronostic est assombri. On peut observer des crises convulsives, un coma ou encore un décubitus prolongé. L'euthanasie est l'issue dans la plupart des cas.

2- Complication d'une myélographie

La myélographie est un examen complémentaire d'imagerie permettant de détecter des atteintes de la moelle épinière, suite à l'injection d'un produit de contraste iodé au niveau de la colonne vertébrale. Cette procédure doit être réalisée sous anesthésie générale et n'est pas aisée. En effet, c'est une technique complexe et délicate chez le cheval ; La prévalence des complications est élevée.

Des effets indésirables ont été démontrés chez près d'un tiers des chevaux subissant une myélographie, (34 % des cas), avec un taux de mortalité de 2%, suite à une euthanasie. La nature et la gravité des complications sont variables et concernent aussi bien la procédure que le produit de contraste. Par exemple, lors d'une évaluation diagnostique pour de l'ataxie sur un jeune hongre, le produit de contraste (du diatrizoate de sodium) a été malencontreusement injecté en intrathécale (sous l'arachnoïde), entraînant des crises convulsives importantes. Il s'avère que ce produit est hautement ionique et une osmolarité élevée et bloque la neurotransmission sur des récepteurs spécifiques. Il est normalement contre-indiqué pour les myélographies. (FITZGERALD et BRASELTON, 2004)

Enfin, des effets indésirables sont en majorité associés à une durée d'anesthésie plus longue et à un volume de produit de contraste plus élevé. Les complications neurologiques sont le type de complications le plus fréquemment observée, avec comme complication majoritaire l'aggravation du grade de l'affection neurologique ou les crises convulsives. (MULLEN *et al.*, 2015)

3- Surdosage moléculaire

Certaines molécules thérapeutiques utilisées sont mises en cause dans des cas de troubles neurologiques chez le cheval.

i. Lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local, ou topique du groupe des amino-acides. Elle peut être utilisée en injection intraveineuse pour la gestion médicale des coliques pour ses propriétés prokinétiques, anti-inflammatoires, d'amélioration de la réparation des muqueuses mais aussi analgésiques. Elle est utilisée en bolus de 1,3 mg/kg, généralement sur 15 minutes suivi d'une perfusion à débit constant de 0,05 mg/kg/min.

* Mécanisme pathologique :

Le mécanisme d'action de la lidocaïne consiste en l'inhibition de l'influx nerveux par fixation sur un récepteur spécifique du canal sodique dans la membrane entourant la fibre nerveuse. Il y a donc blocage des canaux sodique rapides et le potentiel d'action n'est pas propagé donc le signal n'est pas généré.

* Tableau clinique :

La perfusion de lidocaïne peut induire des effets secondaires réversibles, notamment des fasciculations musculaires, une ataxie et des convulsions. Par conséquent, la perfusion doit être étroitement surveillée. (REED *et al.*, 2018)

ii. Moxidectine

La moxidectine est une molécule antiparasitaire antihelminthique endectocide couramment utilisée dans l'espèce équine. Elle est structurellement similaire aux avermectines, mais fait partie de la classe chimique des milbémycines. Elle possède une activité sur un large éventail de parasites internes et externes et en fait donc un outil indispensable dans la lutte contre les parasites du cheval. Elle est disponible sous forme galénique de gel oral. La cause principale de surdosage est une mauvaise utilisation de la seringue doseuse.

* Mécanisme pathologique :

La moxidectine stimule la libération de GABA, neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, et augmente sa fixation aux récepteurs post-synaptiques, induisant une ouverture des canaux chloriques post-synaptique et permet l'entrée d'ions chloriques dans la cellule. Ce processus bloque donc la transmission synaptique de l'influx nerveux par hyperpolarisation des membranes neuronales. S'en suit alors un état de repos irréversible de la cellule, et à plus grande échelle une paralysie flasque avec possible mort des parasites exposés à cette molécule. En conclusion, la moxidectine entraîne une neurotoxicité. Un surdosage de celle-ci va favoriser les effets GABA dans le système nerveux central du cheval. (FURR et REED, 2015)

* Tableau clinique :

Les signes de surdosage se manifestent avec une hypersalivation transitoire, de la dépression, de la somnolence et de l'ataxie. Ils surviennent en général dans les 8 à 12h suivant l'administration.

Dans une étude de 2002, neuf cas de surdosage de moxidectine ont été répertoriés chez des chevaux. Parmi eux, cinq chevaux ont eu des signes de toxicose avec les signes cliniques suivants : dyspnée, abattement, faiblesse, trémulations musculaires, ataxie, crises convulsives et coma. La posologie administrée induisant l'apparition de ces signes est comprise entre 1 à 5,1 mg/kg, soit 2,5 à 13 fois la dose recommandée (posologie habituelle de 0,4 mg/kg). Sur ces cinq chevaux, quatre sont des poulains de moins de 4 mois d'âge, et un est adulte. Les quatre autres chevaux ayant ingérés de la moxidectine à la dose de 0,9 et 1,7 mg/kg n'ont pas montrés de signes de toxicose. Dans cette même étude, l'apparition des symptômes est observée entre 6 et 22h après administration, et a perduré de 36 à 168 heures. (KHAN *et al.*, 2002)

Dans une seconde étude mettant en lumière les complications liées à l'administration de la moxidectine en gel chez trois poulains de moins de quatre mois. Deux poulains ont eu des signes cliniques neurologiques et ont survécu avec la mise en place d'un traitement de soutien, un poulain est mort suite à une perte de conscience associée à l'administration de moxidectine.

En conclusion, les poulains sont plus sensibles au surdosage de moxidectine, et elle ne doit pas être administrée aux poulains de moins de quatre mois.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic repose principalement sur l'anamnèse et les commémoratifs.

*** Traitement :**

En cas d'atteinte légère, il n'y a pas nécessairement besoin de traitement particulier. La guérison complète s'observe en général 24 à 48 heures après l'apparition des symptômes. En cas d'atteinte sévère, le traitement est symptomatique, éliminatoire et de soutien, et comprend une thérapie par administration de fluides, de DMSO et/ou de corticoïdes, mais l'efficacité est peu connue. (KHAN *et al.*, 2002). Si le surdosage est récent, du charbon actif peut être utilisé. Il n'existe pas de traitement spécifique. (FURR et REED, 2015)

iii. Enrofloxacin

L'enrofloxacin est un antibiotique critique de la classe des fluoroquinolones, deuxième génération de quinolone. C'est un antibiotique de large spectre actif contre les bactéries gram-négatif, les bactéries gram-positif et contre *Mycoplasma spp.* Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de deux enzymes essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Ainsi son effet est bactéricide et cette activité est concentration-dépendante. L'enrofloxacin n'est pas un nouvel antibiotique puisque son utilisation débute dans les années 1970, mais il a été de plus en plus fréquemment utilisé en médecine équine ces dernières années. Chez le cheval adulte, la posologie est de 7,5 mg/kg PO ou IV (dilué dans 500mL de saline ou administré lentement), toutes les 24 heures.

*** Mécanisme pathologique :**

Dans l'espèce équine, des études démontrent qu'un haut dosage d'enrofloxacin (posologie surdosée entre 15 et 25 mg/kg) administrée en une seule injection en bolus induit des signes neurologiques transitoires résolus dans les 10 minutes suivantes, et sans effets à long terme. Des injections plus lentes (sur 30-60 minutes) et une dilution (dans une solution NaCl 0,9% de 500 mL) de même posologie diminue l'apparition de signes neurologiques. On ne note pas de réactions avec un bolus d'enrofloxacin à la posologie de 5mg/kg IV en bolus. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

*** Tableau clinique :**

Les effets indésirables ou toxique des fluoroquinolones se caractérisent par des troubles digestifs tels que de la diarrhée, et des troubles neurologiques. Il existe aussi des troubles orthopédiques chez les jeunes animaux. Chez l'homme, certains effets indésirables ont été signalés comme une photosensibilité, une cristallurie, des crises convulsives, de l'ataxie, des tremblements, et autres signes neurologiques, et enfin des risques de tendinites et de rupture de tendons.

Certains liens existent entre les causes d'origine extracrânienne et les causes d'origine intracrânienne, car certaines affections engendrent des lésions dégénératives dans le proencéphale. Cependant, il est important de bien différencier les lésions primaires afin de se diriger vers le bon diagnostic.

II- Origine intracrânienne

Une crise convulsive avec une origine intracrânienne fait référence à une cause primaire cérébrale. La plupart du temps, les troubles intracrâniens sont structurels tels que les malformations crâniennes, les traumatismes crâniens, des inflammations ou infections cérébrales (encéphalites, méningites, abcès), des événements vasculaires ou encore néoplasiques. De même, l'épilepsie, qui est un phénomène de crise récurrente, provient d'altérations intracrâniennes.

Un examen neurologique complet révèle souvent dans ces cas un ou plusieurs déficits neurologiques lors de l'examen en période inter-ictale, indiquant une lésion structurelle.

A- Vasculaire

Les troubles vasculaires regroupent les processus induisant une anomalie au niveau des vaisseaux sanguins et de la circulation sanguine, responsables d'hémorragies, d'ischémies ou d'infarctissements du prosencéphale à l'origine de crises convulsives. Ces troubles sont de degrés variables et peuvent être dus à des traumatismes, des thrombus, ou bien des dysfonctionnements d'apport sanguin. Des troubles cardiovasculaires acquis interrompant le flux sanguin cérébral peuvent aussi être source d'hypoxie globale.

Les affections vasculaires cérébrales primaires, non infectieuses et non traumatiques, ne sont généralement pas reportées chez le cheval adulte. A l'inverse, elles sont fréquemment rencontrées chez le poulain nouveau-né sous forme de syndrome néonatal de malajustement.

1- Accident vasculaire cérébral

Un accident vasculaire cérébral (AVC) résulte d'une interruption de la circulation sanguine dans le cerveau à cause d'un thrombus vasculaire entraînant une ischémie, ou par rupture du vaisseau sanguin entraînant alors une hémorragie cérébrale. En médecine humaine, les AVC sont bien décrits et des crises convulsives ont été reportées.

Jusqu'à présent, les accidents vasculaires cérébraux n'ont pas été reportés chez le cheval et cette affection est peu documentée dans l'espèce équine. Ils pourraient cependant expliquer certaines crises d'origine inconnue. (MITTEL, 1987)

2- Encéphalopathie hypoxique-ischémique

L'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI), aussi appelée encéphalopathie néonatale ou syndrome de malajustement néonatal est un trouble vasculaire qui touche les poulains nouveau-nés. Elle correspond à un syndrome d'asphyxie périnatal lié à une hypoxie cérébrale. Cette affection est rare, avec une prévalence de 2 % des naissances de chevaux de race.

La plupart du temps, les poulains atteints sont normaux à la naissance puis présentent au bout de quelques heures des signes d'anomalies du système nerveux. L'apparition des symptômes s'étend de la naissance à environ 24 heures, mais peut aller jusqu'à 72 heures.

Même si cette affection est aussi présente lors de parturition normale, certains facteurs de risque en lien avec une gestation ou une parturition difficiles semblent tout de même exister (**Tableau VII**). (GALVIN et COLLINS, 2004)

Tableau VII : Facteurs prédisposants à l'EHI

Facteurs maternels	Pendant la gestation En lien avec le placenta	Facteurs fœtaux
<ul style="list-style-type: none">- Âge avancé de la jument- Affections maternelles graves- Maladie respiratoire- Endotoxémie- Hémorragie / anémie- Chirurgie / césarienne- Induction de la parturition	<ul style="list-style-type: none">- Placentite (bactérienne, fongique, endophyte)- Insuffisance placentaire- Séparation utéroplacentaire chronique- Décollement prématuré du placenta	<ul style="list-style-type: none">- Gestations après terme- Gestation gémellaire- Infections fœtales- Anomalies congénitales- Sepsis- Prématurité / dysmaturité- Dystocie- Aspiration du méconium

* Mécanisme pathologique :

A l'heure actuelle, le détail du mécanisme de lésions cellulaires causées par l'EHI n'est pas bien défini, mais il semble néanmoins multifactoriel. Un événement hypoxique ou anoxique se produirait au sein du cerveau conduisant à une asphyxie. Cette asphyxie, avec défaut d'apport en oxygène et en glucose, entraîne un déficit en énergie ainsi qu'une cascade de modifications inflammatoires et neurochimiques. Il y a une libération massive de glutamate conduisant à un influx d'ions calcium conséquent, une libération de radicaux libres, la diminution de la fonction des pompes sodiques, une altération de la distribution ionique. L'augmentation intracellulaire de calcium et les nouveaux gradients ioniques attirent l'eau dans les cellules neuronales, et avec l'excès de calcium, activent des systèmes enzymatiques qui endommagent les constituants cellulaires et entraînent la mort des neurones. Et par conséquent, des lésions cérébrales.

Puis, pendant la phase de reperfusion tissulaire, une seconde vague de mort cellulaire se produit en conséquence de l'apoptose primaire. Cette mort cellulaire secondaire serait causée par la neurotoxicité du glutamate et de l'aspartate des cellules, libérés en grande quantité. L'activation des récepteurs NMDA de type glutamate est suspectée de jouer un rôle dans l'encéphalopathie. Enfin, cette cascade d'excitotoxicité s'étend sur plusieurs jours mais est modifiable.

*** Tableau clinique :**

Le tableau clinique est varié mais les signes les plus typiques sont en général des changements notables du comportement et de l'état de conscience. Pour les formes bénignes, on observe une perte d'affinité avec la mère, une dépression ou de l'agitation, une incapacité à trouver les mamelles ou un comportement d'allaitement inapproprié, une perte de reconnaissance de l'environnement, des spasmes des muscles de la face ou des tremblements, de l'hypertonie, une protrusion et un faible tonus de la langue, un tonus musculaire anormal. Pour les cas plus sévères les symptômes sont plus intenses, allant d'une faiblesse généralisée, un abattement léger avec perte du réflexe de succion, à des crises convulsives et un coma. On peut voir aussi des vocalisations anormales, de la dysphagie, de la cécité centrale, un nystagmus ou encore des déficits proprioceptifs.

Des signes cliniques traduisant une atteinte multi-systémique peuvent aussi être observés en lien avec l'organe concerné : tractus gastro-intestinal (iléus, reflux, impaction, diarrhée, intussusception, entérocolite nécrosante), les reins fréquemment affectés (oligurie, anurie, œdèmes périphériques), appareil respiratoire (hypoventilation, hypertension pulmonaire, dyspnée), appareil cardio-vasculaire, foie et système endocrinien.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic repose principalement sur le tableau clinique et l'exclusion des autres causes de troubles neurologiques. Le diagnostic différentiel comprend la septicémie grave, la méningite, le traumatisme cérébral, les accidents vasculaires cérébraux, et les anomalies du développement telles que l'hydrocéphalie.

L'autopsie de poulains atteints révèle des modifications hypoxiques et ischémiques au niveau du cerveau et des tissus de la moelle épinière. Des hémorragies sont parfois présentes dans les espaces sous-arachnoïdien, intraventriculaire et intra-parenchymateux. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

* Traitement :

Le traitement varie en fonction de la sévérité des symptômes, mais il repose essentiellement sur une gestion symptomatique et de soutien, notamment au niveau cérébral. En effet, il faut dans un premier temps contrôler les crises convulsives. Il faut aussi corriger les potentielles anomalies métaboliques, maintenir la perfusion cérébrale et la capacité en oxygène du sang (maintien des valeurs normales des gaz artériels).

Ainsi, est utilisé en plus du nursing, une fluidothérapie intraveineuse, une supplémentation en colostrum, des antibiotiques large spectre (prévention et traitements des infections secondaires), du mannitol, de la thiamine ou du DMSO si un œdème ou une nécrose cérébrale sont suspectés. Des agonistes des récepteurs GABA, tels que la gabapentine, sont utilisés comme molécule de neuroprotection en cas d'ischémie. Ils peuvent être employés seuls ou en association avec des molécules antagonistes des récepteurs NMDA comme le magnésium, qui bloque les récepteurs NMDA. Actuellement, des essais cliniques portant sur l'efficacité d'un traitement à base de magnésium sur des cas d'hypoxie est en cours chez les nourrissons. Le **tableau VIII** reprend les molécules complémentaires utilisables, ainsi que leurs indications.

Tableau VIII : Molécules utilisées en complément des anticonvulsivants dans le traitement de l'encéphalopathie néonatale

Molécule	Indications	Dose
Thiamine	Support métabolique	1 – 20 mg/kg q12h ajoutés à la fluidothérapie IV
Mannitol	Œdème intercellulaire : diurétique osmotique	0,25 – 1 g/kg IV dans une solution 20% sur 15 – 20 minutes
Diméthylsulfoxyde	Anti-inflammatoire, œdème intercellulaire : agent osmotique	0,1 – 1 g/kg IV en solution 10%
Gabapentine	Neuroprotection (agoniste des récepteurs GABA)	10-15 mg/kg/jour en 3-4 prises
CRI de magnésium	Neuroprotection (antagoniste des récepteur NMDA)	Peut précipiter avec d'autres molécules 20 mL de MgSO4 50% dans une poche de 80mL de NaCl 0,9% Dose d'attaque à 25ml/h pour un poulain de 50kg (50mg/kg) pendant 1h, puis 12,5ml/h, pendant 24-48h

En médecine humaine, l'encéphalopathie hypoxique-ischémique est aussi décrite chez les enfants nouveau-nés. Un traitement thérapeutique utilisant l'hypothermie est recommandé et consiste en l'abaissement de la température du corps dans les 6 heures après la naissance, à 33-34,5 degrés Celsius pendant 72 heures, suivi d'un réchauffement à maximum 0,5 degrés Celsius par heure. Cette technique de neuroprotection permettrait de limiter les dommages cérébraux causés (SHANKARAN, 2012 ; CHIANG *et al.*, 2017)

Le pronostic est plutôt bon, voir excellent chez les poulains nés à terme si le problème est pris en charge précocement, rapidement et de manière agressive. Plus de 80% des nouveau-nés survivent et ont une carrière normale. Le pronostic diminue lorsque le traitement est insuffisant ou lorsqu'il existe des comorbidités comme une prématurité ou une septicémie. (REED *et al.*, 2010)

3- Nécrose cérébrale post-anesthésique

La cause la plus fréquente d'hypoxie ou d'anoxie est liée à un dysfonctionnement cardiovasculaire induit par l'anesthésie. En effet, une étude reprend cinq cas de chevaux ayant été anesthésiés sur des durées allant d'une heure et quarante minutes à sept heures. Ces chevaux ont présenté des troubles neurologiques aigus et une nécrose cérébro-corticale diffuse. (MCKAY *et al.*, 2002)

Il n'existe vraisemblablement pas de facteurs prédisposants de race ou d'âge, ou de troubles cardiaques ou vasculaires en dehors du risque anesthésique classique. La position par contre, serait un facteur de risque puisque quatre des cinq chevaux étaient en position dorsale.

*** Mécanisme pathologique :**

Le mécanisme pathologique repose sur une hypoxie et une ischémie neuronale cérébrale. L'étude démontre que quatre des chevaux ont eu une période d'hypercapnie pendant l'anesthésie et deux ont présenté une hypoxémie. Or l'hypercapnie provoque un effet vasodilatateur hypotenseur sur la vascularisation cérébrale. Cette vasodilatation peut entraîner une diminution de la perfusion cérébrale, entraînant une hypoxie ou une ischémie. D'autres mécanismes peuvent aussi induire une augmentation de la pression intracrânienne, avec gonflement et œdème cérébral favorisant alors l'hypoxie et l'ischémie.

De plus, une acidose respiratoire ou métabolique peut aussi avoir des effets vasodilatateurs sur les artères cérébrales. Ainsi, on retrouve secondairement une accumulation de produits métabolites acides tels que de l'acide lactique. Enfin, un des chevaux présentait à l'autopsie un thrombus dans les poumons pouvant donner lieu à une hypoxie post-opératoire par diminution de la perfusion pulmonaire.

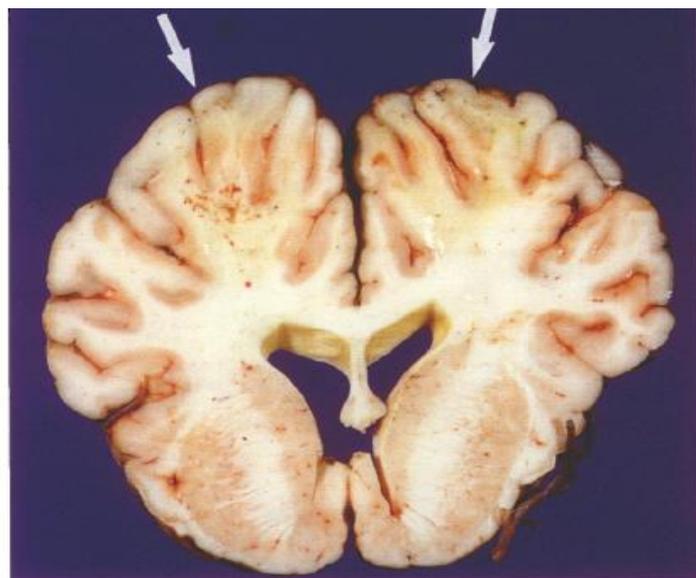
La nécrose cérébrale affecte principalement des zones de jonctions artérielles qui lient les branches terminales de deux artères sources. Ce sont les zones les plus à risque de développer un défaut hypoxique ou ischémique en cas de défaillance de la perfusion cérébrale.

* Tableau clinique :

Ces chevaux ont commencé à présenter des signes sévères de troubles cérébraux entre quarante minutes et sept jours après la chirurgie (quatre chirurgies abdominales de coliques, un ayant subi plusieurs chirurgies orthopédiques). Les signes étaient une cécité bilatérale, un nystagmus rapide, des mouvements myocloniques inhabituels de la langue, un comportement anormal, une excitation, une poussée au mur, une léthargie, une dyspnée, et des crises convulsives généralisées. (SPADAVECCHIA *et al.*, 2010), (MCKAY *et al.*, 2002)

* Diagnostic :

A l'autopsie, l'encéphale comportait des lésions de la matière grise, notamment une malacie parcellaire et une décoloration de la matière blanche adjacente (**Figure 18**). L'examen microscopique de ces lésions a révélé une nécrose neuronale laminaire à diffuse. (MCKAY *et al.*, 2002)



*Figure 18: Coupe transversale de cerveau de cheval avec zones de lésions de malacie corticale, 29 heures après anesthésie générale (MCKAY *et al.*, 2002)*

* **Traitement :**

Le traitement est symptomatique. Malheureusement, le pronostic est sombre, voir nul. Tous les chevaux ont été euthanasiés dans les vingt heures à trois semaines après l'apparition des symptômes.

B- Inflammation et maladies infectieuses

Comme énoncé dans les mécanismes pathologiques de la première partie, l'inflammation est communément à l'origine de crises convulsives. Cette catégorie regroupe un large éventail de causes spécifiques responsables de celles-ci.

L'inflammation du cerveau, appelée encéphalite, implique généralement le prosencéphale, et se produit lorsqu'un virus infecte directement le cerveau, ou lorsqu'un agent déclenche une inflammation. Ces agents peuvent être viraux, bactériens, protozoaires ou fongiques. Lorsque la moelle épinière est aussi touchée, on parle d'encéphalomyélite.

Les maladies infectieuses sont de loin la cause la plus fréquente de troubles cérébraux chez le cheval, pouvant induire des encéphalites. En général, les encéphalites virales et parasitaires sont plus fréquentes que les encéphalites bactériennes ou fongiques. L'incidence relative dépend surtout de la localisation géographique.

1- Agents viraux

Lorsqu'une encéphalite est causée par un agent viral, on parle d'encéphalite virale. Les virus impliqués sont en majorité des virus appartenant à la famille des Togaviridae et au genre Flavivirus. Ce sont des causes importantes de maladies neurologiques équine. Ces virus ont une répartition mondiale, mais ont une incidence élevée en Amérique du Nord. On retrouve parmi ce genre le virus du Nil Occidental (West Nile).

Le genre Alphavirus est aussi fortement impliqué dans les encéphalites, et regroupe le virus de l'encéphalite équine de l'Est, le virus de l'encéphalite équine de l'ouest et le virus de l'encéphalite équine Vénézuélienne en Amérique, et le virus Getah en Asie et en Australasie. (CARRERA *et al.*, 2013)

Le virus de l'herpès équin de type 1 et le virus neurotrophique de la rage doivent aussi être considérés chez un animal ayant des crises convulsives, surtout en zone endémique. (MITTEL, 1987)

*** Mécanisme pathologique :**

Les virus de la famille des Togaviridae causent des lésions corticales diffuses.

*** Tableau clinique :**

Les encéphalites sont généralement associées à de la fièvre et de l'abattement dans les stades précoces. Les signes sont souvent d'apparition aiguë et les troubles neurologiques surviennent dans les cinq jours suivant l'infection virale. Au fur et à mesure que l'infection progresse, des crises convulsives sont rapportées. Dans la majorité des cas, la mort est inévitable, et les chevaux qui survivent ont pour la plupart des lésions cérébrales permanentes, les rendant inaptes à l'utilisation, et sont sujets à des crises convulsives récurrentes. Le virus de l'encéphalite équine de l'Est par exemple, peut induire des maladies cérébrales dévastatrices et causer des dommages irréversibles.

*** Traitement :**

Le traitement des chevaux affectés est un traitement de soutien. Il comprend une fluidothérapie et l'utilisation d'anti-inflammatoires. Les molécules anti-virales ne sont pas disponibles. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

2- Agents bactériens et fongiques

i. Abcès cérébral

Un abcès cérébral est défini comme un processus suppuratif entraînant une nécrose et une accumulation de débris dans le cerveau. Le nombre de cas reportés est faible, et ce phénomène est rare. Les abcès cérébraux semblent être causés en grande partie par les bactéries du genre streptococcus. En effet, la bactérie Streptococcus equi sub-espèces equi est la bactérie la plus fréquemment mise en évidence lors de mise en culture.

*** Mécanisme pathologique :**

Le mécanisme pathologique repose sur l'accumulation de pus au sein du système nerveux, entraînant une compression des structures adjacentes, une inflammation locale au site de l'abcès, et une nécrose des structures cérébrales concernées.

* Tableau clinique :

Ces abcès peuvent être non clinique, ou bien apparaître sous forme de clinique semblable à une méningite ou à des lésions compressives de masses occupant l'espace cérébral. Les signes cliniques varient et sont souvent asymétriques. Ils dépendent de la localisation précise et de la taille de l'abcès. Par exemple des symptômes tels que la perte de vision au niveau de l'œil controlatéral ou la marche en cercle du côté de la lésion peuvent être présents. Des signes corticaux généralisés peuvent survenir tels qu'un abattement, une poussée au mur, des déficits neurologiques focaux, ou des crises convulsives. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment de la maladie, mais elles sont principalement observées après des changements de comportement.

Un historique d'infection de gourme ou d'exposition peut appuyer la suspicion.

* Diagnostic :

Le diagnostic repose sur de l'imagerie avancée de type IRM ou scanner pour localiser et déterminer la taille de l'abcès.

* Traitement :

Un traitement à base de pénicilline est indiqué du fait de la sensibilité universelle du genre *Streptococcus* à cet antibiotique. Un traitement de support sera nécessaire pour prévenir les modifications cérébrales et les traumatismes possibles durant les crises. La prise en charge par craniotomie est envisageable mais reste délicate. (ALLEN *et al.*, 1987)

ii. Méningite septique

Une méningite est une maladie causée par une inflammation des méninges, recouvrant l'encéphale et la moelle épinière. Dans le cas d'une méningite septique, l'inflammation est due à une bactérie. Elle peut se développer soit à la suite d'une extension directe d'agent infectieux (fracture du crâne, sinusite, otite moyenne interne, maladie poche gutturale) ou par voie hématogène, plus fréquent chez les nouveau-nés (atteints de septicémie néonatale par exemple). Elles sont le plus souvent observées durant les premières six à huit semaines de vie et doivent donc être dans les hypothèses principales du diagnostic différentiel chez le poulain ayant des crises convulsives.

Les agents responsables sont le genre *Salmonella*, la bactérie *Escherichia coli*, le genre *Actinobacillus* la plupart du temps, mais d'autres organismes sont aussi impliqués. (MITTEL, 1987)

*** Mécanisme pathologique :**

Les signes cliniques sont une conséquence de lésions diffuses impliquant le parenchyme superficiel et les racines nerveuses du cerveau.

*** Tableau clinique :**

La méningite septique est responsable de signes neurologiques importants incluant des crises convulsives. D'autres symptômes sont observés tels que de la fièvre, une léthargie, ou des bruits pulmonaires anormaux.

*** Diagnostic :**

Une hémato-culture et une ponction de LCS sont une aide pour mettre en évidence ce type d'anomalie, et aider à déterminer la thérapie antibiotique adéquate.

*** Traitement :**

Le traitement consiste en un traitement de soutien et l'administration d'antibiotiques qui passent la barrière hémato-encéphalique. L'agent est difficile à diagnostiquer, c'est pourquoi on privilégie une molécule à spectre large comme l'ampicilline ou un aminoside (ex : streptomycine). Ces antibiotiques sont prescrits en attendant les résultats de culture.

iii. Encéphalite mycosique

Une encéphalite mycosique est une encéphalite due à une infection fongique. Le champignon du genre *Aspergillus* semble être à l'origine de cette affection.

*** Mécanisme pathologique :**

Le champignon du genre *Aspergillus* est mis en cause lors de mycose des poches gutturales et serait responsable dans certains cas d'encéphalite d'origine fongique. En effet, chez certains chevaux, un traitement prolongé par des corticostéroïdes pourrait entraîner une invasion fongique au niveau du nerf crânien IX (glossopharyngien). Ce nerf traverse la poche gutturale, et serait le vecteur de l'infection causant l'encéphalite.

*** Tableau clinique :**

Les crises peuvent être la conséquence de cette infection fongique.

*** Traitement :**

Un traitement à base de molécule antifongique systémique peut être fait. (MITTEL, 1987)

3- Agents parasitaires

Les encéphalites parasitaires doivent être incluses dans le diagnostic différentiel si l'apparition des signes neurologiques est aiguë, sans anamnèse de toxicose ou de traumatisme.

i. Myeloencéphalite équine à protozoaire

Aux Etats Unis et au Canada, la myeloencéphalite équine à protozoaire (MEP) est une des causes principales de maladie neurologique chez le cheval. Cette affection a été décrite pour la première fois par J. Rooney en 1964. Plusieurs parasites sont mis en cause dans cette affection. Le principal parasite responsable de cette maladie est le protozoaire unicellulaire *Sarcocystis neurona*, identifié par culture en 1991 après prélèvement sur un cheval infecté. Ce nom a été donné du fait de l'association du pathogène aux neurones. Depuis, plusieurs souches ont été identifiées, dont le parasite *Neospora hughesi*, retrouvé chez un petit nombre de chevaux atteint d'un syndrome semblable à la MEP, et donc considéré comme des cas malgré une fréquence moindre. Ces organismes ciblent le système nerveux central des chevaux et provoquent des troubles neurologiques.

*** Mécanisme pathologique :**

Sarcocystis neurona est un parasite coccidien typique. Il possède deux hôtes au cours de son cycle de vie : un hôte définitif, l'opossum, chez qui il se reproduit, et un hôte intermédiaire, chez lequel il effectue sa croissance et sa réplication. En plus du cheval, il existe de multiples hôtes intermédiaires identifiés par les laboratoires, tels que le raton laveur, les mouffettes, le tatou ou encore le chat domestique.

L'opossum infecté libère des oocystes, qui se transforment ensuite en sporocytes infectieux et sont excrétés dans les fèces. Le cheval s'infecte en ingérant ces sporocytes rejetés dans l'environnement, qui contaminent l'alimentation et l'eau de l'hôte intermédiaire. Puis, les sporocytes arrivent dans le tractus digestif et libèrent des sporozoïtes qui migrent ensuite de l'intestin au sang en pénétrant dans les cellules endothéliales artérielles. Les sporocytes dans le sang irriguent de nombreux organes, mais traversent aussi la barrière hémato-encéphalique, et s'attaquent au système nerveux central. Le mécanisme par lequel le parasite traverse la barrière et pénètre au sein du SNC est mal défini. Une hypothèse serait que le parasite entre directement par le cytoplasme des cellules endothéliales, ou plus probablement qu'il soit transporté par des lymphocytes infectés.

D'un point de vue histologique, les protozoaires provoquent des dommages directs au niveau des neurones au début de la maladie, puis se met en place une inflammation secondaire et une nécrose du système nerveux central, principalement dans la moelle épinière et le tronc cérébral.

*** Tableau clinique :**

Le tableau clinique comprend différents niveaux de gravité selon les individus. Les signes cliniques peuvent survenir rapidement ou lentement dans les semaines qui suivent l'infection, et jusqu'à cinq ans après. Une fois que le parasite a infiltré le SNC, les signes cliniques dépendent de l'emplacement des lésions et l'inflammation localisée entraîne des symptômes neurologiques associés au site anatomique.

D'une manière générale, on retrouve une incoordination, une faiblesse, une atrophie musculaire, une spasticité, des trébuchements, et une ataxie plus ou moins asymétrique. La progression des symptômes est généralement chronique. Des signes d'atteintes des nerfs crâniens peuvent apparaître (12% des cas), ainsi que plus rarement des signes cérébraux centraux comme de la cécité, des crises convulsives, ou une altération de l'état de conscience.

Le phénomène de crises convulsives a été observé chez de jeunes poulains âgés de deux mois, et chez des adultes de plus de quatorze ans. Mais généralement la maladie est rencontrée chez des chevaux âgés entre un et quatre ans.

L'épidémiologie est primordiale dans le tableau clinique, puisque cette maladie est typique du continent américain. Les chevaux aux Etats Unis ont une incidence moyenne haute en terme de sérologie positive à *S. neurona* (10 à 60%). La séroprévalence de *N. hughesi* est généralement basse excepté dans l'état de Californie (37%). Cependant, malgré un taux d'exposition très élevé, seul un petit pourcentage (<1%) des chevaux développe une maladie clinique. Il existerait donc des facteurs de stress jouant un rôle dans l'induction de la maladie.

*** Diagnostic :**

Plusieurs analyses sont disponibles pour mettre en évidence le parasite. L'analyse de choix consiste en une analyse de transfert par technique de Western Blot effectuée sur LCS, et permettant de détecter par test immunodiagnostic les anticorps à *S. neurona*. Si ce test est réalisé sur du sérum, cela permet uniquement de détecter une exposition au protozoaire. Une PCR sur LCS est aussi possible.

*** Traitement :**

Le traitement a des chances de succès s'il est instauré rapidement. Il repose sur l'administration d'antibiotiques à large spectre tels que les sulfamides, les pyriméthamines, et l'administration de molécules anti-protozoaires (diclazuril, toltrazuril), des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, du diméthylsulfoxyde, de la vitamine E et de l'acide folique. Les rechutes restent malheureusement fréquentes. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

Désormais, une molécule anti-coccidienne, la ponazuril (MARQUIS ND) est homologuée au Canada pour le traitement de la MEP, sous forme de seringue doseuse orale. Le traitement s'administre en une dose par jour pendant 28 jours. (MACKEY *et al.*, 2008)

ii. Encéphalite vermineuse

L'encéphalite vermineuse est une cause rare mais non négligeable de maladie neurologique chez le cheval. Elle est causée par des migrations aberrantes d'un ou de plusieurs parasites dans le cerveau. Le parasite le plus fréquemment rencontré est *Strongylus vulgaris*, un nématelminthe spécifique des équidés, de la classe des Nématodes et famille des Strongylidés. Le cheval s'infecte par ingestion de larves de stade 3 infestantes présentes dans le milieu extérieur. Leur répartition géographique est très large.

D'autres parasites ont été identifiés dans le système nerveux central du cheval. On retrouve des nématodes métastrongyloïdes (*Parelaphostrongylus tenuis*), des nématodes filariens (*Setaria spp*), des nématodes rhabditis (*Halicephalobus gingivalis*), des nématodes strongyloïdes (*Strongylus équinus*, *Angiostrongylus cantonensis*), des nématodes spiruroïdes (*Draschia megastoma*), et des larves de mouches (*Hypoderma spp*).

*** Mécanisme pathologique :**

Le mécanisme commun de ces parasites résulte de migrations de larves dans le mauvais tissu cible, ou chez un hôte non habituel. Ces migrations anormales entraînent des thrombus vermineux dans le cerveau, et provoquent des conditions inflammatoires au sein du SNC, telles que des infarctus.

*** Tableau clinique :**

Tout comme la MEP, les encéphalites vermineuses entraînent des signes neurologiques souvent asymétriques qui dépendent de la localisation de la lésion. L'apparition est cependant aiguë et progressive. On retrouve des épisodes de crises convulsives ainsi que de nombreux autres signes neurologiques.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic est très difficile. Une ponction et une analyse du LCS peuvent révéler une pléiocytose avec des neutrophiles, des éosinophiles, des érythrocytes, ou encore une xantochromie.

*** Traitement :**

Le traitement est un traitement de soutien. Des anti-inflammatoires doivent être donnés en priorité pour prévenir des réactions inflammatoires sévères, ainsi qu'un traitement spécifique d'antihelminthiques. Des doses larvicides peuvent être utilisées pour diminuer les potentielles migrations aberrantes supplémentaires. Le pronostic reste réservé. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

iii. Méningo-encéphalite amibienne

Une méningo-encéphalite amibienne est une infection du SNC par une amibe libre pathogène, de l'espèce *Naegleria fowleri*. En médecine humaine, des cas sont décrits partout dans le monde mais l'incidence est faible. En médecine vétérinaire, des cas de contamination d'animaux par *N. fowleri* sont rapportés, notamment chez des chevaux au Brésil. D'après des études, le parasite est présent en Australie, en Floride, en Thaïlande, au Japon, en Italie, en Belgique, en ancienne Tchécoslovaquie, en Angleterre et en Nouvelle Zélande (HEGGIE, 2010)

La contamination se ferait par éclaboussures d'eau contaminée au niveau de la fosse nasale au moment où les animaux boivent dans une source propice à la prolifération de *N. fowleri* (une eau stagnante et chaude). (PIMENTEL *et al.*, 2012)

* Mécanisme pathologique :

Au sein des fosses nasales, l'amibe traverse la muqueuse soit spontanément ou après phagocytose par certaines cellules du neuroépithélium nasal. Elle chemine le long des terminaisons nerveuses olfactives et passe de l'autre côté de la lame criblée de l'os ethmoïde, puis diffuse largement à partir des lobes olfactifs. Elle se retrouve ensuite dans la boîte crânienne au contact du lobe frontal du cerveau, se multiplie intensément dans la substance cérébrale, et provoque alors une fonte nécrotique. (SIMITZIS LE FLOHIC, 1996)

* Tableau clinique :

Le tableau est celui d'une encéphalite avec fièvre, hypertension intracrânienne, symptômes neurologiques, convulsions, ataxie, coma voire mort foudroyante entre trente heures à cinq jours.

* Diagnostic :

Il repose sur la mise en évidence de l'amibe dans le LCS.

* Traitement :

Du fait de la rareté de l'affection chez les humains, mais aussi chez les animaux, aucune étude ne prouve l'efficacité d'un traitement en particulier. Cependant le traitement le plus approprié semble être l'amphotéricine B. D'autres molécules ont été utilisées dans des études de cas, comme le fluconazole, le miconazole, la miltefosine (traitement anti-leishmanien), l'azithromycine et la rifampicine. La dexaméthasone et les molécules anti-convulsivantes servent à contrôler les crises convulsives et l'œdème cérébral. (GRACE *et al.*, 2015)

C- Traumatisme

La catégorie des traumatismes regroupe les chocs osseux directs et les lésions traumatiques du tissu mou cérébral. Ces traumatismes peuvent être bénins à sévères, voire fatals, et engendrer de graves troubles neurologiques, dont des crises convulsives. Dans ces cas, la manifestation clinique traduit une anomalie intracrânienne.

Le dommage cérébral peut induire des crises convulsives au moment du traumatisme, ou bien les crises peuvent être retardées de quelques semaines à quelques mois après. Dans ce cas, les tissus sont cicatrisés mais la cicatrice laisse de nouvelles lésions. En effet, la prolifération astrocytaire, la réorganisation neuronale et la formation de nouvelles synapses font parties du processus de cicatrisation cérébrale, mais peuvent servir de foyer épileptique quand la guérison a lieu au sein du prosencéphale. Ce type de crises ne se déroule uniquement lorsque l'individu a eu des perturbations intracrâniennes significatives au moment du traumatisme, avec présence de troubles neurologiques cliniques. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Du fait du tempérament dynamique du poulain et vif de l'espèce équine en général, et de la gestion des chevaux, les traumatismes crâniens sont fréquents. Ils doivent être inclus dans le diagnostic différentiel chez le poulain surtout, mais aussi chez les chevaux adultes qui présentent des crises convulsives. D'autant plus que n'importe quel dommage au cerveau, ou au cervelet, peut entraîner des crises convulsives.

*** Mécanisme pathologique :**

Une lésion cérébrale induite par un traumatisme peut être primaire ou secondaire. Une lésion primaire est causée par un coup direct au niveau de la tête, tandis qu'une lésion secondaire est une conséquence d'un traumatisme, un contrecoup. En effet, dans le cas d'une lésion primaire, les lésions sont dues à des traumatismes tissulaires, comme une hémorragie, une contusion ou une lacération se produisant directement au site de l'impact. Dans le cas d'une lésion secondaire, le tissu cérébral qui est éloigné du site de l'impact est aussi blessé, notamment par les forces d'accélération et de décélération agissants sur le cerveau à l'intérieur de la boîte crânienne. Les lésions de type secondaire ont donc lieu au sein du site de la lésion primaire mais aussi et dans les zones adjacentes. Elles sont caractérisées par des lésions de type ischémie puis reperfusion, une inflammation, un œdème, une diminution de l'apport en oxygène, une augmentation de la pression intracrânienne, ou des troubles métaboliques (hypoxie, toxicité calcique, activation des neurotransmetteurs excitateurs, déplétion en ATP, lésions vasculaires, nécrose, apoptose).

Aussi, des hémorragies adjacentes ou au niveau de la moelle épinière peuvent engendrer une perte de fonction de l'appareil vestibulaire, entraînant une perte d'équilibre. Attention donc car ainsi, le cheval peut effectuer des mouvements dangereux pour retrouver son équilibre, et ainsi créer d'autres blessures pendant cette phase.

*** Tableau clinique :**

Les jeunes animaux, en particulier de l'âge du sevrage à un an, sont plus sujets aux traumatismes crâniens. Les signes cliniques aigües les plus fréquemment observés sont une ataxie, un état de conscience altéré et un nystagmus.

On distingue trois syndromes neurologiques décrits dans le cadre des traumatismes cérébraux (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015) :

- Le syndrome cérébral : ce syndrome survient à la suite de traumatisme des aires frontale ou pariétale, comme par exemple des fractures des os frontal ou pariétal, responsables de lacérations cérébrales et/ou d'hémorragies. Ce type de traumatismes est en faveur d'un pronostic plutôt favorable.
- Le syndrome mésencéphale : ce syndrome résulte souvent de traumatisme avec des lésions internes et fermées au niveau de la tête, sans fracture. C'est le cas notamment des œdèmes cérébraux, des hémorragies pouvant induire une compression du tissu cérébral. Dans ce cas, les signes neurologiques sont marqués et graves, et le pronostic est sombre.
- Le syndrome médullaire ou de l'oreille interne : ce syndrome survient après un traumatisme en arrière de la tête. Les signes neurologiques observés sont souvent variables et asymétriques. Ils dépendent du nerf crânien atteint. Dans ce cas, les signes sont liés aux nerfs imploqués.

*** Diagnostic :**

Les analyses sanguines sont normales dans la plupart des cas, avec parfois une légère augmentation des enzymes musculaires créatine kinase et aspartate aminotransférase. Un diagnostic radiographique ou des images par scanner peuvent mettre en évidence une fracture.

*** Traitement :**

Le traitement des traumatismes peut se révéler complexe, fastidieux, cher et chronophage selon la gravité. Il repose sur une thérapie de soutien comprenant des agents anti-inflammatoires, diurétiques, une fluidothérapie intraveineuse, des anticonvulsivants, des antibiotiques, et éventuellement des antioxydants. Il n'existe pas de traitement spécifique permettant un meilleur taux de survie.

L'objectif de la gestion des chevaux ayant des traumatismes crâniens est surtout la prévention d'occurrence des lésions cérébrales. Pour cela, il faut optimiser la perfusion cérébrale afin d'assurer un apport suffisant en oxygène et l'administration de substrats métaboliques, stabiliser les fractures, et atténuer les lésions secondaires du système nerveux central.

Le pronostic dépend aussi de la sévérité des lésions. Une étude récente démontre que le taux de survie suite à un traumatisme crânien reste élevé, puisque 62 % des chevaux sortent après une période d'hospitalisation moyenne de 9 jours. Le pronostic s'assombrit tout de même lorsque l'animal est en décubitus prolongé : les chevaux présentant un décubitus supérieur à 4 heures à partir du traumatisme, ont 18 fois moins de chance de survivre. De même, une fracture de l'os basilaire, retrouvé généralement chez les chevaux qui se retournent et tombent en arrière, ont 7.5 fois moins de chance de survivre.

Certains chevaux conservent des déficits neurologiques résiduels (environ 90%) mais reprennent une activité normale et au même niveau environ six mois après le traumatisme. (ROBINSON et SPRAYBERRY, 2015)

D- Néoplasies

Les néoplasies cérébrales sont extrêmement rares chez le cheval. En général, celles-ci sont primaires plutôt que métastatiques.

Plusieurs types de tumeurs cérébrales sont connues pour induire des crises convulsives dans l'espèce équine. On en dénombre trois fréquemment rencontrés. La tumeur la plus fréquente est un adénome hypophysaire secondaire à une dégénérescence. Elle n'est donc pas considérée comme une vraie tumeur formée par un amas cellulaire à multiplication anarchique. Cette affection sera ainsi développée dans la sous-partie suivante. Exceptionnellement, on retrouve des granulomes de cholestérol ou bien des lymphomes.

D'un point de vue diagnostic, le praticien doit considérer avec attention l'anamnèse et l'examen clinique. Cependant, on ne peut jamais exclure une tumeur même si l'examen neurologique inter-ictal est normal. Les lésions peuvent se situer dans de nombreuses zones du cerveau n'affectant pas l'examen neurologique. Le diagnostic de certitude se base sur des techniques d'imagerie avancée telles que l'IRM ou le scanner.

Chez les chevaux atteints de tumeurs, les crises convulsives peuvent résulter de l'occupation importante de l'espace au sein du cerveau ou de la destruction des tissus par extension de la tumeur. Le pronostic est alors réservé.

1- Cholestéatome

Les cholestéatomes, aussi appelés granulomes de cholestérol ou granulomes choléstériniques, sont des tumeurs bénignes bien délimitées et circonscrites, lisses et de consistance ferme située au niveau du plexus choroïde, et retrouvées chez plus de 20 % des chevaux âgés. Une étude ciblée sur les néoplasies des équidés annonce une prévalence de 1,3 % sur 21 néoplasies chez le cheval, parmi un panel de 1322 chevaux autopsiés. (SUNDBERF *et al.*, 1977)

Histologiquement, ces masses sont composées de cristaux de cholestérol entourés de tissus de granulation, sans éléments épithéliaux. Elles sont principalement localisées dans le quatrième ventricule et plus rarement dans les ventricules latéraux. Cependant, une localisation latérale est plus encline à provoquer une manifestation clinique. (VINK NOOTEBOOM *et al.*, 1998)

*** Mécanisme pathologique :**

La cause et le mécanisme de formation des granulomes de cholestérol ne sont pas compris à l'heure actuelle, mais il s'agirait probablement de la conséquence d'une réaction granulomateuse vis-à-vis des cristaux de cholestérol situés dans les plexus choroïdes du cheval. Ces cristaux se retrouveraient à ce niveau-là par évansion des vaisseaux sanguins.

Ces masses sont souvent bénignes et restent silencieuses. Mais, si elles occupent une taille importante, cela induit une manifestation clinique par deux processus : soit par obstruction du liquide cérébro-spinal causant une hydrocéphalie secondaire, soit par compression directe du tissu nerveux adjacent.

*** Tableau clinique :**

La plupart des individus concernés sont des chevaux d'âge moyen, situés entre 10 et 15 ans. Les présentations cliniques sont très variées et reflètent souvent une maladie cérébrale. On note par exemple de l'abattement, une réticence à avancer, une démarche raide, une ataxie, des convulsions, une anisocorie, une cécité, une paralysie du nerf facial, une marche en cercle, des tremblements, des mouvements de tête anormaux, de la somnolence ou bien une syncope. Ces symptômes sont souvent intermittents. (FURR et REED, 2015 ; JACKSON *et al.*, 1994)

*** Diagnostic :**

La numération formule et la biochimie sanguine sont souvent normales et ne montrent pas d'anomalies significatives. L'analyse de LCS peut révéler un liquide légèrement xanthochrome et des concentrations normales en protéines totales ou légèrement augmentées. Une pléiocytose légère peut apparaître dans certains cas. Une analyse montrant des monocytes vacuolisés contenant des particules phagocytées ont été décrit dans un seul cas, et ont été considérés comme des fragments phagocytés du granulome. (JOHNSON *et al.*, 1993)

Des examens complémentaires d'imagerie, tels que le scanner ou l'IRM permettent de mettre en évidence un granulome de cholestérol. (VINK NOOTEBOOM *et al.*, 1998)



Figure 19: Granulome de cholestérol chez un cheval Morgan de 14 ans (DE LAHUNTA ET GLASS, 2009)



Figure 20: Granulome de cholestérol chez un percheron de 10 ans (DE LAHUNTA ET GLASS, 2009)

*** Traitement :**

Il n'existe pas de traitement spécifique. Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de substances anti-œdémateuses ont permis une amélioration transitoire de la clinique. (FURR et REED, 2015)

2- Lymphome

Un lymphome, ou lymphosarcome, est un type de tumeur maligne du système lymphatique qui se développe par prolifération de cellules malignes au sein d'un organe lymphoïde secondaire (nœuds lymphatiques, rate et tissus lymphoïdes associés à l'intestin). Le lymphome représente 1,3 à 2,8 % des tumeurs équine. Sa prévalence dans la population équine est de 0,002 à 0,5 %. Il n'existe pas de facteurs de prédisposition tels que la race ou le sexe. Ce type de tumeur est présent à tout âge, mais se rencontre surtout chez des chevaux âgés de 4 et 10 ans. Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de facteurs spécifiques connus, mais une hypothèse de prédisposition génétique est avancée.

Le lymphome multicentrique est la forme la plus courante de lymphome chez les chevaux. Elle se caractérise par une implication généralisée des ganglions lymphatiques périphériques ou internes et une variété d'organes. Les organes les plus touchés sont le foie, la rate, les intestins, les reins et la moelle osseuse. Cependant il existe aussi des lymphomes de l'appareil respiratoire supérieur, du système nerveux central, du cœur ou des organes reproducteurs. La propagation est certainement réalisée par la circulation lymphatique.

*** Mécanisme pathologique :**

Comme décrit plus haut, les crises convulsives peuvent résulter de l'occupation de l'espace en induisant une obstruction de la circulation du liquide cérébro-spinal ou par compression et destruction du tissu nerveux.

*** Tableau clinique :**

Le tableau clinique est fonction de l'organe impliqué. En général, on note une perte de poids, un œdème ventral, une distension abdominale, une hypertrophie des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie), une hyperthermie, une tachypnée, une tachycardie, un ictère, une polyurie polydipsie. Si le SNC est touché, les signes neurologiques seront variés, il peut y avoir un déficit de nerfs crâniens, de l'ataxie, un syndrome de Horner, une incontinence fécale et urinaires ou encore des crises convulsives.

*** Diagnostic :**

Le diagnostic de certitude repose sur une analyse par cytoponction, ou une biopsie des ganglions lymphatiques affectées et masses. Cependant, les prélèvements peuvent être compliqués si dans les sites se trouvent dans le thorax ou l'abdomen. Dans ce cas, une paracentèse thoraciques ou abdominale, ou bien une aspiration échoguidée sont possibles. Une méthode de prélèvement par aspiration ou biopsie est envisageable par thoracoscopie ou laparoscopie mais ces techniques sont plus invasives.

*** Traitement :**

En complément des traitements symptomatiques, une chimiothérapie peut être effectuée chez le cheval. La vincristine, un anti-mitotique, est la molécule de choix. Dans la mesure du possible, l'excision doit être réalisée.

E- Malformations congénitales et développementales

Au sein des espèces animales, il existe de nombreux troubles de développement du fœtus et du jeune animal. Chez le cheval, plusieurs malformations du cerveau sont décrites et sont responsables d'un dysfonctionnement du prosencéphale. Ces affections restent rares et d'incidence faible (2.4 % à 2.9 % des anomalies neurologiques chez le poulain selon les études).

Parmi celles-ci, l'hydrocéphalie est la malformation la plus commune. Dans une étude menée sur 608 poulains avec des défauts congénitaux ayant entraînés la mort, 3 % sont liés à des hydrocéphalies, et 1.6 % aux méningoencéphalocèles. (CROWE et SWERCZEK, 1985)

La cause de ces malformations est inconnue dans la plupart des cas, mais il n'est pas exclu qu'elles puissent être en lien avec des expositions à des agents infectieux, des molécules ou des plantes tératogènes.

1- Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est une malformation correspondant à une accumulation excessive et une augmentation de liquide cérébro-spinal dans le cerveau. Elle peut être compensatoire ou obstructive.

- Une hydrocéphalie compensatoire consiste en une augmentation de LCS pour remplacer le parenchyme détruit à cause d'une maladie ou d'un parenchyme non développé. Le LCS compense alors le défaut de parenchyme.
- Une hydrocéphalie obstructive se produit quand il y a une obstruction de la circulation ou un défaut d'absorption du LCS. Il en résulte une augmentation de la pression du LCS ainsi qu'une expansion de celui-ci, entraînant une perte de substance cérébrale. Ce type d'affection peut être acquise ou développementale.
 - Hydrocéphalie obstructive acquise : secondaire à une néoplasie (par exemple un granulome de cholestérol chez les chevaux âgés), un traumatisme, ou une affection telle qu'une méningite bactérienne suppurative ou encore une encéphalite. Il peut y avoir un défaut de la circulation du LCS dans le foramen interventriculaire, le troisième ventricule, l'aqueduc mésencéphalique ou les ouvertures latérales, ou bien ces affections interfèrent avec l'absorption du LCS à travers l'arachnoïde par compression des sinus veineux.
 - Hydrocéphalie obstructive développementale : malformation qui interfère avec le flux ou l'absorption du LCS. La malformation la plus fréquente chez le poulain est une sténose de l'aqueduc mésencéphalique. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009). L'hydrocéphalie congénitale est décrite chez les poulains nouveau-nés, mais est rare, et de gravité variable. Généralement, les poulains sont avortés, ou naissent mort-nés et la mise-bas est dystocique du fait de l'élargissement de la tête. (FOREMAN *et al.*, 1983)
Une prédisposition génétique et une héritabilité sont possibles. En effet, une étude sur la descendance d'un étalon montre la présence de 7 poulains produits avec hydrocéphalie sur un total de 239 produits. (OJALA *et al.*, 1992)

* Mécanisme pathologique :

L'atteinte cérébrale est causée par l'exercice d'une pression et/ou d'une destruction de la matière cérébrale.

* Tableau clinique :

Les signes cliniques associés à l'hydrocéphalie sont variables. Les poulains peuvent être mort-nés ou peuvent être normaux à la naissance puis développer des signes au bout de quelques heures à quelques jours après la naissance. Les symptômes reflètent une atteinte cérébrale telle qu'un comportement anormal, de la cécité, du strabisme, un nystagmus, ainsi que des crises convulsives.

* Diagnostic :

Le diagnostic est établi par observation et palpation du poulain. La palpation révèle une très grosse cavité crânienne, avec des fontanelles ouvertes ou des zones de défaut osseux au niveau du crâne, et potentiellement de grandes zones de membrane non ossifiées qui constitue le crâne (**Figure 21**).



Figure 21: Hydrocéphalie chez un poulain. De large portions du crâne ne sont pas ossifiées, palpation d'une membrane (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Dans les cas plus subtiles, une radiographie est possible. L'examen radiographique montre alors un aspect d'os crâniens très fins et transparents, et la présence de fontanelles ouvertes. L'examen d'imagerie de choix reste l'IRM ou le scanner (**Figure 22**). (FURR et REED, 2015)

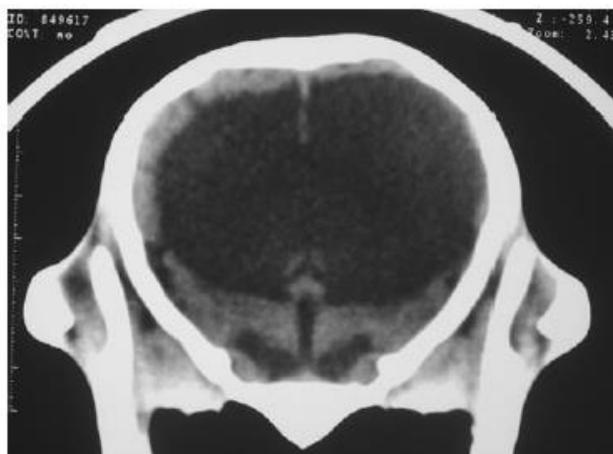


Figure 22 : Image scanner d'un cheval miniature âgé d'une semaine, avec une hydrocéphalie obstructive développementale (En noir au centre ; ventralement : le diencéphale) (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

*** Traitement :**

Une aspiration chirurgicale du LCS peut être faite dans le cas d'hydrocéphalie progressive, en complément de l'administration de dexaméthasone systémique. (FURR et REED, 2015) Les hydrocéphalies congénitales peuvent être traitées par des techniques chirurgicales, mais elles ne sont pas recommandées du fait du pronostic sombre.

Un traitement chirurgical sur un poulain avec une hydrocéphalie obstructive a été abordé en plaçant un stent ventriculaire tunnelé jusqu'à la cavité thoracique pour drainer l'excédent de LCS. Cependant, le drain thoracique n'a pas pu être placé, et le poulain a été euthanasié ensuite en raison de complications et d'un pronostic défavorable. (FOREMAN *et al.*, 1983)

2- Méningoencéphalocèle

Un méningoencéphalocèle est une malformation rare, correspondant à une protrusion de tissu cérébral et de méninges à travers un défaut de tissus osseux d'un ou plusieurs os. Cette protrusion se caractérise par une grosse tuméfaction molle et fluctuante, à paroi mince et recouverte ou non de peau (protrusion ouverte / fermée) et se situant à l'extérieur du crâne du poulain nouveau-né, généralement sur la ligne médiane des yeux. Le défaut du tube neural au niveau du crâne est appelé cranioschisis ou cranium bifidum.

Le méningoencéphalocèle peut être plus ou moins large, allant d'une petite protrusion impliquant uniquement une extension cérébrale, à l'inclusion des deux hémisphères bombés au sein de celui-ci.

*** Mécanisme pathologique :**

A l'inverse des autres défauts du tube neural, qui résultent d'une anomalie de neurulation primaire, le méningoencéphalocèle est considéré comme le résultat d'un défaut après neurulation.

La neurulation est un processus développemental complexe impliquant des cellules indifférenciées. Ces cellules s'aplatissent et se regroupent pour former une plaque neurale, puis la formation se creuse pour former un sillon neural, dont les bords se rejoignent en tube neural. La plupart du temps, les anomalies de tube neural sont par non union des bords du sillon. Dans notre cas, le défaut surviendrait après ce processus et résulterait d'un défaut de développement du mésoderme crânien, entraînant une ouverture du crâne, ou bien une perturbation dans la séparation des couches ectodermiques. La conséquence reste une déformation anatomique, et une modification des structures cérébrales avec des troubles cérébraux.

Une composante environnementale et génétique est mis en cause chez l'homme, mais aucune étude ne prouve de phénomène héréditaire chez le cheval. La cause est en général non connue.

*** Tableau clinique :**

Le tableau clinique est très variable. Souvent les poulains sont mort-nés et possède une déformation ou une masse évocatrice au niveau du crâne en partie frontale (**Figure 23**). Du fait de l'anomalie structurale, de multiples troubles neurologiques du système nerveux central sont possibles tels que les crises convulsives. Cependant, malgré l'affection, une étude rapporte un cas de méningoencéphalocèle sans troubles neurologiques (BUCK et HUNT, 2019)

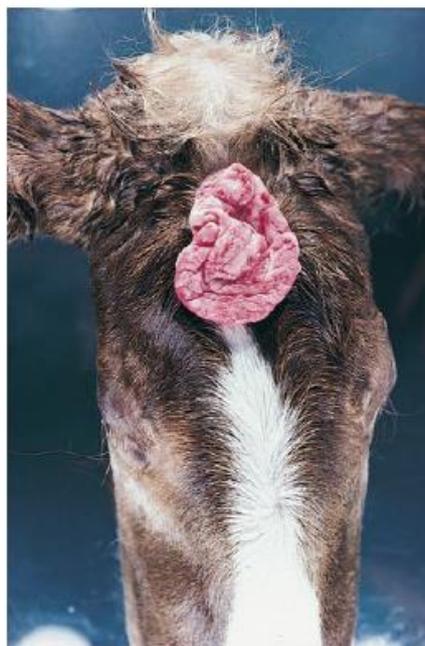


Figure 23: Tête d'un poulain Belge mort-né avec un petit méningoencéphalocèle. La masse fait protrusion à travers un cranioschisis au niveau de la ligne médiane. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

*** Diagnostic :**

La radiographie est utile pour objectiver les défauts osseux et les potentielles ouvertures entre les os du crâne. On peut y voir aussi la masse et son extension. L'examen de choix reste l'imagerie par IRM, qui permet de visualiser la protrusion du tissu cérébral à travers les os concernés, ainsi que les zones lésées ou nécrosées. On peut en déduire la ou les aires situées dans le méningoencéphalocèle (**Figure 24**).

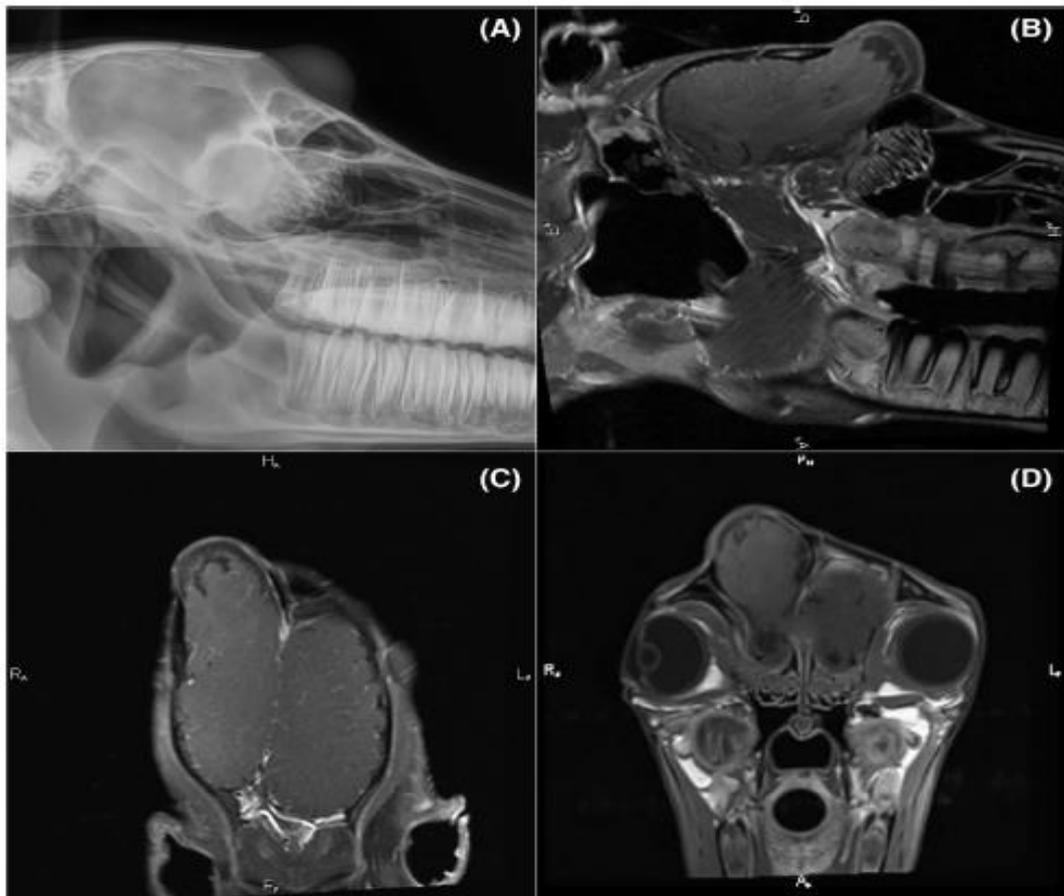


Figure 24: Imagerie d'un cas de méningoencéphalocèle chez une pouliche (BUCK et HUNT, 2019)
 A : Radiographie latérale à 1 jour d'âge d'un tissu mou opaque faisant protrusion des os frontaux, B : IRM - Coupe sagittale avec contenu cérébral faisant protrusion à travers un défaut d'os frontal droit, C : IRM - Coupe dorsale, D : IRM - Coupe transverse

*** Traitement :**

Le traitement est chirurgical. Or du fait de la rareté de ce genre d'affection dans la population équine, aucune technique chirurgicale correctrice n'a été décrite dans la littérature. Seul un cas de prise en charge chirurgicale est décrit chez une pouliche d'un mois de demi, ayant un méningoencéphalocèle sans atteinte de l'état général ni troubles neurologiques. La procédure consiste en la pose d'une plaque en maille en titane de 0.6 millimètre, fixée au crâne grâce à onze vis. (BUCK et HUNT, 2019)

3- Malformation de Dandy Walker

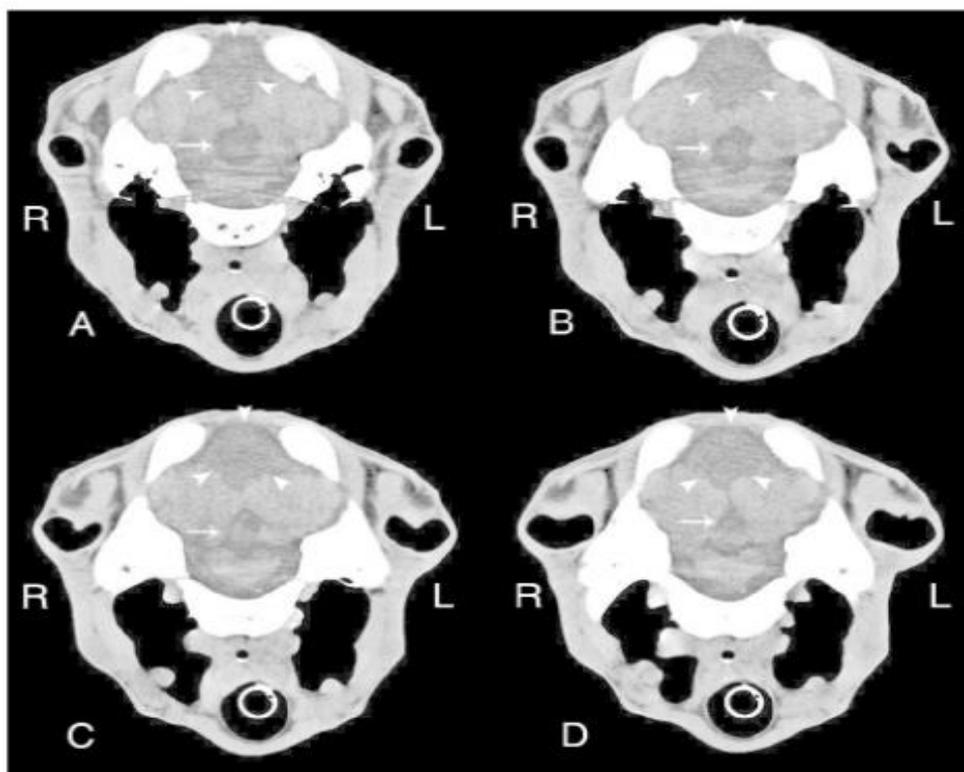
La malformation de Dandy Walker est une malformation du système nerveux central comprenant plusieurs anomalies. On constate souvent une agénésie (absence de développement), avec hypoplasie cérébelleuse (insuffisance de développement du vermis cérébelleux), et une dilatation du quatrième ventricule, souvent due à une kyste de la fosse cérébrale postérieure. (CUDD *et al.*, 1989)

* **Tableau clinique :**

Ce type de malformation est décrite chez le poulain. Cependant la viabilité reste compromise, et la plupart des cas sont retrouvés chez des individus mort-nés. Des cas de poulain survivants sont décrits mais implique un état clinique inquiétant tel que de l'ataxie, un balancement du tronc, une respiration anormale, un nystagmus, un front large et bombé, une modification du comportement (agressivité), des trémulations ou encore des convulsions.

* **Diagnostic :**

Le diagnostic de certitude s'établit à l'aide d'un scanner qui met en évidence les anomalies physiques, ou lors d'examen post-mortem (**Figure 25**). (WONG *et al.*, 2007)



*Figure 25: Image scanner de syndrome de Dandy Walker
(WONG *et al.*, 2007)*

*** Traitement :**

Un traitement symptomatique et de soutien est mis en place. Il comprend des anti-inflammatoires (dexaméthasone), une perfusion intraveineuse de fluides, 1L de plasma, du mannitol (1g/kg IV q12h), ainsi que des antibiotiques (gentamicine puis amikacine, ceftiofur). (WONG *et al.*, 2007)

F- Dégénérescence

Les phénomènes de dégénérescence se rencontrent en grande majorité dans le cas de chevaux gériatrique (âge > 18-20 ans). Chez cette catégorie de population, ce sont les troubles endocriniens qui sont les plus fréquents. On retrouve notamment le dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse.

1- Dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse

Le dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse (DPIH), ou maladie de cushing équin est une endocrinopathie qui affecte particulièrement les équidés âgés. C'est avant tout un trouble neurodégénératif de l'hypophyse, à l'origine de la formation d'un adénome hypophysaire. On estime que la prévalence est de 15 à 22% chez les chevaux de plus de 15 ans.

*** Mécanisme pathologique :**

L'hypophyse est une glande endocrine à l'origine de la sécrétion de diverses hormones. Elle transforme notamment le peptide pro-opiomélanocortine (POMP), un précurseur protéique important pour de nombreuses hormones, en différents peptides. La pars intermedia, qui regroupent les cellules mélanotropes de l'hypophyse, transforme le peptide POMP en mélanotropines, ou α -MSH, tandis que la pars distalis, regroupant les cellules corticotropes de l'hypophyse, transforme POMP en ACTH.

Dans des conditions physiologiques, les cellules mélanotropes de la pars intermedia sont sous le contrôle inhibiteur des neurones hypothalamiques périventriculaires, qui libèrent de la dopamine par activation des récepteurs dopaminergiques de type D2 pour inhiber la synthèse, la transformation et la sécrétion de POMC.

Lorsqu'il y a une dégénérescence de cet axe, les neurones inhibiteurs ne réalisent plus suffisamment le contrôle négatif sur l'hypophyse, les récepteurs de type D2 ne sont plus utilisés, entraînant une perte d'inhibition dopaminergique. Ceci entraîne une hyperplasie des cellules mélanotropes aboutissant à la formation d'adénomes, avec augmentation de la synthèse et de la sécrétion de peptides dérivés de POMP (ACTH, α -MSH, et β -endorphine). La présence de l'ACTH en excès induit un hypercorticisme à l'origine des symptômes cliniques.

Le mécanisme de développement de cette dégénérescence n'est pas défini, mais l'hypothèse d'un stress oxydatif contribuant à des dommages neuronaux est envisagée.

* **Tableau clinique :**

L'hypertrichose, régionale ou diffuse, est un signe pathognomonique de cette maladie. On retrouve aussi des signes cliniques tels qu'une perte de poids, une fonte musculaire, une hyperhidrose, une polyurie-polydipsie, une polyphagie, des fourbures, des infections récurrentes, une cécité, une léthargie, une réduction de la nociception, de la narcolepsie, et des convulsions.

D'un point de vue hématologique, les chevaux atteints de la maladie de Cushing peuvent présenter une anémie, une neutrophilie, une lymphopénie, une éosinopénie, une hyperglycémie, une hyperinsulinémie, une hypertriglycéridémie, une glucosurie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

* **Diagnostic :**

La mise en évidence de cette maladie repose sur l'observation des signes cliniques et la réalisation de tests spécifiques repris dans la **figure 26** suivante. Lors de DPIH, la taux d'ACTH dans le sang augmente (> 100 pg/mL). Si le résultat du dosage de l'ACTH est douteux (35 pg/mL $>$ ACTH $>$ 50 pg/mL), un test de suppression à la dexaméthasone est indiqué. Dans ce cas, l'administration de cortisone de synthèse doit faire diminuer la concentration sanguine de cortisol. Or, lors de DPIH, le taux de cortisol sanguin restera élevé, révélant que les cellules productrices ne sont plus sous contrôle.

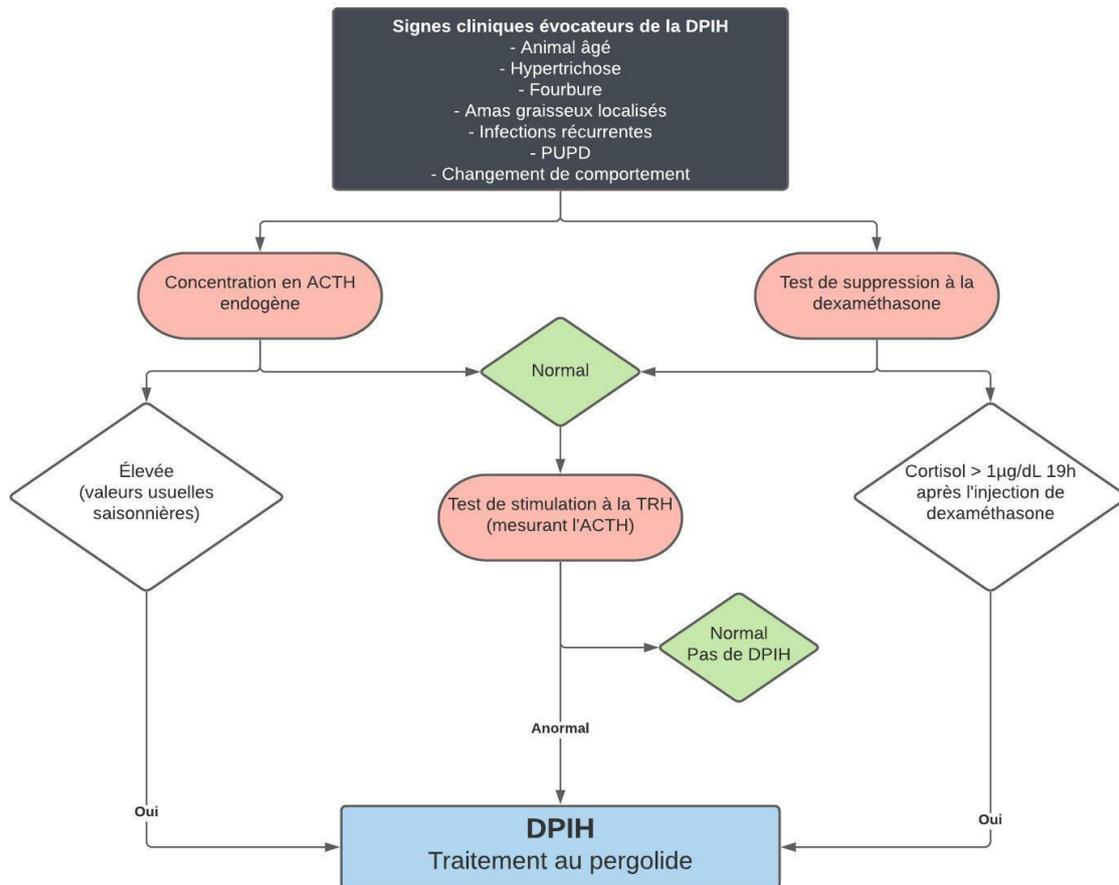


Figure 26: Schéma de diagnostic de la maladie de Cushing

*** Traitement :**

Le traitement vise à utiliser des molécules agonistes des récepteurs D2, afin de remplacer le contrôle négatif et donc l'inhibition que le peptide POMC ne peut plus exercer dans le processus pathologique. Ainsi la molécule de choix est le pergolide (PRASCEND ND).

III- Origine inconnue

Une origine inconnue est évoquée uniquement lorsqu'aucune cause n'a pu être mise en évidence, et donc dans le cadre de diagnostic d'exclusion. Les crises convulsives d'origine idiopathique se désignent plus couramment comme de l'épilepsie idiopathique. Une origine inconnue ne se réfère pas à une maladie spécifique mais plutôt à un syndrome comprenant des signes cliniques hétérogènes et est caractérisée par une tendance aux crises récurrentes sans cause apparente.

Souvent, une origine génétique est suspectée mais n'est pas forcément avérée. En effet, chez l'homme, la plupart des épilepsies idiopathiques sont monogéniques et sont liées à des canalopathies créant un dysfonctionnement cérébral primaire au niveau de la physiologie des neurones.

L'épilepsie reste un phénomène rare et est peu documenté chez le cheval, contrairement aux autres espèces. Cependant elle est observée chez certaines lignées de poulains arabes.

A- Épilepsie juvénile bénigne du poulain arabe

Chez les poulains Pur-Sang Arabe, il existe un type d'épilepsie reconnu et mis en lumière dans une étude de l'Université de Californie à UC Davis, aux Etats-Unis. Cette étude répertorie 22 poulains arabes admis au Veterinary Medical Teaching Hospital ayant déclenché de l'épilepsie idiopathique dans les premiers mois de vie, entre 2 jours et 6 mois de vie. Ainsi ils ont mis en évidence l'existence d'épilepsie idiopathique juvénile chez cette race de poulain, d'âge moyen compris entre 18 jours et 18 mois. Cette affection est bénigne puisque malgré l'apparition précoce des signes cliniques, la résolution s'effectue elle-même dans les mois qui suivent. Les complications les plus fréquentes sont les traumatismes crâniens qui peuvent survenir pendant les épisodes de crises. (ALEMAN *et al.*, 2006)

*** Mécanisme pathologique :**

Du fait du caractère idiopathique de l'affection, le mécanisme pathologique n'est pas connu. Cependant une origine génétique et héréditaire est suspectée et nécessiterait davantage d'investigations.

De plus, il semblerait que l'épilepsie idiopathique juvénile du poulain arabe ressemble à une maladie épileptique idiopathique rare qui touche les nouveaux nés chez l'homme : les convulsions néonatales-infantiles bénignes familiales. Il s'agit d'un syndrome épileptique idiopathique pour lequel il existe une mutation d'un ou plusieurs gènes possibles.

La majorité des gènes impliqués affecte les canaux potassiques voltage dépendants, notamment des sous-unités KCNQ2 et KCNQ3 au sein du cerveau. Ces mutations semblent être de type autosomique dominant.

Ce modèle est étudié comme hypothèse pour le mécanisme pathologique chez le poulain arabe du fait des caractéristiques phénotypiques proches de l'espèce humaine et de l'espèce équine. L'étude suggère que ces deux syndromes épileptiques sont causés par le même type d'anomalie génétique. (LICHTER-PELED *et al.*, 2012)

*** Tableau clinique :**

Les signes cliniques de la période pré-ictale sont typiques des crises convulsives avec une altération du comportement, un mâchonnement, une hyper-salivation ou de l'hyperesthésie. Néanmoins, la plupart des poulains n'ont pas de prodromes.

Ensuite, les crises qui surviennent peuvent être focales, avec un penchement de tête, un nystagmus qui progresse en une crise généralisée secondaire tonique suivie par une activité motrice clonique. Ou bien les crises peuvent être généralisées primaires toniques suivie d'une activité motrice clonique avec perte de conscience, opistotonos, sudation excessive, trismus et yeux grand ouverts.

Les signes cliniques post-ictaux persistants après la crise sont un clignement à la menace réduit ou absent dans 55% des cas, une cécité passagère dans 50% des cas, pouvant durer jusqu'à 2 semaines, une mydriase, une hyper-salivation ainsi qu'un statut mental anormal comprenant une désorientation, de la léthargie, une obnubilation et de l'hyperesthésie. Un déficit proprioceptif des quatre membres a été observé chez un seul poulain.

L'examen neurologique inter-ictale est normal.

*** Diagnostic :**

Avant tout, les autres causes de crises convulsives chez le poulain doivent être exclues, telles que les déséquilibres métaboliques (hypoglycémie, trouble hépatique) et anomalies électrolytiques, les infections (méningites bactériennes, encéphalites virales, abcès cérébraux, septicémies néonatales), les traumatismes, une encéphalopathie ischémique-hypoxique ou les anomalies congénitales.

Une analyse par électroencéphalogramme permet de mettre en évidence une activité épileptiforme dans la plupart des cas (neuf poulains sur treize). (ALEMAN *et al.*, 2006)

*** Traitement :**

Le traitement repose principalement sur la gestion des crises convulsives. Dans notre étude, la famille des benzodiazépines est utilisée à court terme pour contrôler en urgence les crises. La molécule la plus utilisée est le diazépam à 0.1 – 0.4 mg/kg en intraveineux, une seule fois. Le midazolam peut aussi être utilisé chez les poulains nouveaux nés.

A plus long terme, le phénobarbital est indiqué avec une dose d'attaque à 12 - 20 mg/kg en intraveineux dilué dans 1L de solution saline ou de dextrose, puis à une posologie de 6 - 12 mg/kg per os toutes les douze heures. Le bromide de potassium à la posologie de 25 mg/kg per os en une prise quotidienne a été ajoutée pour le traitement de trois poulains ayant des crises répétées et fréquentes, difficiles à contrôler.

Le pronostic à long terme est favorable puisqu'on observe un arrêt des épisodes de crises vers l'âge d'un an en moyenne. (ALEMAN *et al.*, 2006)

Le **tableau IX** énonce les différentes causes responsables des crises convulsives chez les poulains, et chez les chevaux adultes (âgés de plus d'un an).

Tableau IX : Causes de crises convulsives chez les chevaux de moins d'un an et chez les chevaux adultes
(en noir : les deux)

CLASSIFICATION	EXTRACRANIENNE	INTRACRANIENNE
Anomalies congénitales		Hydrocéphalie Méningoencéphalocèle Malformation de Dandy Walker Epilepsie idiopathique du poulain arabe
Vasculaire	Thromboembolisme cérébral Injection intra-carotidienne	Encéphalopathie hypoxique-ischémique AVC Nécrose cérébrale post-anesthésique
Traumatique		Traumatisme crânien
Infectieux Inflammatoire		Abcès cérébraux Encéphalite virale Méningite bactérienne (septicémie néonatale) Encéphalite mycosique Encéphalite vermineuse Méningo-encéphalite amibienne Encéphalite équine à protozoaires
Métabolique	Hypospoxie Hyponatrémie Hypoglycémie Hyperkaliémie Encéphalose hépatique Hypocalcémie / Hypercalcémie Urémie Hyperlipidémie Hypomagnésémie Hyperthermie	
Toxique	Organophosphorés, Strychnine, Métaldéhydes Surdosage moléculaire	Mycotoxines Locoïsme Plomb / Arsenic / Mercure
Néoplasique	Lymphome	Cholestéatome
Dégénérescence		Dysfonctionnement de la pars intermedia de l'hypophyse

PARTIE III

**DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DES CRISES CONVULSIVES
ILLUSTRÉE PAR DES CAS ADMIS AU SEIN DE LA
CLINÉQUINE ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTHIQUE**

Le diagnostic des crises convulsives n'est à l'heure actuelle pas toujours facile à établir, comme la plupart des troubles du système nerveux central, car l'expression clinique de ce trouble est non spécifique et fait référence à un événement clinique et non à une cause spécifique. L'origine est souvent difficile à définir du fait des limites techniques de l'imagerie du cerveau, notamment chez les chevaux adultes. De plus, les causes sont très variées et incluent des causes intracrâniennes comme des traumatismes, des néoplasies, des événements vasculaires, ou encore des encéphalites, mais aussi des maladies extracrâniennes comme des encéphaloses hépatiques, des déséquilibres électrolytiques, ou des toxiques.

Ce constat est particulièrement vrai pour les crises isolées et récurrentes chez les chevaux adultes, puisqu'ils font preuve d'un comportement normal pendant la phase interictale. De plus, la plupart des chevaux ne sont pas surveillés durant une longue période de la journée, donc les phénomènes anormaux peuvent ne pas être objectivés. Cependant, les crises convulsives peuvent être suspectées par la présence de plaies superficielles ou d'abrasions fréquentes, par exemple des plaies non expliquées autour des yeux et sur la tête, des plaies au niveau des membres, la présence d'ulcère cornéen ou une cécité passagère, ou encore des lacérations au niveau des lèvres et de la bouche en particulier chez les poulains. (FURR et REED, 2015 ; LACOMBE *et al.*, 2015)

Le diagnostic des crises convulsives chez le cheval relève donc d'un véritable défi pour le vétérinaire, tout comme leur prise en charge dont le danger inhérent à leurs manifestations cliniques peuvent les rendre parfois très dangereuses. Il est nécessaire de réaliser une analyse complète pour déterminer la cause, même si cela reste fastidieux et nécessite un investissement financier conséquent.

I- Démarche diagnostique

Au vu de la complexité à établir un diagnostic précis de la cause responsable de crises convulsives, nous avons choisi dans ce travail d'illustrer la démarche diagnostique avec des cas cliniques admis au sein de la Clinéquine de l'école nationale vétérinaire de Lyon Vetagro Sup, sur la période du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2020.

Pour cela, il a été effectué une recherche par mots clefs liés au sujet sur le logiciel de gestion des dossiers de l'école (CLOVIS). 31 dossiers ont été trouvés, parmi lesquels seuls 14 avaient un lien réel avec le sujet et ont été exploitables.

Ces quatorze cas (**Tableau X**) vont être développés et exploités tout au long de la démarche diagnostique que le clinicien doit pouvoir effectuer. Des tableaux seront aussi proposés afin de synthétiser et mettre en lumière une étude rétrospective de ces cas.

Tableau X : Cas cliniques admis à la Clinéquine de Lyon

CAS		MOTIF DE CONSULTATION
A	Hongre de 7 ans	Crises convulsives évoluant depuis 2 mois
B	Jument de 26 ans	Coliques violentes
C	Poulain de 3 mois	Crises convulsives évoluant depuis 1 mois
D	Hongre de 11 ans	Crises convulsives et lymphadénopathie rétropharyngée
E	Poulain de 4 jours	Faiblesse et contractures des carpes
F	Hongre de 15 ans	Crises convulsives
G	Hongre de 17 ans	Masses à l'encolure et hyperthermie
H	Jument de 15 ans	Abattement et hyperthermie
I	Hongre de 14 ans	Crise convulsive et troubles du comportement
J	Hongre de 16 ans	Crises convulsives depuis 3 mois
K	Pouliche de 3 heures	Mise bas dystocique et faiblesse
L	Hongre de 5 ans	Coliques
M	Jument de 7 ans	Crises convulsives évoluant depuis 4 ans
N	Hongre de 7 ans	Crises convulsives évoluant depuis un an et demi

A- Anamnèse et commémoratif

Avant tout, le vétérinaire doit considérer avec attention les commémoratifs et anamnèse de l'animal. Le vétérinaire n'observe souvent que très rarement la crise, donc doit faire preuve d'une investigation historique complète et détaillée. Toutes les informations doivent être obtenues de manière précise afin d'identifier la potentielle cause de la crise.

Il est donc important de prendre en compte :

- Les commémoratifs : correspond au signalement de l'animal
1. L'âge : selon l'âge de l'animal, on peut privilégier ou exclure certaines affections. Chez les jeunes chevaux de moins d'un an, on évoque plutôt des maladies d'origine congénitale comme le shunt porto-systémique qui induit des encéphaloses hépatiques, des malformations congénitales telle qu'une hydroencéphalie, les hypoglycémies chez le poulain, un parasitisme intestinal sévère, ou encore des affections d'origines infectieuses comme des encéphalites, ou des intoxications. Chez les chevaux âgés de 1 à 5 ans, une origine idiopathique est privilégiée. Enfin, pour les chevaux de plus de 5 ans, on retrouve plutôt des origines néoplasiques. (**Tableau IX**). (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Dans notre étude, trois des individus sont des poulains de moins d'un an, dont deux sont des poulains nouveau-nés (âgés respectivement de trois heures et quatre jours), soit 21.4% de nos cas. Les adultes représentent une majorité des individus avec 78.6% des cas, les âges allant de 5 à 26 ans, avec une moyenne d'environ 12 ans et 9 mois.

2. Le sexe : certaines maladies sont dépendantes du genre de l'appareil sexuel de l'animal. Certaines études montrent que le seuil épileptique peut être abaissé dans certains cas durant la période d'œstrus.

Concernant nos cas, on trouve un nombre plus important de mâles (71,4%) contre seulement 4 femelles sur quatorze cas.

3. La race : chez les poulains et jeunes chevaux notamment, la race est un facteur important. En effet, la race de chevaux arabes égyptiens est connue pour avoir des souches d'épilepsie idiopathique chez le poulain. Chez les chevaux de race Morgan, des cas d'hyperammoniémie sont reportés.

Sur notre panel, le cas C est un poulain Pur-Sang Arabe de 3 mois. Il est donc primordial de considérer ce facteur, notamment dans un contexte de crises convulsives récurrentes évoluant depuis un mois (quatre crises observées), et déclenchées lors de contraintes ou de stress.

4. Utilisation : l'activité de l'animal joue un rôle important dans l'aide au diagnostic. Par exemple chez le cheval de sport, on prend en compte l'existence de troubles métaboliques.
5. Environnement : la présence de plusieurs animaux affectés laisse suspecter un contexte de maladies infectieuses contagieuses, un virus, ou bien une intoxication à une toxine commune. L'environnement permet d'objectiver les potentielles sources de contaminations.

Aucun changement environnemental n'a été déclaré parmi nos quatorze cas.

6. Historique vaccinal : la vaccination est importante pour exclure les causes différentielles tel que le tétanos, ou encore la rhinopneumonie de forme nerveuse.
7. Antécédents médicaux (Tableaux XI) : ces informations permettent d'établir des liens potentiels de cause à effet entre les antécédents de l'animal et l'affection actuelle. Par exemple des crises peuvent survenir des semaines voire des mois après récupération de blessures intracrâniennes, ou encore dans un délai de quelques semaines entre une inhalation de fumée, ou un surdosage de radiothérapie et le début d'une encéphalopathie.

Certaines maladies fébriles avec signes cliniques systémiques peuvent précéder les crises et orienter le diagnostic vers une infection. De même, un diagnostic de néoplasie à un site primaire peut entraîner des métastases au cerveau.

Une parturition difficile peut entraîner une hypoxie cérébrale ou des lésions cérébrales chez le poulain nouveau-né.

D'autres symptômes de dysfonctionnement cérébral peuvent suggérer une lésion structurelle, par exemple un changement récent de comportement accompagne souvent une tumeur du lobe frontal. A l'inverse, des altérations comportementales épisodiques traduisent plutôt un trouble métabolique comme une encéphalose hépatique. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Tableau XI : Antécédents des cas cliniques

CAS	ANTECEDENTS ET AFFECTION
A	Première crise observée 2 mois auparavant, puis quatre autres crises (à J4, J15, J25 et J35 de la première crise). Des analyses biochimiques chez le vétérinaire traitant indiquent une légère augmentation de l'urée (6.20 mg/dL) et une légère hyperalbuminémie (3.20 g/dL). Pas d'antécédents de stress environnemental ou d'autres troubles.
B	Coliques violentes évoluant depuis l'après-midi, avec hypothermie, déshydratation, dyspnée et signes de choc hypovolémique
C	A la naissance, rejet par la mère biologique et adoption par une mère de substitution. Crises convulsives évoluant depuis 1 mois : quatre crises (dernières à J28 et J29), présence de plaies de barbelés sur le poitrail et l'encolure, déshydratation à 5%, pneumonie bactérienne
D	Il y a un an, début d'une adénomégalie rétropharyngée bilatérale, sans toux ni jetage, ni dyspnée mais abattement et cornage. 11 mois après le début de ces symptômes, deux crises convulsives sont observées et une suspectée (retrouvé en décubitus latéral avec les postérieurs coincés dans les clôtures), une crise pendant l'examen endoscopique. Diagnostic de gourme à <i>Streptococcus equi subs equi</i> avec chondroïde dans la poche gutturale droite
E	Gestation gémellaire à terme, mort de la mère au poulinage, contractures des antérieurs, septicémie néonatale et dysmaturité marquée
F	Antécédents de bouchons œsophagiens résolus spontanément et disparus lors du changement d'alimentation. Modification du comportement il y a deux ans (agitation, sudation, désorientation), une crise convulsive il y a un mois au pré
G	Coliques pendant 48h, dix jours auparavant, et abcès à l'encolure suite aux injections de Calmagine
H	Diarrhée pendant 24h puis hyperthermie, abattement depuis 1 semaine, positive à la piroplasmose (<i>B. caballi</i>)
I	Antécédents de piroplasmose. 1 jour auparavant, signes de coliques, puis modification du comportement (agressivité, poussée au mur), et suspicion de crise convulsive, jetage nasal purulent unilatéral droit
J	Trois mois auparavant, apparition d'une crise convulsive, puis une deuxième 3 jours après, après un premier examen vétérinaire, suspicion d'encéphalomyélite infectieuse. Puis 3 ^{ème} 1 mois après, et 4 ^{ème} crise encore 9 jours plus tard
K	Dystocie et mise bas par césarienne, euthanasie de la mère, dysmaturité sévère
L	Coliques depuis le matin
M	Historique de maltraitance. Nombreuses plaies dans le passé dans des circonstances douteuses, crises convulsives observées au bout de 4 ans
N	Crises convulsives récurrentes suspectées depuis un an et demi dont une seule vue en entier par la propriétaire. Traitement Gardenal avec suivi de gardenalémie sans amélioration. 2 crises à 24h d'intervalle la semaine précédant la consultation.

Ainsi, sur les quatorze chevaux ayant eu des crises convulsives, huit chevaux, soit 57,1 % ont consulté pour ce motif. L'autre moitié correspond à des chevaux admis à la Clinéquine pour une affection autre et ayant déclaré des crises convulsives uniquement pendant leur hospitalisation.

8. Alimentation : peut induire des phénomènes de carences ou d'intoxications.

Aucune modification récente de régime alimentaire n'a été déclarée parmi nos cas.

9. Voyage : permet d'évaluer les risques liés à des maladies endémiques de certaines régions, telles que les virus à encéphalites par exemple.

Les commémoratifs doivent aussi permettre d'exclure du diagnostic différentiel certaines causes qui miment l'activité des crises mais qui proviennent d'affections non cérébrales comme le botulisme, la paralysie périodique hyperkaliémique, ou des conditions de douleur telles que des coliques, des fractures d'un membre ou encore des myopathies d'effort. Dans ces conditions, le cheval n'a pas de pertes de conscience et il est alerte. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

- Anamnèse (**Tableau XII**) : relatif à l'historique de l'affection de l'animal

1. Description : Il est primordial de demander au propriétaire une description précise et complète du problème et le motif de la consultation. Il est avant tout nécessaire de savoir si l'épisode considéré comme une crise convulsive est bien une crise convulsive. Le propriétaire est rarement présent quand il y a la crise, et elle se déroule donc rarement devant le vétérinaire. Si possible, il est intéressant d'avoir des vidéos pour confirmer le diagnostic de crise convulsive. Ensuite une description du comportement, des mouvements, des durées peut orienter le diagnostic. Des comportements étranges et anormaux précèdent parfois les crises. Cela peut indiquer le passage d'une crise focale à une crise généralisée.

L'activité motrice lors d'une crise convulsive partielle simple va être latéralisée et indique bien souvent le site du foyer en fonction du comportement et des mouvements (atteinte d'une partie du cortex souvent localisé au niveau du lobe fronto-pariétal d'un des deux hémisphères). Les causes peuvent être par exemple toxiques, métaboliques, traumatiques. A l'inverse, la plupart des causes responsables de crises généralisées induisent un phénomène symétrique et non latéralisé reflétant une atteinte de l'ensemble du cortex. Ces causes incluent des toxines, ou encore une épilepsie idiopathique (crises généralisées plutôt brèves).

2. Initiation de la crise : une initiation intense et rapide de crises groupées ou d'un status épilepticus est plutôt en faveur de cas de néoplasies, d'intoxications, ou est occasionnellement possible lors d'épilepsie idiopathique.

Il est important de réaliser une identification des potentiels facteurs favorisants comme un bruit, un faisceau de lumière, une injection intracrânienne, ou encore un évènement traumatique. Dans ces cas, l'aide de la vidéosurveillance est appréciable.

3. Évolution : Une évolution progressive avec augmentation de la fréquence et de la durée des crises peut se produire surtout lors d'inflammation, mais aussi lors du développement d'une tumeur. Une évolution avec des intervalles réguliers est plutôt caractéristique des cas d'épilepsie idiopathique.

Des évènements sporadiques, comme des crises liées à une hypoglycémie, se produisent souvent juste avant ou rapidement après un repas. A l'inverse, des crises liées à une encéphalose hépatique se produisent souvent suivent un repas riche en protéines.

Tableau XII : Anamnèse liée aux crises convulsives chez les cas cliniques

CAS	DESCRIPTION DE LA CRISE	INITIATION	EVOLUTION
A	Chute contre un mur avec extension de l'encolure, tremblements de la tête, yeux réversés. Les symptômes sont toujours identiques, et la crise dure 1 à 2 minutes Pas de perte de vision après la crise	Non identifié	Intervalle plutôt régulier
B	Chutes et brefs épisodes de convulsions répétés et proche l'un de l'autre. Décubitus sternal prolongé, ataxie et amaurose		Crises répétées malgré tranquillisation à la détomidine et au butorphanol (IM)
C	Par les propriétaires : Se raidit, se fige, tremblements de la tête et du corps, chute, raidit les membres, pédale parfois, et garde la tête encapuchonnée, après la crise il semble absent et aveugle Une crise convulsive à lieu le premier jour d'hospitalisation (non décrite dans le compte rendu)	Situation de contrainte ou de stress rapporté par les propriétaires	Crises rapprochées Amélioration des troubles nerveux au cours de l'hospitalisation
D	Avec les propriétaires : se campe sur ses postérieurs et se met à trembler. L'après-midi, tremblements généralisés soudain au pré, se campe, puis incoordinations motrices entraînant une chute et un décubitus latéral. Pendant l'endoscopie : s'agite, lève la tête (extension de l'encolure), se campe sur ses postérieurs, tremblements généralisés, vacille sur la gauche et finit par tomber, nystagmus. Il se relève rapidement et ne présente pas de troubles nerveux. Pendant la ponction de LCS : tord-nez mis puis épisode de convulsion généralisée caractérisé par une spasticité soudaine des 4 membres avec tremblements, perte d'équilibre, chancellement et chute vers l'arrière suivie de contractions musculaires tonico-cloniques et clignement répétitif des paupières	Pendant l'hospitalisation : convulsions déclenchées par des situations de stress sous tranquillisation.	Examen clinique et nerveux dans les normes après la crise (1h)
E	Hypovigilance, épisodes de nystagmus Convulsions tonico-cloniques	Convulsions lors de stimulation	Crises répétées rapprochées sans retour à un statut mental normal
F	Au pré : sursaut puis pédalage quelques secondes, pas de nystagmus, après une tape sur le front il s'est relevé, démarche chancelante, désorientation sans perte de vision. Agitation et anxiété après la crise		Une seule crise objectivée

G	<p>1^{ère} crise : Tremblements intentionnels, chute et convulsions avec mouvements d'hyperextensions toniques</p> <p>2^{ème} crise : convulsions sévères, opistotonos, et état de conscience altéré</p>		Entre les deux crises : persistance de convulsions partielles, examen nerveux anormal
H	<p>Pendant l'hospitalisation : crise convulsive partielle avec nystagmus bilatéral, puis pertes d'équilibre, chute sans perte de conscience</p> <p>2^{ème} crise : crise de convulsion partielle (1-2 mn), décubitus, nystagmus horizontal et strabisme dorsal (sans perte de conscience)</p> <p>3^{ème} crise : après une chute : tentative de se lever et crises convulsives partielles</p>	<p>1^{ère} crise : Après la mise en place d'un tord-nez</p> <p>2^{ème} crise : 12h après changement d'antibiotique</p> <p>3^{ème} crise : Efforts</p>	Résolution spontanée, mais port de tête penché à droite et incurvation de l'encolure à gauche, persistance du nystagmus et examen nerveux anormal. Amélioration nerveuse au cours de l'hospitalisation puis dégradation et accélération de la fréquence des crises
I	Pédalage, ptyalisme, polypnée, sudation		Persistance des troubles du comportement, pas crises pendant l'hospitalisation. Amélioration au cours de l'hospitalisation
J	<p>1^{ère} crise : hennit, tombe en pédalant, non réactif à l'environnement, yeux révulsés</p> <p>Après les crises : abattement, trouble de l'équilibre, tête penchée à gauche marche en cercle à gauche, pendant 30 minutes à 2 heures. La propriétaire rapporte une zone de chaleur en regard de la 3^{ème} et 4^{ème} cervicale</p>	Non identifié	Intervalle plutôt régulier
K	Convulsions violentes		Coma
L	<p>1^{ère} crise : Convulsions partielles avec muqueuses transitoirement blanches, tremblements et spasmes essentiellement localisés au niveau de l'avant main, clignements répétitifs des paupières</p> <p>2^{ème} crise : crise convulsive partielle avec grimaces faciales, durant 2 mn, sans perte de conscience, après la crise, hyperréactivité, hyperesthésie</p>	<p>1^{ère} crise : Sondage nasogastrique</p> <p>2^{ème} crise : transfusion, cheval stressé</p>	Amélioration en post opératoire, aucune crise convulsive observée
M	Chute, tremblements avec ou sans décubitus, parfois perte de conscience, mâchonnements et bouche gardée ouverte. Jument stressée et abattue suite aux crises		Intervalle plutôt régulier
N	Phase d'aura, suivi d'un signe de flehmen, puis se raidi et tombe puis se relève, et galope jusqu'à l'épuisement. Il reste conscient pendant ses crises		Tous les 3 mois au début puis 2 à 24h d'intervalle récemment

B- Examen clinique et examen du système nerveux

Dans un deuxième temps, un examen clinique complet et un examen du système nerveux doivent être réalisés.

1- Examen clinique

L'examen clinique est la première étape d'analyse de l'état de l'animal. Il permet de mettre en évidence des lésions superficielles, le dysfonctionnement d'un système organique, responsable d'une maladie systémique à l'origine ou non de crises convulsives, ou bien des conséquences d'une atteinte nerveuse. L'examen clinique est donc indispensable pour évaluer une possible cause extracrânienne.

Cette étape doit être systématisée, et comprends l'examen des systèmes suivants (MAURIN, 2017):

- Peau et annexes : des anomalies comme la présence de coupure, de plaies, d'abrasions sur la tête, de cicatrices ou des signes de saignement par les narines ou les oreilles peuvent être signe d'un ou de plusieurs traumatismes. Des lésions localisées suggèrent plutôt une infection focale (granulome, abcès), ou une tumeur. L'évaluation des oreilles est aussi importante pour exclure la présence d'une otite.
- Appareil respiratoire : mise en évidence possible d'une respiration irrégulière lors d'encéphalose hépatique
- Appareil cardio-vasculaire : important lors de coma, convulsions, perte de connaissance pour exclure une affection cardiaque
- Appareil digestif : diarrhée possible lors d'encéphalite virale
- Appareil uro-génital : incontinence urinaire ou dysurie d'origine nerveuse
- Appareil locomoteur : indispensable lors d'anomalies de l'allure ou de la démarche, d'atrophie musculaire

Des anomalies systémiques, telle que la fièvre, accompagnent souvent un processus inflammatoire, infectieux ou bien néoplasique.

L'annexe 1 reprend les différents systèmes à explorer lors de l'examen clinique. Cette fiche est utilisée lors de chaque consultation à la Clinéquine.

2- Examen du système nerveux

Ensuite, un examen complet du système nerveux doit être réalisé. Cependant, il est à réaliser obligatoirement pendant la période inter-ictale. S'il est réalisé durant la période post-ictale immédiate, il y aura un risque de dépression, de cécité, de faiblesse ou de reflexe qui peuvent suggérer de fausses localisation anatomiques lésionnelles. (LACOMBE, 2015)

La fiche d'examen du système nerveux (**Annexe 2**) reprend les observations à réaliser :

- Etape 1 : évaluation du statut mental de l'animal
 - Comportement général par rapport à ses habitudes
 - Statut mental : observation de l'état de vigilance et de conscience, et la réaction aux stimuli extérieurs ;
 - Normal : animal éveillé et conscient de son environnement
 - Dépression, abattement, léthargie : calme mais répond aux stimuli de manière normale
 - Somnolence, démence : répond aux stimuli de l'environnement, mais la réponse est anormale
 - Stupeur : ne répond pas aux stimuli normaux de l'environnement mais à des stimuli extrêmes comme une douleur profonde
 - Semi-coma, coma : ne réagit pas aux stimuli environnementaux et aux stimulations nocives appliquées. (SANDERS, 2015)
 - Posture générale : opistotonos, avec extension des membres : implique des lésions sévères du tronc cérébral ou cervelet.

- Etape 2 : évaluation de la tête et du corps
 - Mouvement et posture de la tête :
 - Rotation de la tête du côté de la lésion : implique généralement une maladie du cerveau antérieur et peut s'accompagner d'un mouvement circulaire dans la direction de la rotation de la tête
 - Inclinaison de la tête, généralement du côté de la lésion : implique une maladie vestibulaire ou cérébelleuse (SANDERS, 2015)
 - Nerfs crâniens
 - Mouvement et posture du corps

- Etape 3 : Evaluation de la posture et de la démarche :
 - Recherche de mouvements anormaux : spasmes, tremblements, myoclonies, convulsions
 - Recherche de signes indirects d'ataxie ou de parésie : usure des sabots en pince, cicatrices, amyotrophies (symétriques ou non), transpiration localisée
 - Proprioception consciente : capacité de l'animal à reconnaître l'emplacement de certaines parties du corps dans l'espace. C'est un des indicateurs les plus sensibles de dysfonctionnement nerveux

Une fois l'atteinte nerveuse confirmée, l'objectif est de déterminer la localisation de la lésion. Cependant dans le cadre des crises convulsives, la localisation est forcément située au niveau du prosencéphale.

Le prosencéphale comporte trois systèmes centraux :

- Centre proprioceptif général (GP)
- Centre somatique afférent général (GSA)
- Centre moteur supérieur ou système moteur du système nerveux central (mouvement volontaire, tonus musculaire, posture) (UMN)
- Voies visuelles centrales

Les signes cliniques observés résultent du dysfonctionnement de ces centres. Une atteinte du prosencéphale se traduit donc par des anomalies cliniques de réactions posturales, de nociception et de vision.

Ainsi, en plus des crises convulsives, on retrouve d'autres signes nerveux tels qu'une altération du statut mental ou du comportement, de la cécité, un déficit de nerfs crâniens, des réflexes spinaux normaux à augmentés.

Lorsque l'atteinte est unilatérale, l'examen peut nous indiquer le côté lésé :

- Réactions posturales : tête penchée du côté de la lésion, marche en cercle (large cercle du côté de la lésion), réactions absentes sur les membres controlatéraux. La démarche reste normale (pas d'hémi-parésie ou d'ataxie). Léger déficit possible dans les deux premiers jours après une lésion aiguë de type hémorragie, infarctus ou traumatisme crânien. On a donc uniquement un déficit postural.
- Si la lésion implique les composants de la voie nociceptive : hypoalgésie du côté controlatéral du corps (face, cou, tronc, membres...). Le test le plus représentatif est le test de sensibilité de la muqueuse du septum nasal.

- Si la lésion implique la voie visuelle centrale : déficit de clignement à la menace controlatéral avec des réflexes lumineux pupillaires normaux.

Un examen du système nerveux normal, et l'absence de signes nerveux entre deux crises (période inter-ictale) n'excluent pas la présence de crise convulsive, car celui-ci peut être complètement normal entre deux crises. Les trois origines peuvent être suspectées :

- Intracrânienne : de larges aires du prosencéphale peuvent être atteintes par une lésion causant un dysfonctionnement neuronal, mais ce dysfonctionnement peut ne pas se refléter dans le comportement de l'animal ou à l'examen du système nerveux. Ces aires sont appelées aires silencieuses, car on ne peut les mettre en évidence. On peut donc avoir une maladie cérébrale structurelle dans une aire silencieuse.
- Extracrânienne : la plupart des anomalies (désordre métabolique, hypoglycémie, arythmies cardiaques ou intoxication) ne causent pas de signes nerveux pendant la période inter-ictale.
- Idiopathique : l'examen du système nerveux est normal en cas d'épilepsie idiopathique.

A l'inverse, des anomalies pendant la période inter-ictale oriente le diagnostic vers une maladie cérébrale structurelle intracrânienne. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Les **tableaux XIII, XIV, et XV** reprennent les examens cliniques et neurologiques des cas admis à la Clinéquine.

Chevaux venus pour motif de crises convulsives mais non observées pendant l'hospitalisation

Tableau XIII : Chevaux venus pour motif de crises convulsives mais non observées pendant l'hospitalisation

CAS	EXAMEN CLINIQUE	EXAMEN DU SYSTEME NERVEUX
A	Plaies superficielles sur la tête en voie de cicatrisation (auto-traumatismes) Reste dans les normes	Légère diminution du tonus de la queue, légers mouvements de circumduction des postérieurs sur cercles rapides et très serrés (ataxie de grade 1/5 sur les postérieurs) Reste dans les normes
F	Souffle systolique de grade 2/6 plus audible en région aortique Reste dans les normes	Dans les normes hormis une suspicion d'ataxie légère sur le postérieur droit (grade 1/5)
I	Plaies multiples superficielles de la tête, liées aux chutes/convulsions précédentes, œdème sévère des orbites, sudation marquée, restriction modérée de l'ouverture de la bouche et halitose – éructations, tachycardie modérée (54 bpm), souffle mésosystolique de grade 2-3/6, déshydratation	Altération de la vigilance, hyperréactivité aux stimuli cutanés, épisode d'agressivité ; démarche anormale, chancelante. Réflexes spinaux adéquats, absence de dysfonctionnement des nerfs crâniens, hypermétrispasticité de grade 2/5 sur les postérieurs à la marche en ligne droite Amélioration de l'examen au cours de l'hospitalisation
J	Souffle cardiaque systolique de grade 2/6 audible à gauche Reste dans les normes	Sensibilité à la pression de la base de l'oreille à gauche, réflexe de clignement à la menace induit une réponse exagérée des deux côtés, ataxie grade 1 symétrique sur les 4 membres, visible dans des manœuvres complexes Stable
M	Souffle protosystolique de grade 2/6 à point d'intensité maximal en regard de la valve mitrale.	Réflexe de clignement à la menace anormal sur les 2 yeux, intermittent, dans tous les angles de vision (central, nasal, temporal). Réflexe photomoteur conservé. Absence d'anomalie des autres nerfs crâniens. Démarche anormale de façon intermittente (lors des changements brusques de direction ou de consistance du sol, de la pente). Ataxie de grade 1 des 4 membres, plus facilement détectable sur les postérieurs lors de manœuvres complexes.
N	Dans les normes	Dans les normes

Chevaux venus pour crises convulsives et observées pendant l'hospitalisation

Tableau XIV : Chevaux venus pour crises convulsives et observées pendant l'hospitalisation

CAS	EXAMEN CLINIQUE	EXAMEN DU SYSTEME NERVEUX
C	<p>Abattement, déshydratation, tachycardie, tachypnée et sifflements en fin d'inspiration audibles des deux côtés du thorax et à la base de la trachée</p> <p>Plaies multiples au niveau du poitrail, croûteuses</p>	<p>Baisse de vigilance, se cogne régulièrement, ataxie des 4 membres de grade 2 à 3/4, sans parésie, hypermétrie plus marquée sur les antérieurs, tremblements intentionnels légers intermittents, absence de réflexe de clignement à la menace, réflexe photomoteur normal</p> <p>Durant l'hospitalisation : réflexe du clignement à la menace réapparaît par intermittence, troubles d'ataxie hypermétrique s'améliorent</p>
D	<p>Tachycardie, œdème généralisé de la région de l'auge et de la région parotidienne, nœuds lymphatiques mandibulaires de taille et consistance augmentée</p> <p>Examen de l'appareil respiratoire dans les normes</p>	<p>Dans les normes à l'admission et après les crises</p>

Chevaux admis pour autre motif ayant déclaré des crises convulsives pendant l'hospitalisation

Tableau XV : Chevaux admis pour autre motif ayant déclaré des crises convulsives pendant l'hospitalisation

CAS	EXAMEN CLINIQUE	EXAMEN DU SYSTEME NERVEUX
B	Abattement, hypothermie, examen de l'appareil cardio-vasculaire montrant une déshydratation et une choc hypovolémique, dyspnée expiratoire (FR = 32 mpm),	NR mais ataxie et en amaurose Pas de récupération d'un examen normal
H	Abattement sévère, hypothermie, signes de choc et déshydratation, bradycardie, dyspnée, contracture majeure des tendons fléchisseurs des deux membres antérieurs	NR Mais à l'examen clinique : décubitus latéral, comateux, nystagmus. Dégradation de l'état quelques heures après avec convulsions tonic-cloniques lors de stimulation Pas de récupération d'un examen normal
G	Abattement, hyperthermie, signes de choc septique, tachycardie (60 bpm), bruits digestifs absents dans les 4 cadrans, abcès sur l'encolure à droite et à gauche	30 minutes après la crise : état de conscience non altéré, réflexe photo-moteur diminué bilatéral, clignement à la menace diminué, tremblements, nystagmus bilatéral, hypersensibilité faciale, tonus de la mâchoire et de la langue augmentés, une hyperréactivité au bruit, réflexe panniculaire augmenté sur toute la longueur de l'encolure Dégradation rapide ensuite : convulsions répétées, opistotonos, état de conscience altéré Pas de récupération d'un examen normal
H	Muqueuses légèrement ictériques et congestionnées avec un liseré congestif, déshydratation, souffle protosystolique de grade 1/6 à gauche, œdème tiède léger à modéré des 4 membres Ensuite : hyperthermie, œdème chaud et douloureux des 4 membres	Après la 1 ^{ère} crise : abattement, port de tête penchée à droite, nystagmus bilatéral, polygone de sustentation augmenté, réticence à se déplacer, ataxie symétrique grade 4/5 Après la 2 ^{ème} crise : décubitus, nystagmus horizontal, strabisme dorsal + autres dysfonctionnement de nerfs crâniens, syndrome vestibulaire gauche, paralysie faciale gauche Pas de récupération d'un examen normal
K	Muqueuses congestives, bradycardie, détresse respiratoire et bruits respiratoires anormaux, importante dysmaturité	NR Décubitus latéral, comateuse, langue pendante sur le côté et aucun reflexe de succion Pas de récupération d'un examen normal
L	Déshydratation, tachycardie, tachypnée, bruits digestifs diminués à absents dans tous les cadrans	Hyperréactivité, hyperesthésie juste après la crise

Dans tous les cas, il est indispensable d'effectuer des examens complémentaires pour préciser le diagnostic.

C- Examens complémentaires

Les examens complémentaires permettent d'orienter le diagnostic plus précisément. Les analyses sanguines sont utiles pour mettre en évidence des inflammations, des infections ou des anomalies extracrâniennes notamment. Tandis que les examens d'imagerie sont souvent utiles pour explorer les causes intracrâniennes.

1- Analyses sanguines

Dans un premier temps, un bilan sanguin complet est indiqué, avec une numération formule et des analyses biochimiques complètes incluant les électrolytes, le calcium, et le magnésium.

1. Numération formule sanguine : permet d'évaluer des anémies, et significative lors d'inflammation, d'intoxication, de processus tumoral ou de processus infectieux. Elle peut cependant être normale dans le cas d'encéphalite virale (**Tableau XVI**).

Tableau XVI : Exemples d'anomalies perçues par une NFS

PARAMÈTRE	NORMES	ANOMALIE	CAUSE PROBABLE
Hématies	Hématocrite 31-47% Hémoglobine 11-16,9g/dL VGM 31-55 fL	Nucléés, faible volume cellulaire	Intoxication
		Anémie microcytaire	Shunt porto-systémique (+/- leucocytose)
		Viscosité augmenté (polyglobulie)	Processus tumoral
Leucocytes	Leucocytes 6000-12000 cellules/uL Neutrophiles 48-64%	Leucocytose neutrophilique	Processus infectieux
		Leucocytose et hyperfibrinogénémie (adulte > 4g/L ; poulain > 5,5g/L)	Inflammation, infection virale

2. **Biochimie sanguine** : permet de détecter des anomalies métaboliques expliquant des crises réactives. Les paramètres à privilégier sont un bilan hépatique, un dosage du glucose, du calcium, du magnésium, de l'urée, de la créatinine. Un ionogramme est aussi conseillé pour détecter des anomalies électrolytiques (**Tableau XVII**).

Tableau XVII : Exemples d'anomalies perçues par une analyse biochimique

PARAMÈTRE	NORMES	ANOMALIE	CAUSE PROBABLE
Urée	Adulte : 3,6-8,6 mmol/L 10-24 mg/dL	Augmenté	Maladie rénale chronique
	Poulain : 5,3-10,7 mmol/L 15-30 mg/dL	Abaissé	Shunts porto-systémique
Acides biliaires	0-8,5 umol/L	Augmentés	Troubles du foie diffus (ex : shunt porto-systémique)
Ammoniaque	< 60 - 90 umol/L	Hyperammoniémie	Encéphalose hépatique (+/- acides biliaires et autres anomalies hépatiques)
Glycémie	Adulte : 4,1-6,3 mmol/L 75-115 mg/dL Poulain : 5,8-11,7 mmol/L 105-210 mg/dL	Hypoglycémie (rare) Ratio glucose/insuline anormal	Néoplasie pancréatique des cellules bêta Autres processus de maladies pancréatiques
Triglycérides	Adulte : 0,2-0,7 mmol/L 25-65 mg/dL Poulain : 0,26-2,6 mmol/L 23-230 mg/dL	Hyperlipidémie	Anorexie, stress, obésité

3. **Sérologie** : recherche de maladies infectieuses (encéphalite à protozoaire), pas forcément réalisée en première intention mais lors d'une suspicion.
4. **Sang artériel** : une évaluation des gaz du sang artériel est indiquée, notamment chez le poulain pour évaluer une éventuelle hypoxie ou des anomalies métaboliques.

Si des troubles systémiques sont mis en évidence grâce à ces analyses, comme une maladie hépatique par exemple, des examens complémentaires spécifiques approfondis pourront être préconisés (test de fonctions, biopsie...). S'il n'y a pas de maladie systémique objectivée, on considère plutôt une cause intracrânienne.

2- Analyse de liquide cérébro-spinal

Il est possible de réaliser un prélèvement de liquide cérébro-spinal pour effectuer une évaluation macroscopique et microscopique de celui-ci. C'est un outil utile pour les anomalies cérébrales de type structurelle et active (symptomatique) (**Tableau XVIII**).

Le prélèvement de liquide cérébro-spinal par voie cisternale, dite voie haute, est obligatoirement réalisé sous anesthésie générale chez toutes les espèces, et au moins sous très bonne sédation chez le cheval debout, pour assurer une parfaite immobilité de l'animal et un meilleur confort pour l'expérimentateur (**Figure 27**).

La ponction se fait par l'espace atlanto-occipital (**Annexe 3**). Cependant, cette procédure est contraindiquée si le cheval montre des signes d'augmentation de pression intracrânienne (mydriase, œdème papillaire), car il pourrait se produire une fuite importante de LCS sous haute pression, conduisant à une hernie cérébelleuse et à une augmentation exacerbée des signes nerveux.

Dans la grande majorité des cas et dans pleins de conditions, le liquide cérébro-spinal est normal, comme par exemple dans le cas de l'épilepsie idiopathique, ou même dans divers cas d'anomalies structurelles. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

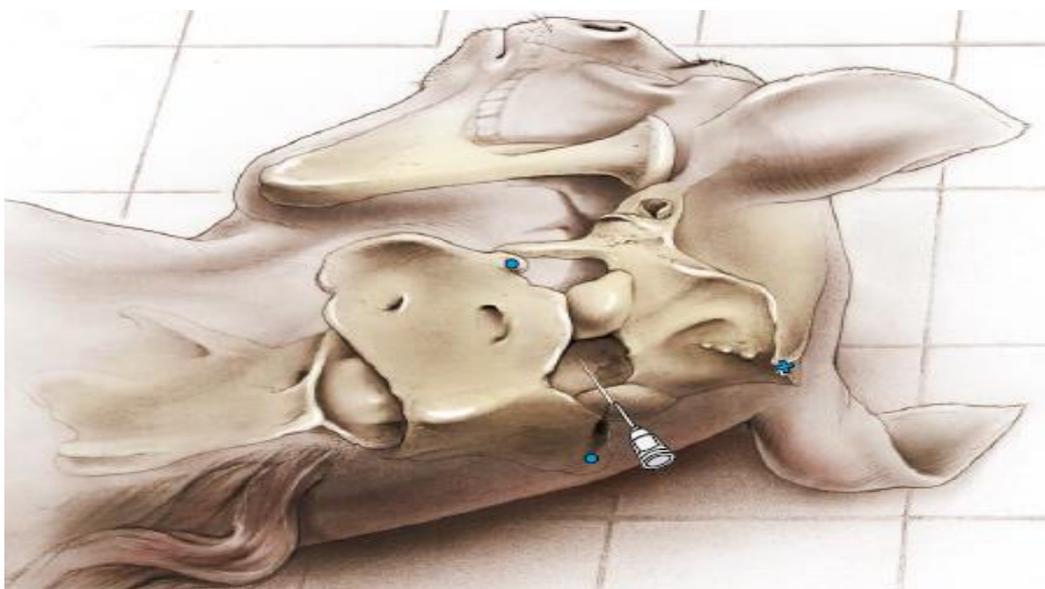


Figure 27 : Technique de prélèvement de liquide cérébro-spinal par voie atlanto-occipitale sur cheval couché. Les repères anatomiques sont palpables : bord crânial du processus transverse de l'atlas (point bleu), et l'éminence médiane de la crête nucale (croix bleue) (DE LAHUNTA et GLASS, 2009)

Tableau XVIII : Exemples d'anomalies perçues par analyse de liquide cérébro-spinal

PARAMÈTRE	NORMES	ANOMALIE	CAUSE PROBABLE
Aspect macroscopique	Clair et limpide Indice de réfraction 1.335 Ne coagule pas (Numération rouge 0-558/uL)	Augmentation de la turbidité	Méningite septique ou aseptique, hémorragie sous durale, ponction traumatique, augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ou de la synthèse de protéine par le SNC, processus dégénératif du tissu nerveux
		LCS sanguinolent	Ponction traumatique Traumatisme (hémorragie intracrânienne), coagulopathie, méningite, migration vermineuse, tumeurs (FUUR et REED, 2015)
		Xanthochromie (coloration jaune anormale et aspect trouble)	Hémorragie et/ou conditions inflammatoires diffuses (légère xanthochromie normale chez poulains nouveau-né jusqu'à 10 jours) (FURR et BENDER, 1994)
			Hyperbilirubinémie : choléstase, obstruction hépatique, maladie hépatique, hémolyse intraveineuse (AMORY, 1999)
Globules blancs	Numération blanche 0-1/uL Lymphocytes essentiellement	Neutrophilie	Encéphalite virale (togavirus), encéphalomyélite à protozoaire (DUNIGAN <i>et al.</i> , 1995), méningite, traumatisme
		Pleiocytose neutrophilique ou lymphocytaire (LACOMBE, 2015)	Infectieux, inflammatoire
		Présence de macrophages	Infection virale, bactérienne, fongique, parasitaire, traumatisme, présence d'érythrocytes ou corps étranger
		Présence éosinophile	Protozoaires, larva migrants de nématodes, méningite bactérienne ou fongique
Protéines totales	35-74 mg/dL	PT et comptage cellulaire élevés	Troubles de la perméabilité membranaire ou processus infectieux, inflammatoire. Peut être augmenté par cause ou par conséquence de la crise (LACOMBE, 2012)
Fibrinogène	Absence	Présence PT > 1000 mg/dL	Méningite septique ou aseptique, tumeur, traumatisme, hémorragie sous arachnoïdienne
Albumine	24-51 mg/dL	Dissociation albuminocytologique	Atteintes médullaires, tumeurs cérébrales
Enzymologie	LDH, CPK, ASAT, PAL < 8 UI/L	CPK et ASAT augmentés	Encéphalomyélite à protozoaires, épilepsie, traumatisme, lésion/nécrose
Culture	Aseptique	Positive	Sepsis

D- Examens d'imagerie

D'autres examens complémentaires utilisant des techniques d'imagerie sont indiqués.

1. Radiographies : des radiographies de crâne permettent de mettre en évidence des fractures du crâne, comme par exemple des fractures de l'os basi-sphénoïde, mais aussi la présence d'abcès, ou de tumeur dans les sinus. Les vues dorso-ventrale et latérale seront alors privilégiées.

Cependant, certaines fractures de crâne de très petite taille peuvent ne pas être visibles à la radiographie du fait de la superposition de structures osseuses.

2. Imagerie spécialisée : Les modalités d'imagerie spécialisée comme l'IRM ou le scanner peuvent être remarquablement utiles et être utilisées pour diagnostiquer des anomalies structurales dans le cerveau ou au niveau du crâne (tumeur, hémorragie, hydrocéphalie, fractures...). Malheureusement, la disponibilité est limitée chez le cheval adulte et ces techniques sont très chères. (JOSE-CUNILLERAS et PIERCY, 2007)
- Imagerie par Résonance Magnétique : L'IRM est l'examen d'imagerie le plus fiable pour la reconnaissance d'anomalies du prosencéphale. Cette technique permet d'obtenir des images en deux ou trois dimensions du cerveau, et se concentre sur l'étude des tissus mous de celui-ci. L'IRM fonctionnelle permet d'objectiver les influences des aires du cerveau entre elles.
 - Scanner : Le scanner est un examen d'imagerie avancé qui permet aussi la reconstruction d'image 2D ou 3D selon la densité des structures anatomiques. Le scanner possède des aptitudes supérieures pour imager des structures osseuses mais est moins sensible que l'IRM pour imager les tissus mous comme le cerveau. Le scanner permet ainsi de visualiser l'anatomie des structures osseuses de la tête de manière détaillée, et de révéler des fractures de crâne, cependant, de petites fractures peuvent passer inaperçues si les paramètres de fenêtres ne sont pas appropriés et bien choisis. (LACOMBE *et al.*, 2010)

On peut tout de même utiliser une fenêtre de tissus mous montrant des lésions mais il est difficile de faire une différenciation selon les caractéristiques. A l'exception d'une hémorragie sous-arachnoïdienne et de lésions minéralisées, le scanner montre des limites de sensibilité d'identification de troubles inflammatoires et de lésions de tissus mous dans le cerveau du cheval. Des études montrent que le scanner de la tête est normal dans 69% des cas chez des chevaux ayant des convulsions chez lesquels un tracé EEG est anormal. (SOGARO-ROBINSON *et al.*, 2009)

On considère donc en général que l'IRM est préférable au scanner pour l'évaluation de processus physiologiques et pathophysiologiques du SNC du fait d'un meilleur contraste entre les tissus mous, grâce à l'exploitation des propriétés hydrogènes de l'eau et des lipides dans les tissus mous. Par exemple, l'IRM est plus sensible pour détecter des lésions comme les démyélinisations ou d'autres maladies de la matière blanche, des tumeurs cérébrales, des maladies dégénératives ou encore des hémorragies non aiguës.

Depuis des années, l'IRM correspond au gold standard pour diagnostiquer les anomalies structurelles intracrâniennes chez les petits animaux. Mais, le manque de sensibilité pour le diagnostic des crises convulsives chez les chiens, et par conséquent chez les chevaux, renforce l'idée de la nécessité de l'électroencéphalogramme pour établir un diagnostic et définir le pronostic chez les animaux épileptiques. (MANSO-DIAZ *et al.*, 2015) Rejoignant cette idée, une étude de médecine basée sur les preuves a été publiée en 2007 par l'académie américaine de neurologie et par la société d'épilepsie américaine, recommandant l'utilisation de l'électroencéphalogramme combiné à une IRM ou un scanner pour la recherche des crises convulsives chez l'homme. (KRUMHOLZ *et al.*, 2007)

E- Technique d'électroencéphalographie

1- Définition

L'électroencéphalogramme (EEG) est un examen complémentaire utile dans beaucoup de situations. C'est une technique neurophysiologique relativement simple et non invasive, définie comme l'enregistrement graphique de l'activité bioélectrique rythmique, provenant majoritairement du cortex cérébral. Elle mesure les potentiels électriques des dendrites des neurones corticaux situés sous la surface du cerveau. Elle permet alors de visualiser une activité électrique cérébrale anormale.

Il n'existe que peu d'études sur l'utilisation de cette technique chez le cheval, comparé aux études chez l'homme et les petits animaux domestiques, mais celles-ci annoncent un excellent potentiel diagnostique. Si on se réfère aux nombreuses études chez les petits animaux, l'EEG est pertinent pour le diagnostic des crises convulsives avec anomalies intracrâniennes. Il est d'une sensibilité intéressante notamment pour une détection précoce grâce à la visualisation d'activité électrique anormale avant même la présence de signes cliniques. C'est le cas par exemple lors d'encéphalite de West Nile. (LAPRAS *et al.*, 1968)

La technique consiste à l'enregistrement des ondes émises par le cerveau, en plaçant des électrodes sur la tête du cheval au niveau de différentes aires : frontale, occipitale et pariétale, et en utilisant principalement deux montages. La différence de potentiel détectée entre la paire d'électrodes, ou entre une électrode et sa référence est amplifiée, filtré et ensuite enregistré (**Figure 28**).

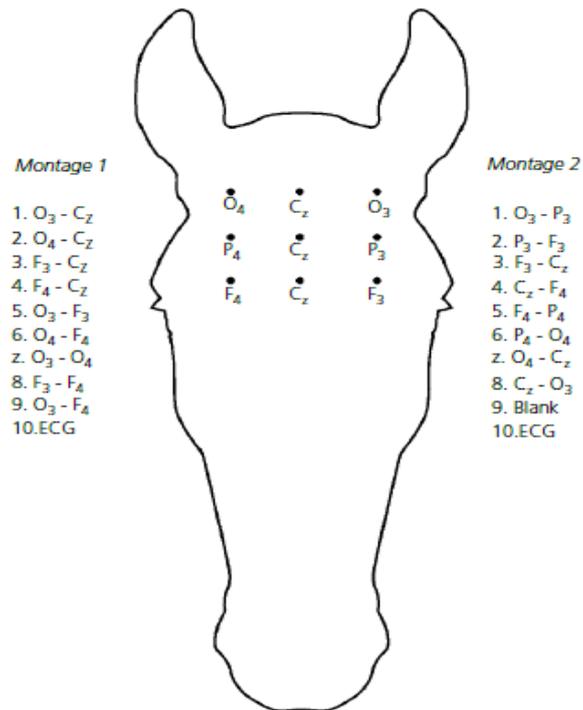


Figure 28: Schéma du placement des électrodes et des deux montages EEG utilisés chez le cheval

Montage 1 : Montage bipolaire gauche à droite et d'arrière en avant

*Montage 2 : Montage circulaire bipolaire ; C : central ; F : frontal ; O : occipital ; P : pariétal
(FURR et REED, 2015)*

L'électroencéphalogramme peut être réalisé sur animal vigile ou sous sédation, voire sous anesthésie générale. Les conditions d'enregistrement dépendent énormément des préférences du clinicien.

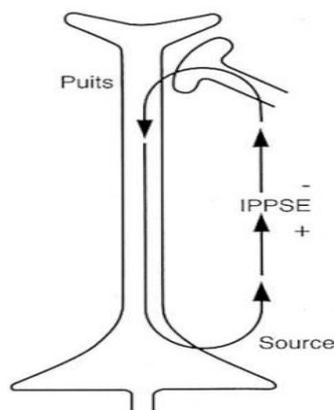
Chez l'humain et les petits animaux domestiques, l'enregistrement sur animal vigile est optimal car l'utilisation de sédation (Xylazine, Kétamine) ou d'anesthésie générale (Halothane, Isoflurane) influence le schéma de l'EEG du fait de l'altération de l'activité corticale. (JOHNSON et TAYLOR, 1998 ; PUROHIT *et al.*, 1981) Un enregistrement dans ces conditions nécessite de faire attention à la surinterprétation. En revanche, cela réduit les artéfacts liés aux mouvements de tête, d'oreilles ou de mouvements oculaires induits par les différents stimuli visuels et auditifs.

De plus, l'utilisation de tranquillisant a tendance à augmenter le seuil de déclenchement des crises et donc risque de réduire ou de masquer une activité épileptique sur l'enregistrement EEG.

2- Bases physiologiques de l'électroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme enregistre des potentiels électriques de neurones. Si on reprend les principes de l'activité électrique d'un seul neurone on constate que (**Figure 29**) :

1. Le neurone reçoit un signal et est activé par une voie afférente au niveau d'une synapse située sur la dendrite (puits : point d'entrée du courant)
2. Le signal induit un potentiel post-synaptique excitateur, donc des ions chargés positivement se précipitent dans le neurone, et laisse un espace extracellulaire chargé négativement au niveau de la synapse
3. Le courant entrant se déplace dans le neurone par la membrane cellulaire et remonte jusqu'à des sites distants, proche du corps cellulaire
4. Un flux de charge positive sort du neurone à cet endroit (source : point de sortie du courant), ce qui laisse une charge positive dans l'espace extracellulaire



*Figure 29 : Schéma des courants de charges induit par un potentiel post-synaptique excitateur (IPPSE)
(HIRSCH et al., 1995)*

Cela crée un dipôle avec du côté de la partie distale de la dendrite une charge négative (puits), et une charge positive du côté du corps cellulaire (source). Donc si l'électrode se situe au niveau de la partie distale de la dendrite, elle va détecter un potentiel négatif. A l'inverse, si elle est située du côté du corps cellulaire, elle va détecter un potentiel positif (**Figure 30**).

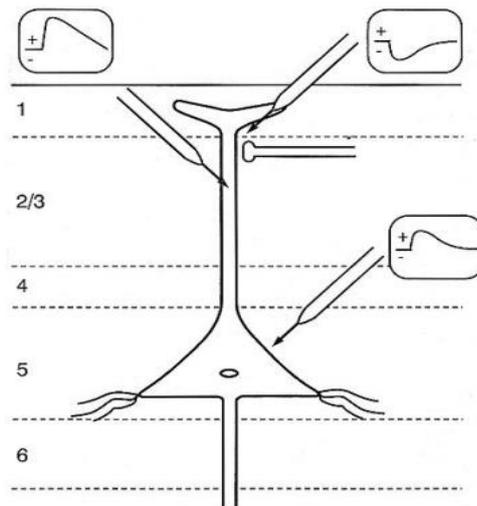


Figure 30: Polarité des enregistrements extracellulaires selon la localisation de l'électrodes

A droite, deux enregistrements : en haut au niveau du puits, en bas au niveau de la source
 A gauche : enregistrement intracellulaire
 (HIRSCH *et al.*, 1995)

Néanmoins, une électrode ne peut détecter les changements électriques d'un unique neurone, car les potentiels sont de faible ampleur et la distance entre le potentiel et la détection par l'électrode à la surface de la tête atténue le signal. C'est en réalité le changement de potentiels générés par un ensemble de neurones corticaux qui est perçu, la sommation des dipôles, car les neurones pyramidaux ont tous la même orientation et la même polarité, et de nombreux neurones sont synchronisés et s'activent au même moment. Il y a ce que l'on appelle une sommation. (HIRSCH *et al.*, 1995)

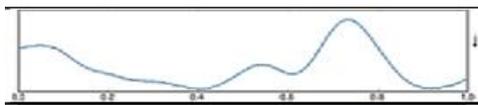
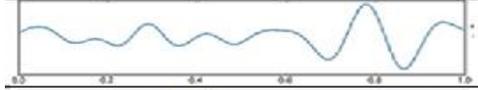
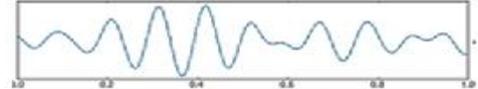
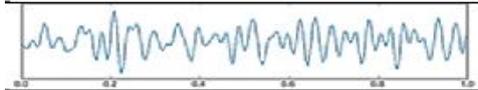
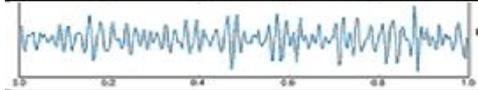
Ainsi, il s'établi différents signaux, ou ondes, selon l'activité électrique des neurones. En effet, les ondes tracées à l'EEG forment des rythmes, qui peuvent être caractérisés en fonction de la localisation, de la fréquence (nombre de cycles par seconde, en hertz), et de l'amplitude (écart de l'onde par rapport à son point d'équilibre, en microvolt). Cette rythmicité de l'onde est fonction de l'intensité de l'activité, qui dépend du niveau de vigilance, de l'âge et de l'état clinique de l'individu.

On a principalement cinq bandes de fréquences différentes (**Tableau XVI**) :

- Alpha : 8 à 13 Hz
- Beta : > 13 Hz
- Thêta : 4 à < 8 Hz
- Delta : < 4 Hz

Le rythme majoritaire, ou rythme dominant normal correspond à l'onde alpha, de fréquence 8 à 13 Hz et d'amplitude 25-50 microvolts. (BROMFIELD *et al.*, 2006)

Tableau XIX: Résumé des différents types d'ondes retrouvées sur un EEG (image OON et al., 2018, ©[2018] IEEE)

ONDE	FRÉQUENCE (Hz)	CARACTÉRISTIQUE DU SIGNAL	FORME	COMPORTEMENT
Delta	0,3-4	Onde lente		Sommeil profond
Theta	4-8	Onde lente basse fréquence		Réflexion profonde
Alpha	8-13	Onde rapide		Repos yeux fermé mais éveillé
Beta	13-30	Onde rapide haute fréquence		En activité
Gamma	> 30	Onde rapide haute fréquence		Mécanisme de stress

Chez les chevaux, ces ondes sont aussi retrouvées sur l'enregistrement EEG et sont similaires à celles retrouvées chez les humains, à l'exception des ondes alpha. (VAN DER REE et WIJNBERG, 2012)

Chez les poulains néonataux, le tracé de l'EEG normal inclut un signal onde lente haut voltage. (MYSINGER *et al.*, 1985)

3- Electroencéphalogramme pathologique

L'interprétation de l'EEG permet de donner des informations importantes sur la présence ou l'absence d'une affection cérébrale et sur sa nature. Il joue un rôle important dans l'évaluation de patients atteints de troubles épileptiques, troubles du sommeil, ayant un niveau de conscience altéré (comme le coma). Il permet de localiser et diagnostiquer certaines infections et processus focaux du SNC. Cette analyse peut en plus être répétée facilement si besoin en cas de suivi, d'échec ou de doutes.

Les altérations de la fonction cérébrale entraînent le plus couramment un changement dans l'activité avec des fréquences et/ou des amplitudes anormales, ainsi que des schémas asymétriques entre régions. L'altération la plus fréquente est une activité de fréquence anormalement lente sur l'EEG, que l'on appelle un ralentissement pathologique. Lorsqu'il est localisé, il est souvent corrélé à des lésions cérébrales focales, tandis qu'une activité lente et diffuse signifie souvent un phénomène étendu comme une encéphalopathie.

On peut donc enregistrer sur l'EEG d'un animal épileptique tant des lésions focales, multifocales que généralisées de l'activité épileptiforme (**Tableau XVII**). Cette activité dépend de la localisation des décharges anormales et de l'extension au cortex cérébral. (LACOMBE *et al.*, 2001) Par exemple, sur l'EEG en période ictale chez un animal atteint de crises généralisées transcrit des décharges neuronales bilatérales répandues dans les deux hémisphères. Le tracé d'une activité épileptique paroxysmale correspond à des événements transitoires avec des anomalies telles que des pics, des ondes pointues et des complexes onde-pics. Récemment, des études ont mis en évidence ces anomalies dans la majorité des EEG de chevaux présentant de l'épilepsie. (LACOMBE *et al.*, 2012)

Tableau XX: Exemples d'activités électriques observables

ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE	AFFECTION	CAUSES	TRACÉ EEG
Focale anormale	Corticale focale	Hémorragie, masse intracrânienne (tumeur, abcès)	Onde lente basse fréquence haute amplitude généralisée et continue, non spécifique de la localisation
		Processus irritant en cours ou mort neuronal chez les animaux épileptiques	Onde lente basse fréquence haute amplitude ou Onde rapide haute fréquence faible amplitude
Généralisée anormale	Cortical ou sous-cortical diffuse	Infection, traumatisme, épilepsie idiopathique, maladie systémique métabolique (hypocalcémie, encéphalose hépatique)	Activité paroxystique diffuse avec décharges haute fréquence et faible amplitude
		Cas aigus d'encéphalites (ex : West Nile)	Episodes périodiques d'onde haute amplitude généralisée

Cependant, les modifications observées ne sont pas pathognomoniques d'une affection mais traduisent un processus en cours : aigu/chronique, focal/diffus, inflammatoire/dégénératif. (FURR et REED, 2015)

De plus, le défaut d'enregistrement d'activité épileptique n'exclut pas la présence des crises, par le fait que l'utilisation des tranquillisants peut augmenter le seuil épileptogène, mais surtout parce que la fenêtre d'enregistrement n'est pas assez longue en terme de temps d'enregistrement.

Chez l'homme, il existe un monitoring EEG prolongé et ambulatoire assez couramment utilisé, qui ne nécessite pas de sédation, et qui permet des périodes d'enregistrement vigile plus longues (jusqu'à 48h). Cette technique ambulatoire est actuellement encore en étude chez le cheval. Selon ces études, on pourrait y détecter un activité journalière normale et des tracés de sommeil. (VAN DER REE et WIJNBERG, 2012 ; WIJNBERG *et al.*, 2013)

4- Limite de cette technique

Malgré une technique aboutie et intéressante, l'utilisation de l'électroencéphalogramme se heurte à quelques limites. Premièrement, cette technique enregistre uniquement l'activité électrique provenant des couches superficielles du cortex cérébral. Il y a donc un vaste territoire qui n'est pas étudié et où des lésions peuvent siéger.

Ensuite, l'établissement de valeurs de références reste périlleux car la fréquence et l'amplitude sont dépendantes de l'état (vigile, sous sédation, etc) et varie avec l'âge (poulin / adulte).

Enfin, même si cette technique n'est pas invasive et semble être simple d'utilisation, elle requiert une certaine expérience de la part du clinicien pour l'interprétation du tracé. Elle reste une technique limitée uniquement à quelques grosses structures privées très équipées, ou les établissements de référence en neurologie. (FURR et REED, 2015)

Pour conclure, l'électroencéphalogramme est d'une aide non négligeable et est complémentaire des autres techniques d'analyse et de diagnostic. C'est une aide fondamentale pour dresser une liste de diagnostics différentiels à partir des éléments d'information récoltés.

F- Conclusion diagnostique

1- Conclusion de la démarche diagnostique

Le diagnostic de la cause est compliqué et une démarche diagnostique rigoureuse doit être mise en place. Tout d'abord, l'anamnèse et les commémoratifs permettent d'entrer dans un contexte propre à l'animal, et permet de cibler le diagnostic différentiel.

Ensuite les examens cliniques et l'examen du système nerveux permettent une première approche clinique du cheval, et la mise en évidence de symptômes et signes qui affinent le diagnostic différentiel. La réalisation d'examens complémentaires va alors confirmer ou infirmer nos hypothèses.

La **figure 31** donne un aperçu global des étapes de la démarche diagnostique des crises convulsives chez le cheval.

Démarche diagnostique des crises convulsives

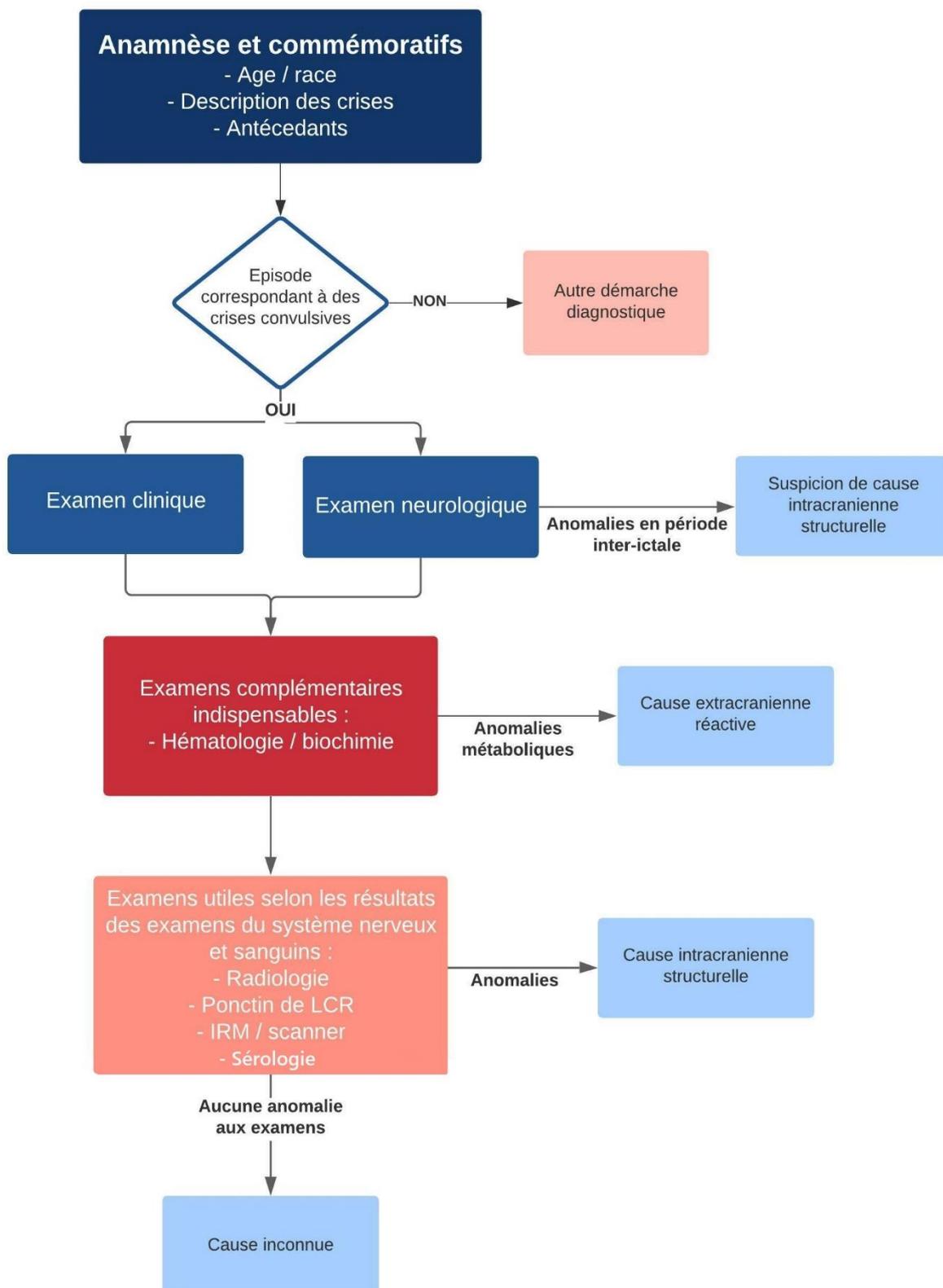


Figure 31 : Schéma de la démarche diagnostique des crises convulsives chez le cheval

2- Conclusion sur les cas cliniques de la Clinéquine

Chevaux venus pour crises convulsives mais non observées pendant l'hospitalisation

Pour deux des six chevaux de ce groupe, aucune anomalie n'a permis de déterminer la cause des crises convulsives. Les chevaux **A** et **F** n'avaient aucune anomalie significative à l'examen clinique ni à l'examen du système nerveux. Seul F possède un souffle cardiaque potentiellement à l'origine de collapsus intermittent. Les examens complémentaires ne montrent aucune anomalie significative (hématologie, biochimie, radiographie du crâne, endoscopie des voies respiratoires supérieures pour F, prélèvement LCS pour A, et sérologie EHV-1, West Nile pour A). L'origine reste à ce jour indéterminée. Des examens d'imagerie avancée ont été conseillés tels qu'un IRM ou un scanner pour évaluer la présence de masse, d'inflammation ou encore de tumeur. De l'épilepsie essentielle peut être la cause des troubles chez ces deux chevaux, mais l'examen des structures intracrâniennes est primordial pour établir ce diagnostic d'exclusion.

Un traitement à base de phénobarbital a été proposé pour A si les crises perdurent dans le temps ou en fréquence (> 2 / mois) (**Figure 32**).

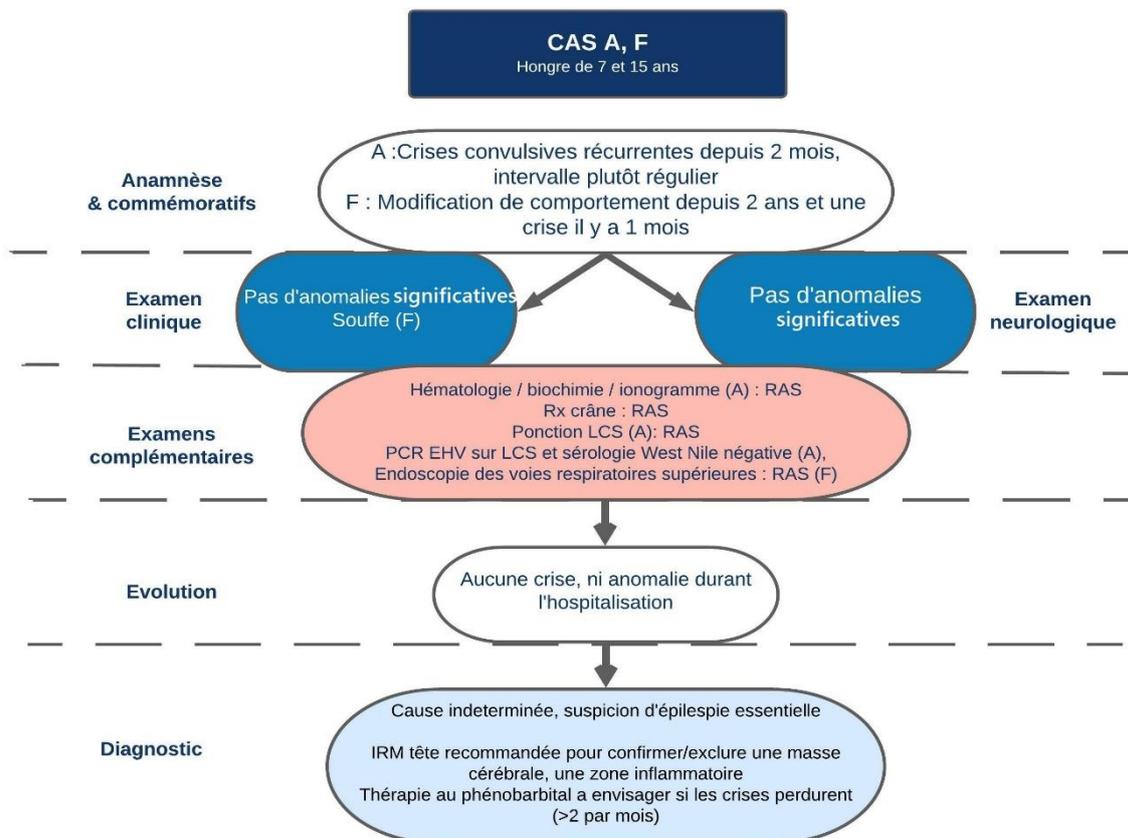


Figure 32: Schéma diagnostique des cas A et F

M est une jument ONC de 7 ans, avec des antécédents de maltraitance. Depuis quatre ans, la propriétaire a remarqué de nombreuses plaies dans des circonstances douteuses, et une crise convulsive a été objectivée la première fois un mois auparavant. L'examen clinique révèle un souffle cardiaque, et l'examen du système nerveux révèle un réflexe de clignement à la menace anormal sur les deux yeux, mais intermittent, ainsi qu'une démarche anormale elle aussi intermittente. Les examens complémentaires n'ont montré aucune anomalie significative (hématologie, biochimie, radiographie du crâne, prélèvement LCS, et sérologie EHV-1, West Nile et Lyme). L'origine reste à ce jour indéterminée, mais une hypothèse traumatique est privilégiée du fait d'un passif de maltraitance et d'anomalie à l'examen du système nerveux en faveur d'une lésion structurelle. Un IRM ou un scanner seraient intéressants (**Figure 33**).

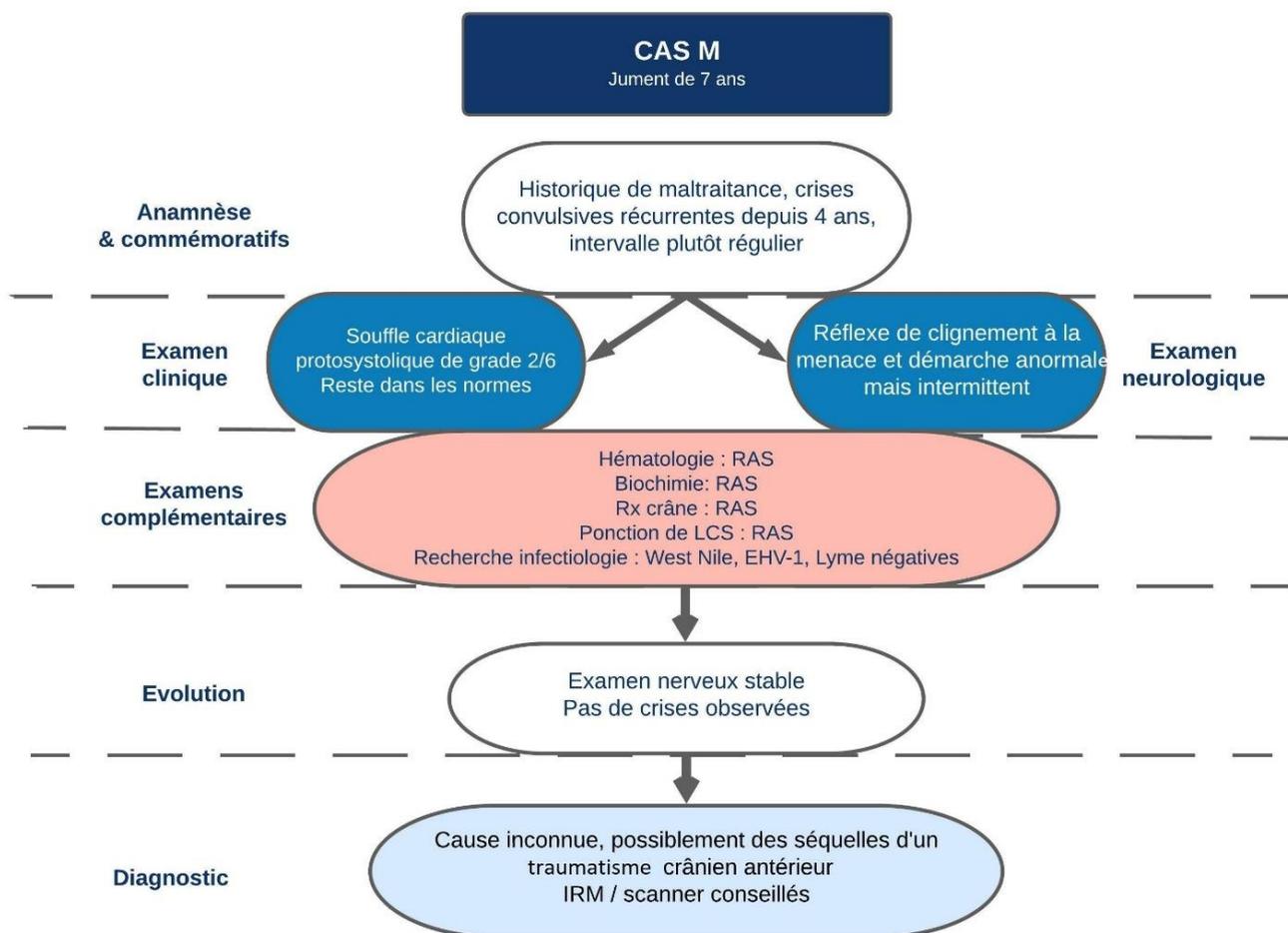


Figure 33: Schéma diagnostique du cas M

N est un poney hongre de 7 ans qui présentait des crises convulsives récurrentes depuis un an et demi. Il avait déjà eu un traitement à base de phénobarbital (GARDENAL ND) pour ses crises convulsives avant la consultation, avec suivi des concentrations plasmatiques de phénobarbital dans le sang, sans résultat. Le traitement a été arrêté une semaine avant la consultation, et deux crises sont apparues à vingt-quatre heures d'intervalle. Les examens cliniques, nerveux et complémentaires n'ont révélé aucune anomalie. Aucune crise n'a été observée et tout est resté stable durant l'hospitalisation. Un IRM et un scanner ont été proposés, mais au vu de l'échec thérapeutique, peu de solutions peuvent être apportées et le pronostic est défavorable. Les dernières crises peuvent cependant être dues à l'arrêt soudain du traitement. Le cheval a finalement été euthanasié du fait de sa dangerosité.

A l'autopsie, une masse a été trouvée dans l'encéphale, compatible avec un cholestéatome. Or, les cholestéatomes sont une des causes de crises convulsives (**Figure 34**).

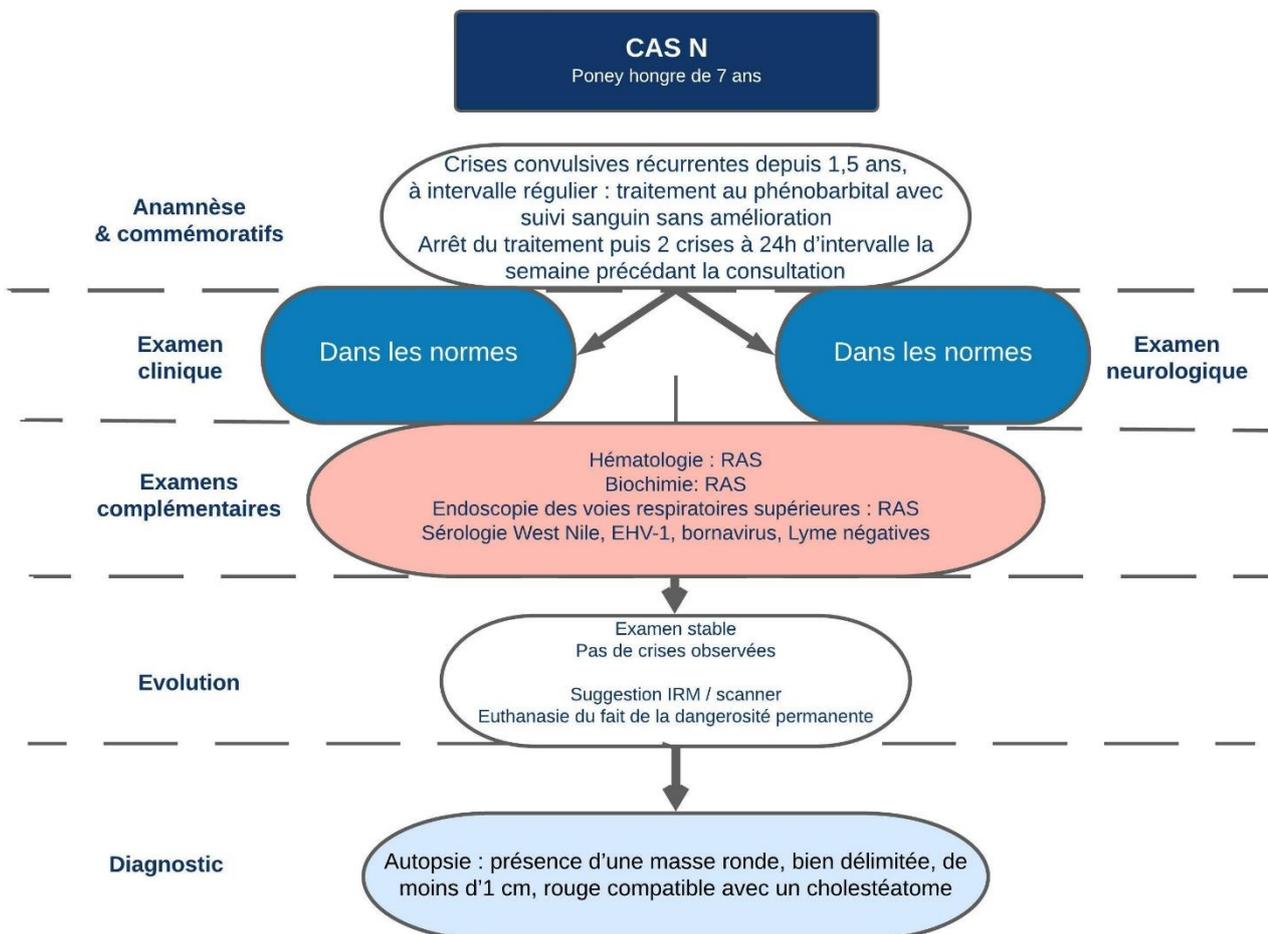


Figure 34: Schéma diagnostique du cas N

J est un cheval demi sang arabe de 16 ans ayant eu 4 crises en deux mois. Il est aussi noté par les propriétaires un amaigrissement progressif. L'examen clinique a révélé un souffle cardiaque et l'examen nerveux de ce cheval est anormal en période inter-ictale mais reste stable pendant toute l'hospitalisation. Les examens complémentaires orientent le diagnostic vers un phénomène intracrânien inflammatoire : l'hématologie est dans les normes, mais à la biochimie, la SAA (sérum amyloïde A protéine) est légèrement augmentée. La radiographie de crâne ne montre pas d'anomalie significative, et l'examen endoscopique montre une inflammation du pharynx et des deux poches gutturales. Une sérologie négative est revenue pour les encéphalomyélites infectieuses. La suspicion première demeure une encéphalite. Des examens d'imagerie avancée (IRM) sont recommandés.

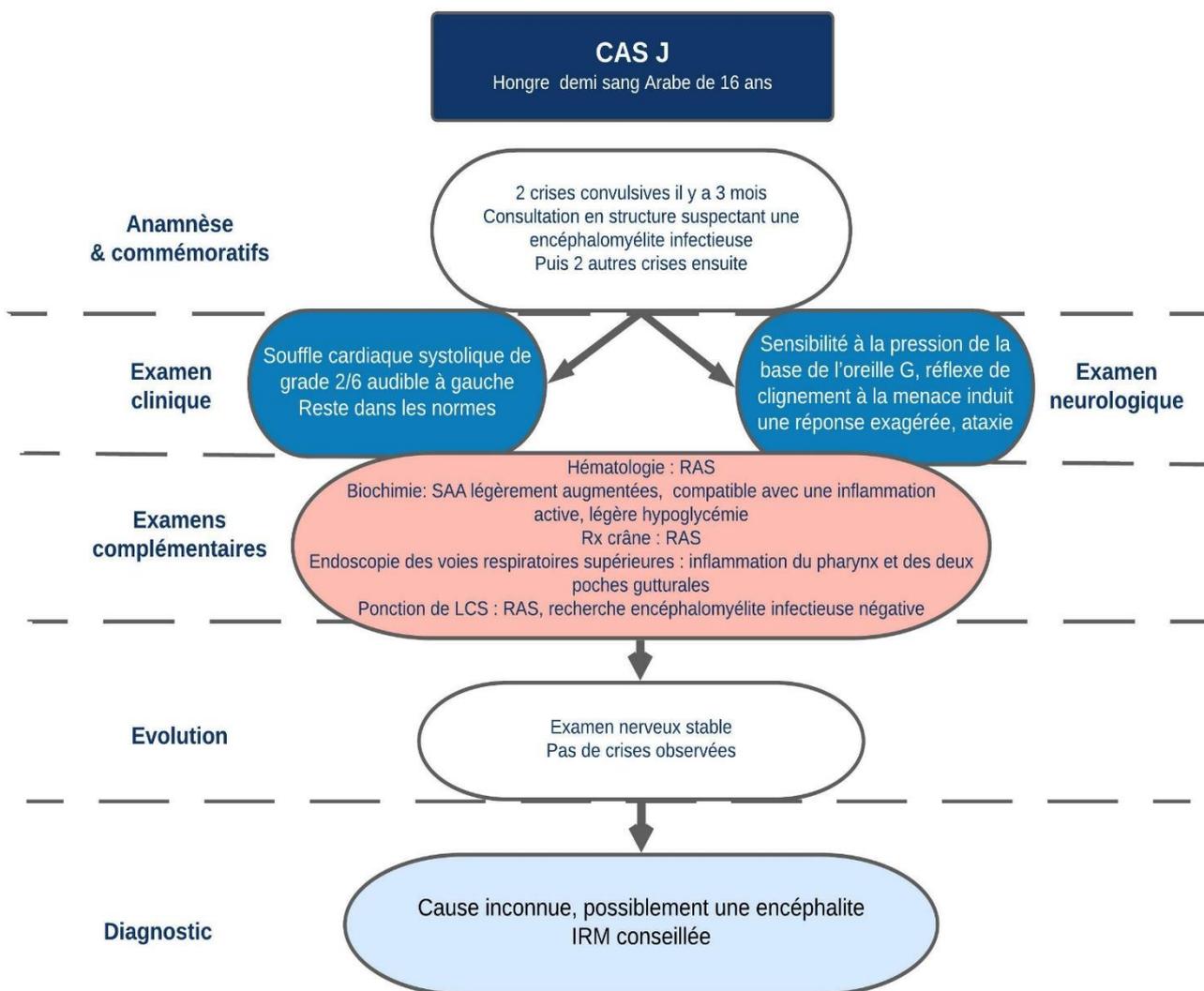


Figure 35: Schéma diagnostique du cas J

Le poney Connemara de 14 ans, I, ayant eu un épisode de colique et des troubles du comportement présentait un examen clinique et nerveux anormal avec notamment de l'agressivité. Le plus intéressant dans son cas sont les examens complémentaires qui ont indiqué un processus inflammatoire systémique sévère avec répercussions sur le cortex cérébral. En effet, l'hématologie montre une lymphopénie et une déshydratation, et la biochimie une SAA très élevée, ainsi qu'une hyperlactatémie sévère et une hyperglycémie sévère. Au niveau des examens visant l'encéphale, les radiographies de crâne sont normales, la ponction de LCS n'a pu être réalisée car non acceptée par la propriétaire. Au cours de l'hospitalisation, il y a eu une nette amélioration de l'état clinique et des anomalies nerveuses. Le diagnostic n'a pu être certifié mais une encéphalite est suspectée.

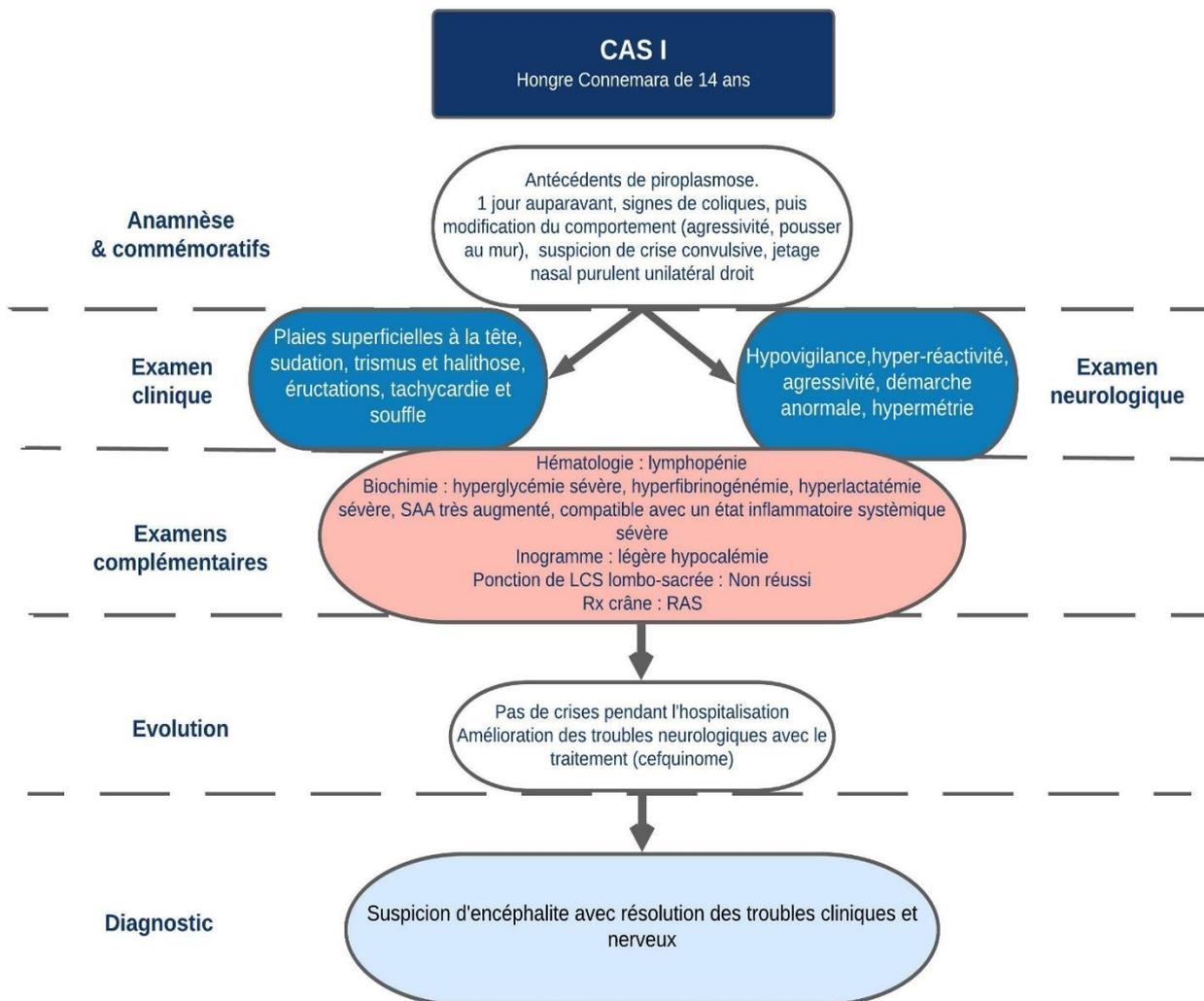


Figure 36: Schéma diagnostique du cas I

Chevaux venus pour crises convulsives et observées pendant l'hospitalisation

C est un poulain de trois mois de race Pur-Sang Arabe présenté pour crises convulsives évoluant depuis un mois. Dans un premier temps, il est important de fixer son attention sur sa race qui est prédisposée à de l'épilepsie idiopathique. L'évolution est plutôt récente et rapide, et le stress et la contrainte semblent jouer un rôle. Un point important à noter par contre, est que la propriétaire note une augmentation de la fréquence des crises, qui sont pour les deux dernières très rapprochées. Or, lors d'épilepsie idiopathique la fréquence est plutôt régulière. Deuxième point important : le poulain montre des anomalies à l'examen clinique dont du jetage observé par les propriétaires et des sifflements respiratoires en fin d'inspiration. L'examen du système nerveux n'est pas dans les normes puisqu'on note une absence de réflexe de clignement à la menace, sans anomalies à l'examen ophtalmologique. Cela nous dirige donc vers une cause intracrânienne. Les examens complémentaires mettent en évidence la présence d'une inflammation (hyperfibrinogénémie) sans anomalies leucocytaires. A la radiographie thoracique, on note une densification bronchique et interstitielle modérée diffuse compatible avec une bronchopneumonie. Lors de l'hospitalisation, des traitements associant une fluidothérapie et des antibiotiques (cefquinome) permettent une amélioration des troubles nerveux de l'animal, avec une réapparition du réflexe de clignement à la menace et disparition des troubles de la démarche. Une cause intracrânienne infectieuse est suspectée (méningite bactérienne) (**Figure 37**).

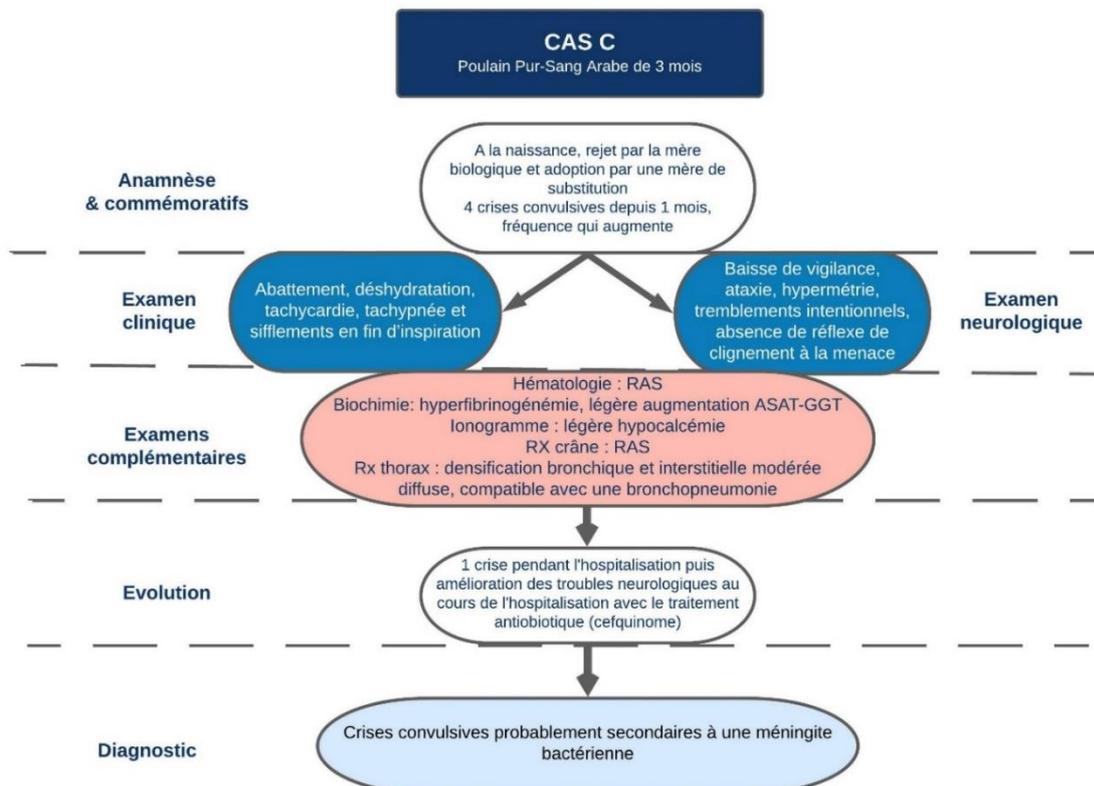


Figure 37: Schéma diagnostique du cas C

D a été présenté pour lymphadénopathie retropharyngée évoluant depuis un an et suspicion de crise convulsive un mois avant la consultation. L'examen clinique a révélé des nœuds lymphatiques mandibulaires de taille et de consistance augmentées. L'examen du système nerveux à son admission était dans les normes. Les examens complémentaires ont mis en évidence une leucocytose neutrophilique légère, une augmentation des enzymes musculaires (CK, ASAT). La radiographie n'a rien montré, mais l'endoscopie des voies respiratoires supérieures a mis en évidence un chondroïde dans la poche gutturale droite, ainsi qu'un prélèvement PCR positif à Streptococcus equi subsp equi (gourme). Le prélèvement LCS n'a rien donné. L'endoscopie et le prélèvement LCS ont déclenché les crises mais aucune cause n'a pu être mise en évidence.

A l'heure actuelle, l'hypothèse infectieuse (liée à la gourme) reste la principale hypothèse, mais les causes traumatiques et tumorales sont à envisager aussi. Un examen d'IRM ou un scanner sont conseillés dans ce cas (**Figure 38**).

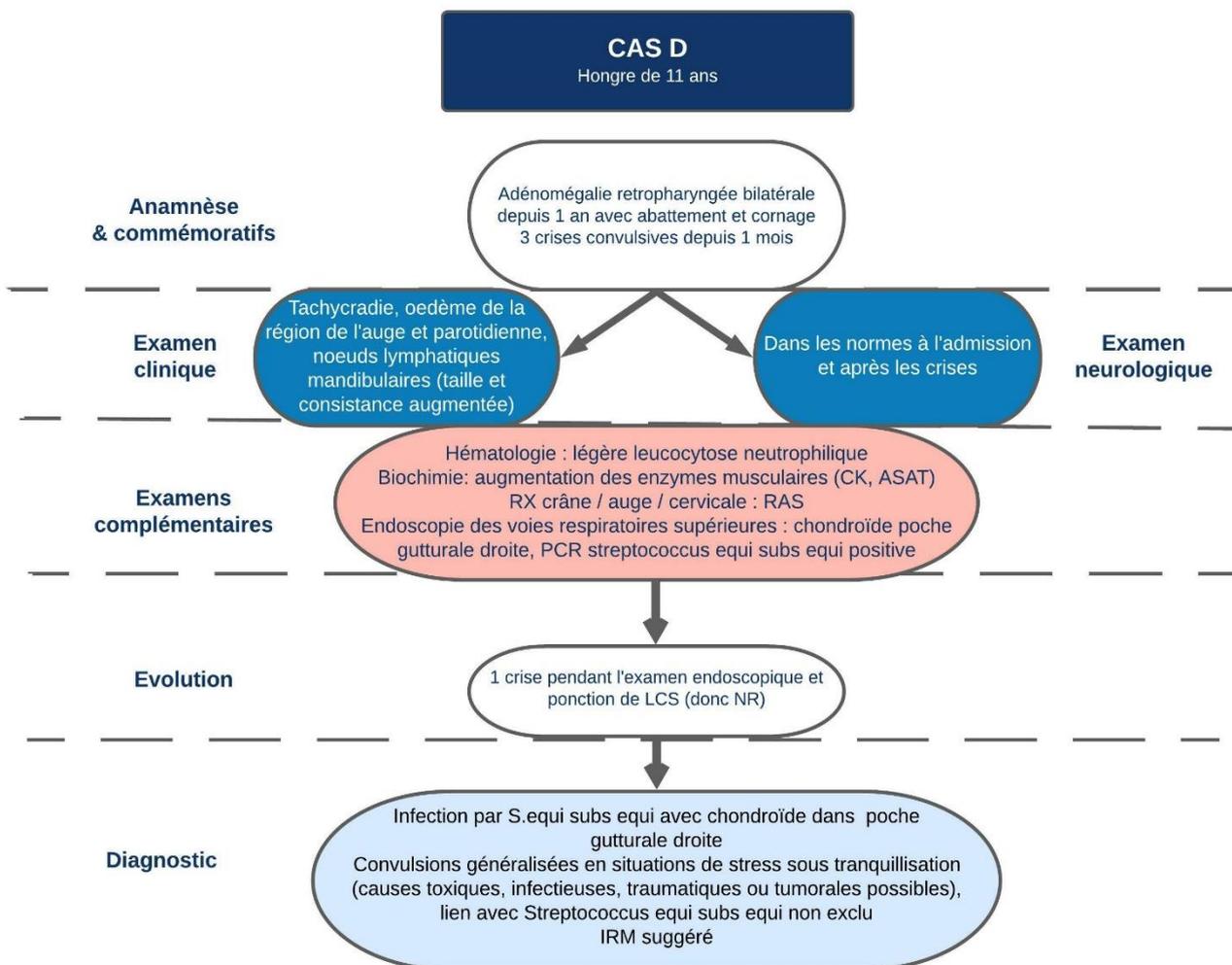


Figure 38: Schéma diagnostique du cas D

Chevaux venus pour autre motif et ayant déclaré des crises pendant l'hospitalisation :

E et **K** sont les deux poulains nouveaux nés reçus à la Clinéquine. Les deux cas ont été présentés peu de temps après leur naissance (quatre jours et trois heures respectivement) et avaient des antécédents d'anomalies à la mise bas (gestation gémellaire/césarienne et mort de la mère dans les deux cas). Ils présentaient de sévères signes de faiblesse et de dysmaturité, avec un statut mental altéré, signes de choc et déshydratation. Leurs examens complémentaires (hématologie, biochimie et ionogramme) ont orienté le diagnostic vers un phénomène infectieux (leucopénie, neutropénie, lymphopénie) et de nombreuses anomalies métaboliques et électrolytiques (hypoglycémie, hyperlactatémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, ainsi que d'autres paramètres altérés) associés à une inflammation sévère et une hypoperfusion tissulaire.

On est donc face à des cas de dysmaturité sévère avec potentiellement un syndrome d'encéphalopathie hypoxique-ischémique, et une septicémie néonatale. Les deux poulains ont été euthanasiés au vu du pronostic sombre (**Figure 39**).

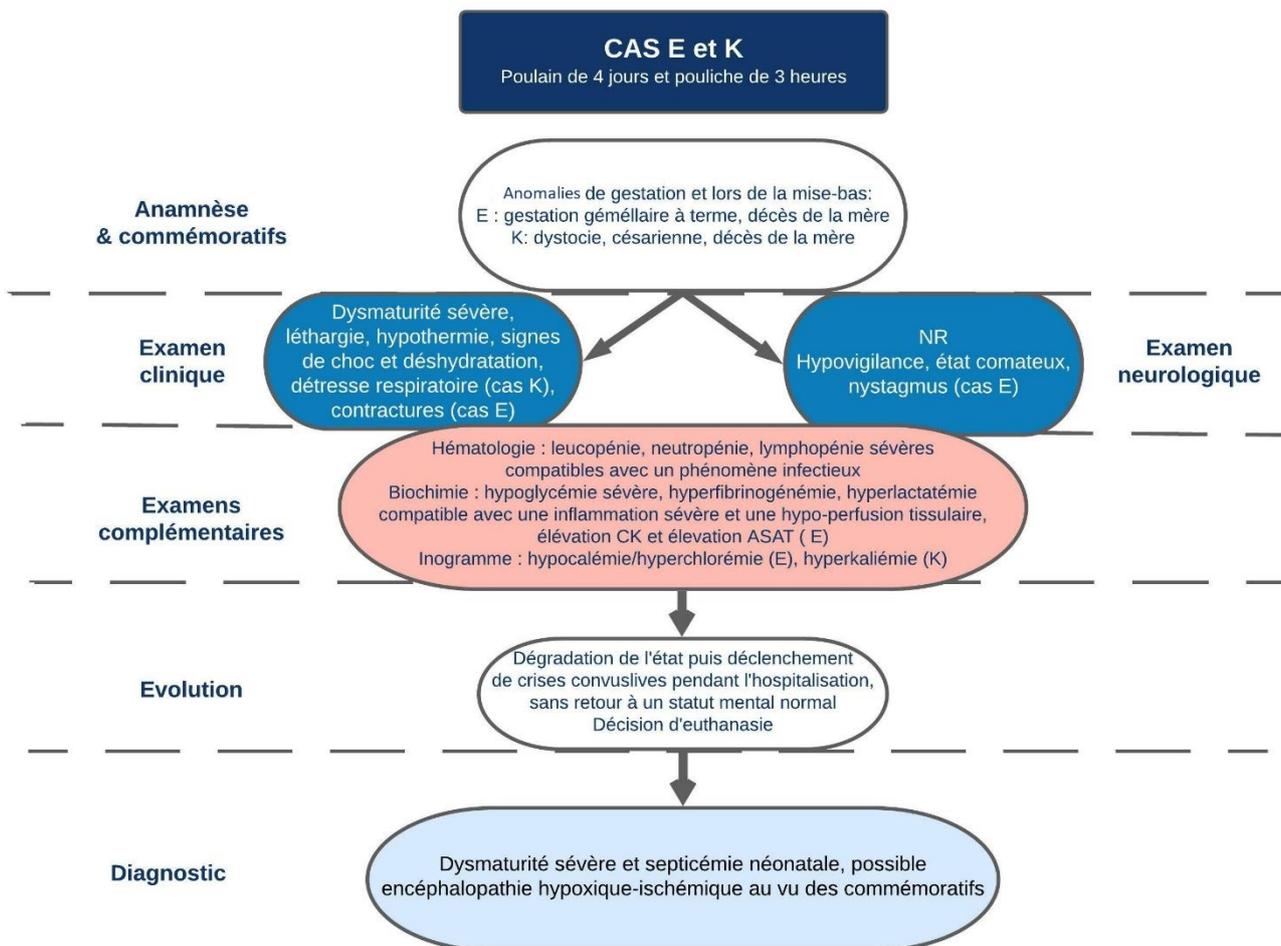


Figure 39: Schéma diagnostique des cas E et K

Deux chevaux adultes, **G** et **H**, ont été référés respectivement pour abcès à l'encolure (bilatérale) et pour abattement. Les deux cas présentaient de l'hyperthermie associée à leur affection, et H avait en plus une anémie et des œdèmes chauds et douloureux (hypothèse de vascularite systémique). Dans leur cas, un processus inflammatoire et/ou infectieux systémique est privilégié au départ. Les examens cliniques montraient une déshydratation, des signes d'infection (abattement, hyperthermie) voire de choc septique pour G. Les examens du système nerveux sont restés anormaux pour les deux chevaux, avec une nette dégradation pour H suite à un changement d'antibiotiques. Les examens complémentaires ont révélé en particulier une lymphopénie et une sévère leucocytose neutrophilique à l'hématologie. L'analyse biochimique a mis en évidence une sévère augmentation des SAA et du fibrinogène, compatible avec un foyer inflammatoire chronique aigu. Au vu de la dégradation de leurs états généraux, H a été euthanasié, et G a fait un arrêt cardiaque au cours de la procédure de ponction de LCS. L'autopsie de G a mis en évidence une congestion sévère des méninges (surtout au niveau du système vasculaire) compatible avec une encéphalite. Les prélèvements de LCS n'ont rien donné, et les recherches des virus de la Rage et de West Nile sont revenus négatifs.

Dans les deux cas, une origine inflammatoire sévère ayant atteint le système nerveux est probable. Aucune distinction ne peut être faite entre une méningoencéphalite, ou une encéphalomyélite. La cause exacte reste indéterminée (**Figure 40**).

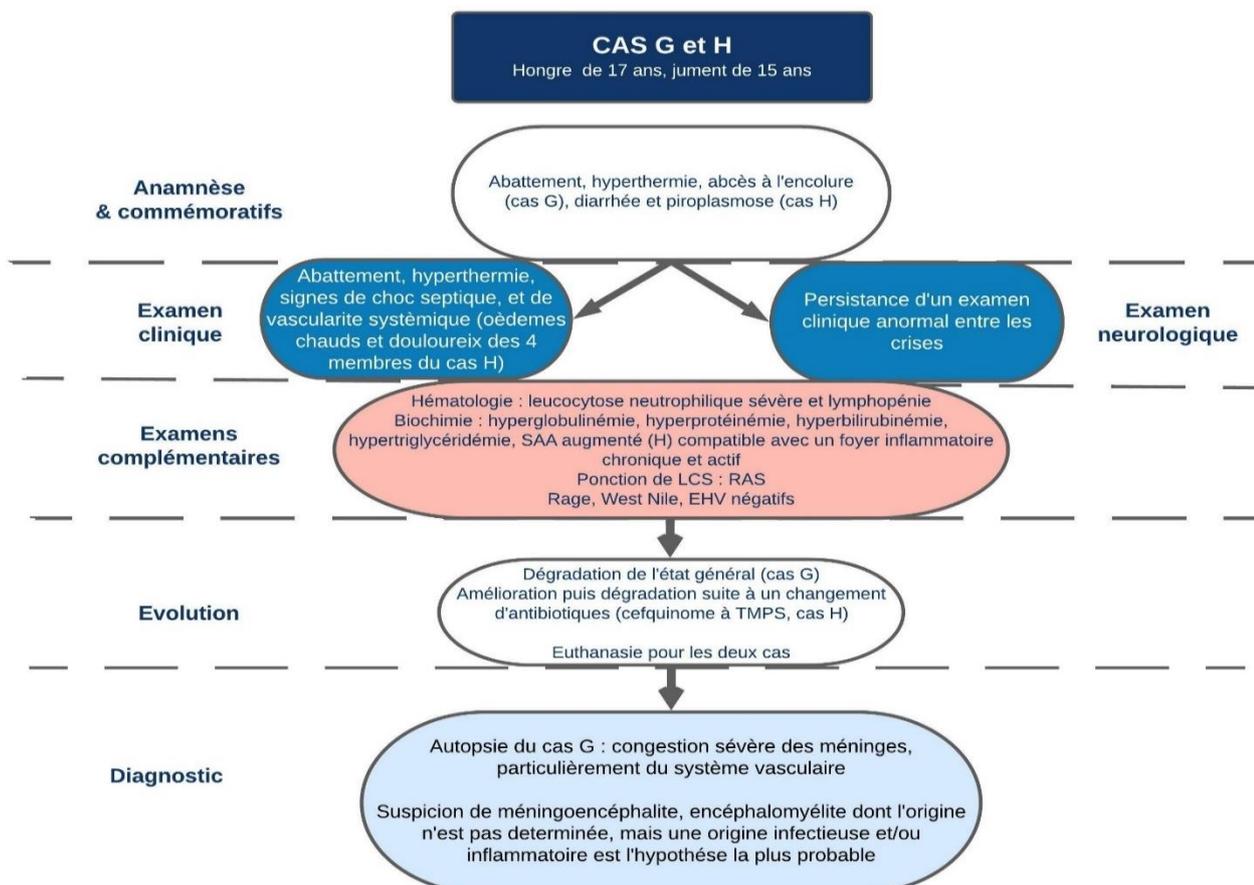


Figure 40: Schéma diagnostique des cas G et H

B est une jument New Forest de 26 ans admise pour coliques violentes (décubitus, sudation). Son examen clinique d'admission montrait des signes d'hypovolémie et de choc, avec une déshydratation à 5%. Aucun examen du système nerveux n'a été réalisé mais la jument présentait une ataxie et une amaurose, donc potentiellement une atteinte cérébrale avec un statut anormal avant la survenue de crises. Les résultats de l'analyse sanguine ont révélé une anémie sévère associée à une lymphopénie, et des paramètres biochimiques en faveur d'une perte sanguine et une souffrance cellulaire (hyperlactatémie et augmentation des CK). La jument a finalement succombé à un arrêt respiratoire.

L'autopsie a confirmé une hémorragie interne (cause des crises convulsives) suite à une rupture capsulaire de la rate, et une fracture costale, secondaire à des coliques (probablement une pancréatite aiguë) (**Figure 41**).

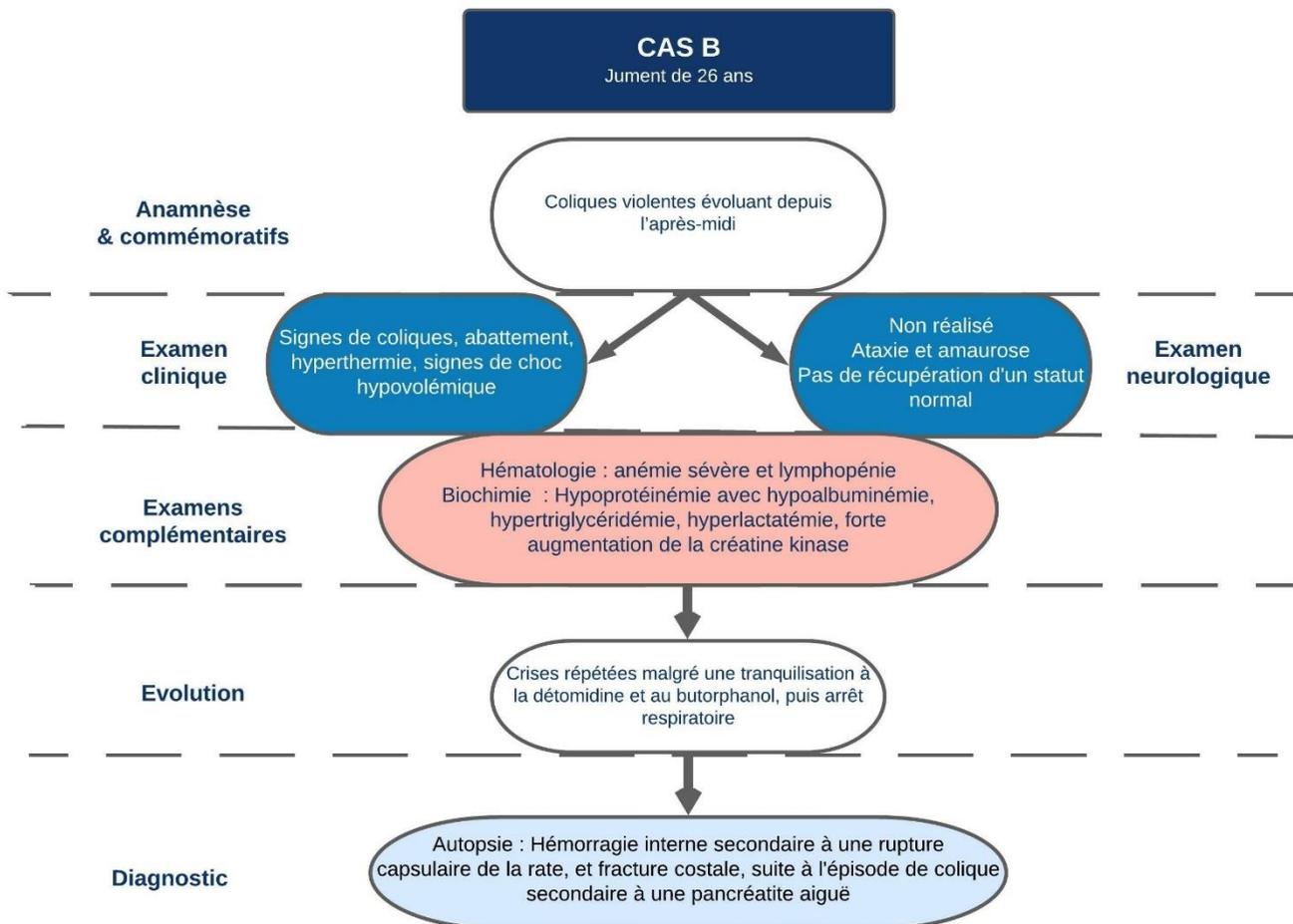


Figure 41: Schéma diagnostique du cas B

L est un poney Connemara de 5 ans référé pour coliques violentes évoluant depuis le matin même due à une hernie diaphragmatique congénitale qui a été résolue chirurgicalement (laparotomie et entérectomie d'intestin grêle). L'examen clinique montrait un état de déshydratation à 5%, et des constantes cardio-vasculaires anormales, une dyspnée et des signes de coliques (absence de bruits digestifs, ballonnement). Il a commencé à présenter des crises convulsives partielles localisées à l'avant main durant les examens complémentaires (sondage) et pendant une transfusion de plasma et de Ringer Lactate complétementée en calcium et magnésium. Une hyperactivité et une hyperesthésie sont remarquées après cette crise. Ce cas nous fait penser à une cause extracrânienne, d'autant plus qu'aucune crise, même en situation stressante, n'a été observée après le passage en chirurgie. Les analyses sanguines révèlent des désordres électrolytiques avant la chirurgie mais non présents après la chirurgie : hypocalcémie modérée à 1,00 mmol/L (légère après la chirurgie), une légère hypernatrémie (146 mmol/L) et une légère hypokaliémie à 2,7 mmol/L.

A ce stade, la cause des crises convulsives reste indéterminée mais le plus probable est un phénomène d'hypocalcémie. En effet une hypocalcémie peut expliquer les symptômes de ce cas : fasciculations musculaires (spasmes localisés à l'avant main, clignements répétitifs des paupières, grimaces faciales), tremblements (**Figure 42**).

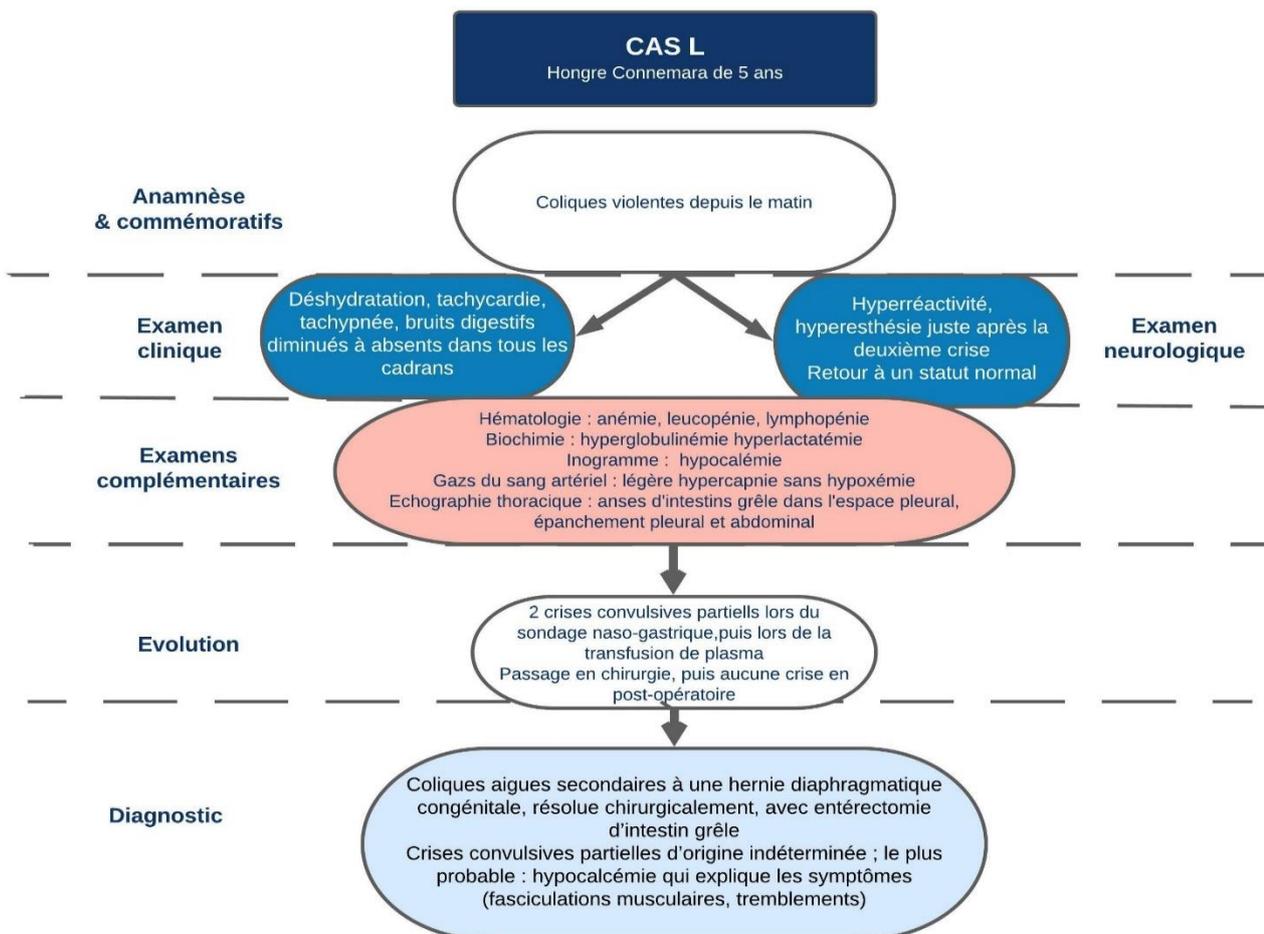


Figure 42: Schéma diagnostique du cas J

G- Discussion

A l'issue de cette étude, on constate que les causes intracrâniennes représentent la majorité des causes de crises convulsives (six chevaux sur quatorze, soit 42,9 %). Pour cinq chevaux, aucune cause n'a pu être déterminée (35,7%), mais pour trois des cinq chevaux, une origine intracrânienne est suspectée mais non confirmable du fait de l'absence d'examen complémentaires adéquats. Le pourcentage de cause intracrânienne serait donc en réalité de 64,2 %, et le pourcentage de cause non connue de 14,3 %. Les causes extracrâniennes ne représentent que 21,4 % (3/14).

Enfin, nous avons au total quatre chevaux morts ou euthanasiés, ce qui nous fait un taux de mortalité de 28,6 %.

Un point important à noter est la difficulté du recueil des cas. D'une part, il existe peu de cas de crise convulsive ou d'épilepsie en espèce équine. Nous n'avons obtenu que quatorze cas compatibles avec le sujet sur une période de vingt ans à la Clinéquine. Il était donc difficile de faire une étude rétrospective exploitable et avec des données représentatives et pertinentes. Seuls quelques chiffres ont été indiqués à titre informatif. C'est pourquoi nous avons décidé d'intégrer ces cas à la démarche diagnostique. Cela permet d'illustrer nos propos et de donner des exemples concrets. Cette approche est aussi plus intéressante pour mettre en relation les cas.

D'autre part, il est aussi très difficile d'obtenir des comptes rendus complets et exploitables rigoureusement. Parfois, les épisodes de crises convulsives ne sont pas répertoriés dans les comptes rendus. N'ayant pas pu observer les cas, l'exactitude du compte rendu est aussi à nuancer.

Enfin, dans notre démarche diagnostique, une limite importante est la disponibilité d'outils d'imagerie avancée tels que l'IRM, le scanner ou l'électro-encéphalogramme. L'utilisation de la technique d'électroencéphalographie pourrait aussi être une aide précieuse. Or peu de centres vétérinaires possèdent ces outils, et l'utilisation de ceux-ci en est par conséquent très restreinte. De plus, une anesthésie générale est nécessaire pour les examens d'imagerie avancée, rendant la procédure assez contraignante.

II- Prise en charge thérapeutique des crises

Les objectifs principaux de la prise en charge du cheval atteint de crises convulsives repose sur l'arrêt de la crise lorsqu'elle a lieu, et le traitement de la maladie sous-jacente si le diagnostic est posé, et le contrôle de l'apparition de crises. Bien connaître la physiologie des potentiels d'action neuronaux, développée dans la partie I, aide à comprendre le fonctionnement des molécules anti-convulsivantes.

A- Prise en charge d'urgence

Lorsqu'une crise convulsive survient, il est important de prendre en charge immédiatement le cheval. En effet, la persistance de crises dans la durée ou des crises récurrentes peuvent entraîner des complications telles qu'une augmentation de la pression intracrânienne, ainsi qu'une nécrose neuronale. L'hypoxie, l'hyperthermie, une pression artérielle altérée et l'accumulation d'acide glutamique peuvent causer des lésions irréversibles. (DE LAHUNTA et GLASS, 2009) Il est alors indispensable de contrôler l'activité épileptique. (PODELL, 1998) Chez les poulains nouveau-nés, les convulsions peuvent également entraîner une réduction de l'oxygénation artérielle.

1- Thérapie anticonvulsivante d'urgence

En médecine équine, deux molécules principales sont disponibles pour stopper les crises en urgence : le diazépam et le midazolam.

i. Diazépam :

Le diazépam (VALIUM ND) est une molécule de la famille des benzodiazépines. Elle possède une activité myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante. Du fait de ces propriétés, cette molécule est la molécule de choix pour le contrôle des crises convulsives à court terme (immédiat). Elle est ainsi couramment utilisée. (ENGEL, 2013)

*** Mécanisme d'action :**

Les molécules de la famille des benzodiazépines ont une action agoniste spécifique sur le récepteur gamma-aminobutyrique A (GABA-A), en modulant l'ouverture du canal chlorique. Ainsi en se liant au récepteur, elles amplifient l'action du GABA sur les canaux chloriques de la membrane cellulaire. L'augmentation de la conductance du chlorure hyperpolarise la membrane de la cellule neuronale, ce qui rend la cellule plus résistante à la dépolarisation. Le résultat est donc une augmentation du seuil de crise et une diminution de l'activité électrique du foyer de la crise. (DOWITING, 2004)

*** Biodisponibilité :**

Après une administration par voie intraveineuse, le diazépam est rapidement distribué au système nerveux central, et possède une durée d'action relativement courte (entre 10 et 15 minutes). Cette molécule possède aussi une très bonne absorption par le rectum. De plus, du fait d'une demi-vie courte, des doses répétées peuvent être utilisées si nécessaire. Elle est métabolisée par le foie (ENGEL, 2013)

*** Dose :**

La dose recommandée pour les crises convulsives est de 0,05 à 0,4 mg/kg chez le poulain et 25 à 50 mg chez le cheval adulte.

Chez les chevaux ne répondant pas au traitement d'urgence par bolus de diazépam, une perfusion continue à débit constant peut être mise en place (dose initiale de 0,1 mg/kg/h). (PODELL, 1998)

*** Précautions d'emploi :**

Chez les poulains, une utilisation prolongée de diazépam peut provoquer une dépression ou un arrêt respiratoire. De même, il faut être prudent lors de doses répétées chez les poulains âgés de moins de 21 jours, car la clairance et la distribution sont diminuées. (NORMAN et al, 1997)

Chez les chevaux adultes, des doses élevées (> 0,2 mg/kg) peuvent entraîner une faiblesse musculaire, une ataxie, et un décubitus.

L'utilisation de diazépam chez les poulains et chevaux atteints d'encéphalose hépatique peut exacerber les signes cliniques en raison de l'augmentation des récepteurs des benzodiazépines et de la métabolisation par le foie.

ii. Midazolam

Le midazolam est aussi une molécule de la famille des benzodiazépines. Ses propriétés sont identiques au diazépam, mais ses actions sédative et hypnotique sont plus puissantes. Cette molécule est utilisée pour stopper les crises convulsives chez les poulains. Chez les nourrissons, cette molécule est efficace pour contrôler l'épilepsie et les crises réfractaires au phénobarbital et/ou à la phénytoïne.

* Dose :

La dose recommandée est de 0,05 à 0,1 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire. Cette dose peut être répétée si nécessaire. Chez les poulains atteints de crises convulsives récurrentes ou ne répondant pas au bolus initial, le midazolam peut être administré par perfusion à débit continu à la dose de 1-3 mg/h pour un poulain de 50 kg (WILKINS, 2005)

Attention à l'utilisation de certaines molécules sédatives qui peuvent avoir des effets délétères dans un contexte de crises convulsives. La xylazine réduit le débit sanguin cérébral après augmentation transitoire de la pression intracrânienne, ce qui exacerbe potentiellement l'œdème cérébral et aggrave les crises. L'acépromazine est contre-indiquée, car elle peut diminuer le seuil épileptique.

L'utilisation de la kétamine est, elle, délicate. Certains auteurs stipulent qu'elle est contre-indiquée, car elle augmente la pression intracrânienne et peut exacerber l'activité épileptique. (ANDREWS, MATTHEWS, 2004) Cependant, dans le cadre de status épilepticus, une étude démontre son intérêt puisqu'elle permettrait le contrôle de cas de status épilepticus prolongés du fait de ses propriétés antagonistes des récepteurs NMDA. (BORRIS *et al.*, 2000)

Aussi, en cas de status epilepticus non contrôlé par les molécules anticonvulsivantes, il est possible de mettre en place une anesthésie générale comprenant de la guaifénésine (50 mg/kg par voie intraveineuse en solution à 5%) et du thiopental (5 mg/kg IV) en bolus initial, suivi d'une perfusion continue de pentobarbital (0,005 mg/kg/min) pendant une durée maximale de 24 heures. (FURR et REED, 2015)

2- Thérapie médicale d'urgence complémentaire

En plus de l'utilisation d'une thérapie anticonvulsivante d'urgence, une thérapie médicale complémentaire permet de contrôler le maintien d'une condition nerveuse stable, et de diminuer les risques de récurrence. Les objectifs sont les suivants.

- 1- **Contrôler l'inflammation, l'œdème cérébral et la pression intracrânienne**
- 2- **Diminuer la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène**
- 3- **Prévenir l'autodestruction post-traumatique des tissus nerveux**
- 4- **Traitement de soutien**

Ces différents aspects de la thérapie passent par l'utilisation :

→ **Anti-inflammatoires** : administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens pour limiter l'inflammation. L'utilisation de glucocorticoïdes est recommandée pour le traitement des troubles du système nerveux central car ils stabilisent la perméabilité microvasculaire, réduisent la formation d'œdème, réduisent la pression intracrânienne, diminuent les radicaux libres dérivés de l'oxygénation et préviennent l'autodestruction post-traumatique du tissu nerveux. Ils diminuent donc les foyers de crise. La dexaméthasone est le corticostéroïde le plus couramment utilisé chez le cheval.

Chez les chevaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent plus utiles que les corticoïdes pour le traitement de l'inflammation du système nerveux central. En effet, dans le cas de méningite, les AINS réduisent efficacement l'afflux de leucocytes et l'augmentation de la concentration de protéines dans le liquide cérébro-spinal. Les AINS (flunixin, kétoprofène, vedaprofène ou phénylbutazone) sont aussi recommandés pour le traitement aigu des chevaux atteints d'encéphalomyélite à protozoaire, de septicémie et de choc endotoxique. (DOWLING, 2004)

→ **Dimethyl sulfoxide (DMSO)** : Le diméthylsulfoxyde possède des propriétés anti-inflammatoires, résultant d'une capacité à piéger les radicaux libérés par les neutrophiles et les macrophages lors de processus inflammatoire et ceux libérés par les cellules lésées suite à un processus ischémique. Une capacité à stabiliser les membranes réduit aussi la libération de médiateurs inflammatoires.

Le DMSO est indiqué pour le traitement de l'augmentation de la pression intracrânienne et/ou de l'œdème cérébral (IV BID), de l'encéphalopathie hypoxique-ischémique (IV SID pendant 3 jours pour soulager l'œdème cérébral) et pour le traitement aigu de la myéloencéphalite équine à protozoaire.

La dose est de 1 g/kg sous forme de solution diluée à 10 %. Des concentrations supérieures à 20 % peuvent provoquer une hémolyse, une diarrhée et des tremblements musculaires. (DOWLING, 2004)

→ **Mannitol** : également utilisé pour contrôler l'œdème cérébral. Il est contre-indiqué en cas d'hémorragie intracrânienne, car il peut exacerber l'hémorragie. (FURR et REED, 2015)

→ **Antioxydants** : alpha-tocophérol (vitamine E) et acide ascorbique (vitamine C). La vitamine E est recommandée à haute dose (20 000 UI/adulte) pour les chevaux souffrant d'un traumatisme cérébral. (MACKAY, 2004)

→ **Traitement de soutien** : perfusion cérébrale appropriée grâce à une fluidothérapie adaptée, complémentation métabolique (supplémentation en glucose, notamment chez le poulain) et apport d'oxygène au cerveau (oxygénothérapie) pour minimiser les facteurs qui déclenchent la mort cellulaire. Les déséquilibres électrolytiques et acido-basiques doivent être corrigés. Il faut aussi effectuer le traitement des traumatismes cutanés et limiter le risque de lésions associées aux convulsions ou au décubitus (box capitonné avec une litière épaisse et à l'écart des autres chevaux, environnement calme, casque de protection possible, minimiser les stimuli extérieurs.

Le sulfate de magnésium, un antagoniste des récepteurs NMDA, peut être utilisé dans les cas d'encéphalopathie hypoxique-ischémique et pour le traitement des lésions cérébrales après un traumatisme crânien chez l'adulte à une dose de 50 mg/kg (25 g/500 kg) administrée dans les premiers 5-10L de la fluidothérapie. (MACKAY, 2004)

→ **Traiter la cause sous-jacente** : il est impératif d'identifier la cause et de mettre en place le traitement spécifique.

B- Thérapie médicale à long terme

Le second objectif de la prise en charge des crises convulsives consiste en une thérapie médicale à plus long terme.

Il est important dans un premier temps de déterminer si le cheval nécessite un traitement. Cela dépend de la cause sous-jacente, du type de crise et de la fréquence.

Selon une étude réalisée en 2008 chez l'homme, on considère qu'il faut mettre en place un traitement médical antiépileptique (MARSON, 2008) :

- Après deux crises ou plus, si les crises présentent une symptomatologie significative, et si elles se produisent sur une période inférieure à 6 - 12 mois.
- Après une seule crise, si l'individu fait partie du groupe à risque de récurrence moyen ou élevé. C'est le cas notamment pour les maladies intracrâniennes, où le traitement doit être instauré dès l'apparition de la première crise.
- Après deux crises ou plus de symptomatologie mineure, ou après des crises séparées par de longues périodes de temps, si l'individu fait partie du groupe à risque de récurrence moyenne ou élevée

L'augmentation de la fréquence, de la durée ou de la sévérité des crises, ou l'apparition de crises convulsives généralisées et récurrentes, sans cause spécifique diagnostiquée, sont aussi des critères à prendre en compte pour initier un traitement. (MAYHEW, 1998)

Chez les poulains nouveaux nés, le traitement médical de longue durée d'action doit être mis en place si le diazépam n'est pas suffisant pour gérer les crises convulsives (plus de 3 doses en quelques heures). (FURR, 1996)

Le traitement antiépileptique n'empêche pas l'élimination complète des crises, mais il a pour but de diminuer la fréquence et la gravité des crises. Il prévient ainsi la propagation de la crise, augmente le seuil de déclenchement de la crise et diminue l'excitation électrique des neurones anormaux, sans perturber le fonctionnement normal.

La thérapie médicale à long terme repose donc sur l'utilisation de molécules anticonvulsivantes à longue durée d'action. La **figure 43** suivant reprend les différentes molécules antiépileptiques utilisées en médecine humaine et leur cible.

Chez le cheval, les molécules disponibles sont le phénobarbital, le bromure, la phénytoïne, le pentobarbital et la primidone.

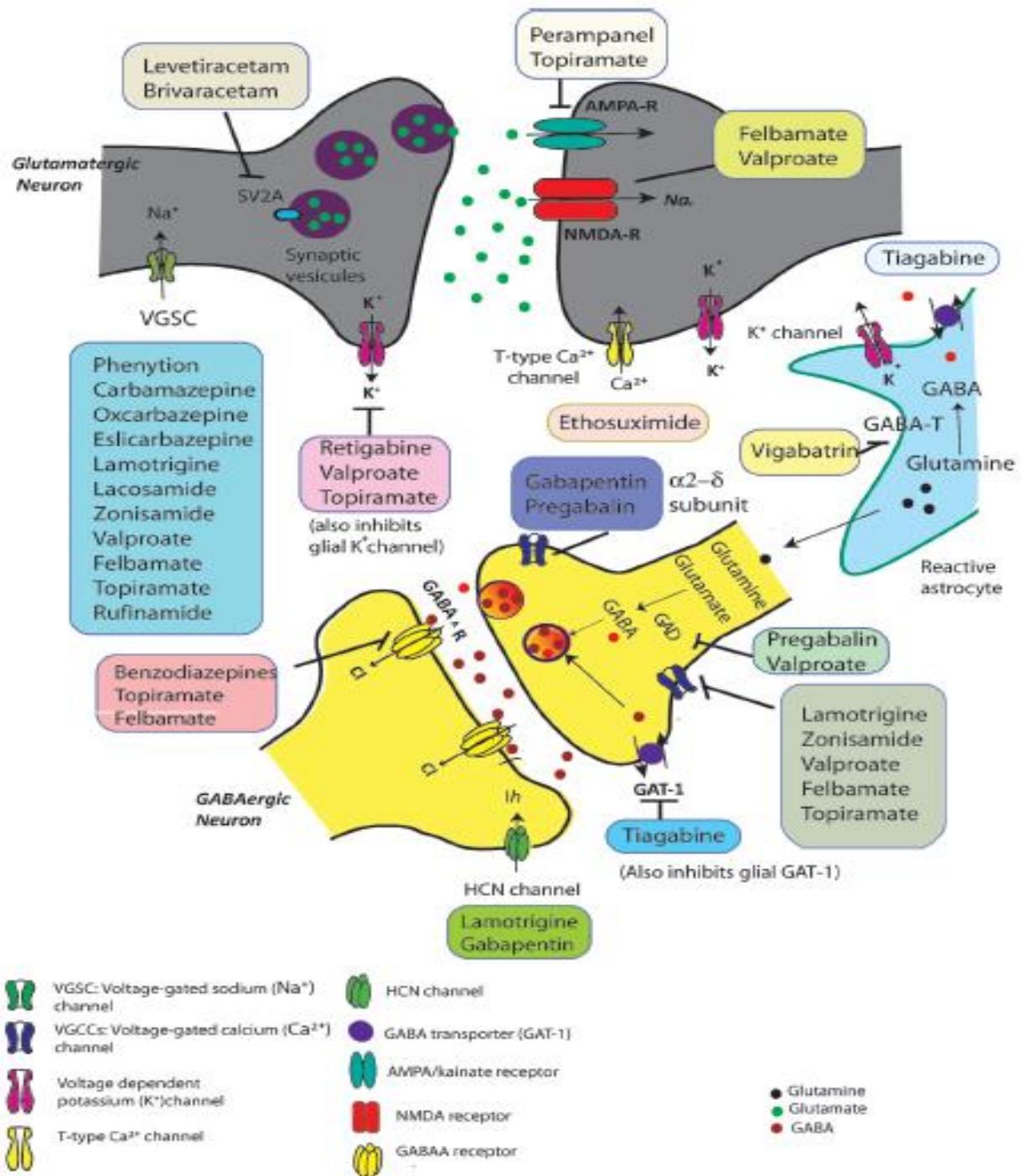


Figure 43 : Mécanismes d'action des molécules antiépileptiques représentés sur une synapse glutaminergique, une synapse GABAergique et sur un astrocyte (CARCAK et OZKARA, 2017)

1- Phénobarbital

Le phénobarbital (GARDENAL ND) est un barbiturique. Il possède des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques. Il agit comme dépresseur du système nerveux central en inhibant l'action de neurotransmetteurs excitateurs. Il est la molécule de choix chez le cheval.

* Mécanisme d'action :

Le phénobarbital potentialise les actions du neurotransmetteur GABA. Il facilite la stabilisation neuronale en agissant sur les récepteurs GABA des neurones postsynaptiques en prolongeant leur ouverture et en augmentant la conductance du chlore pour le milieu intracellulaire. L'augmentation de la concentration intracellulaire en chlore permet l'hyperpolarisation de la membrane et donc une augmentation du seuil et une diminution de l'activité électrique du foyer épileptique. (ENGEL, 2013)

* Biodisponibilité :

Le phénobarbital est absorbé rapidement et efficacement après une administration orale, avec une biodisponibilité proche de 100 % chez les chevaux. Du fait d'une faible solubilité dans les lipides, la molécule n'est pas distribuée rapidement dans le système nerveux. On estime qu'après une administration intraveineuse, il faut compter entre 15 et 20 minutes avant que les concentrations thérapeutiques soient atteintes dans le système nerveux.

Une grande partie de la molécule est métabolisée par le foie, et environ 25% est ensuite excrétée sous forme initiale. La demi vie chez le cheval est d'environ 18 à 24h, et de 12h chez poulains. (DOWLING, 2004)

* Dose :

Le phénobarbital peut être utilisé pour stopper les épisodes de crises aussi bien durant une hospitalisation que sur du long terme avec les propriétaires. En milieu hospitalier, il est administré par voie intraveineuse. Il permet de réduire la concentration cérébrale en métabolite, et limite donc l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne. Chez le cheval adulte, la dose d'attaque est de 12mg/kg suivie d'une dose d'entretien à 6,65 mg/kg en perfusion de 20 minutes, toutes les 12 heures (BID). Chez le poulain la dose d'attaque est de 20mg/kg diluée dans 30 ml de solution saline et perfusée par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes, suivie de doses d'entretien de 9 mg/kg IV toutes les 8 heures (TID).

Le traitement d'entretien à long terme est généralement administré par voie orale à la dose de 11mg/kg une fois par jour chez l'adulte.

L'objectif du traitement antiépileptique est d'obtenir un état d'équilibre. Ainsi il est primordial d'effectuer une surveillance thérapeutique pour s'assurer que les concentrations plasmatiques soient suffisantes, sans atteindre le seuil de toxicité. La concentration sérique thérapeutique chez le cheval adulte, extrapolée à partir d'études sur les humains et les chiens, est de 15-45 µg/ml (70-175 µmol/l). La dose est de 5-30 µg/ml chez le poulain.

L'ajustement de la dose du phénobarbital peut se calculer grâce à l'équation suivante :

$$([\text{Pic sérique souhaité}] / [\text{Pic sérique mesuré}]) \times \text{ancienne dose} = \text{nouvelle dose}$$

Il est recommandé de suivre la concentration plasmatique de la molécule 4 à 5 jours après le début du traitement chez l'adulte, et 3 jours chez le poulain, puis à J14, J45 et tous les 60 jours. (DOWLING, 2004)

*** Effets secondaires :**

De manière générale, le phénobarbital est bien toléré par les chevaux. Parfois, une légère somnolence peut être perçue, ou une sédation chez les poulains nouveaux nés (jusqu'à 8 heures après administration).

A haute dose, le phénobarbital peut induire des effets secondaires tels qu'une dépression respiratoire, une bradycardie, une hypotension et une hypothermie chez les poulains nouveau-nés. Par conséquent, il est important d'administrer la dose efficace la plus faible, tout en surveillant la concentration sérique du médicament.

*** Interactions médicamenteuses :**

Le phénobarbital est un inducteur actif d'enzymes hépatiques microsomiales. Il existe donc des interactions avec les molécules qui inhibent les enzymes hépatiques comme les tétracyclines et le chloramphénicol. Ces molécules prolongent les effets du phénobarbital.

Il réduit aussi les concentrations plasmatiques de diverses molécules telles que la dipyrone, la griséofulvine, la phénylbutazone, la phénytoïne. (ENGEL, 2013)

L'ivermectine, bloqueur du GABA, ne doit pas être administré aux animaux sous traitement anticonvulsivant, en raison du risque d'interruption du contrôle antiépileptique. (FURR et REED, 2015)

2- Bromure de potassium

Le bromure de potassium (sel) est le plus ancien anticonvulsivant, puisqu'il fut utilisé pour la première fois en 1857 pour traiter des crises convulsives. Il est utilisé notamment dans le traitement des chevaux réfractaires au phénobarbital.

* Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action n'est pas bien défini mais il semble que le bromure entre en compétition avec les ions chlorures pour hyperpolariser et donc stabiliser les membranes des cellules neuronales. Il peut également agir en synergie avec d'autres médicaments ayant une activité GABAergique, comme les barbituriques, pour augmenter le seuil des crises.

* Biodisponibilité :

La biodisponibilité est presque complète mais très longue. Il faut attendre plusieurs semaines pour atteindre des concentrations stables. C'est pourquoi il ne doit pas être utilisé seul pour traiter les crises en cours. L'utilisation en association avec le phénobarbital est donc recommandée.

La demi-vie d'élimination du bromure chez le cheval est de 3 à 5 jours.

* Dose :

Lorsqu'il est utilisé en association avec le phénobarbital, la dose initiale recommandée est de 25-40 mg/kg/jour par voie orale. Lorsqu'il est utilisé en monothérapie chez le cheval, une dose d'attaque de 120 mg/kg par jour sur 5 jours est préconisée, suivie d'une dose d'entretien de 40 mg/kg/jour.

La concentration plasmatique thérapeutique, basée sur une étude chez le chien, est de 1 à 3 mg/ml en cas d'utilisation en monothérapie et de 1-2 mg/ml en association avec le phénobarbital. (DOWLING, 2004 ; RAIDAL et EDWARDS, 2005)

* Effets secondaires :

De rares cas d'intoxication au bromure sont décrits chez le cheval lors d'administration orale chronique. Les cas rapportés concernent des chevaux nourris avec du foin contenant des résidus d'ions bromure issus de traitement accidentel au bromure de méthyle. Les effets secondaires remarqués ont été de la léthargie, une faiblesse des membres postérieurs, une ataxie ou un décubitus. (KNIGHT et COSTNER, 1977)

3- Phénytoïne

La phénytoïne est une molécule anticonvulsivante du groupe des hydantoïnes. Elle n'est pas systématiquement utilisée chez le cheval, mais elle peut être une alternative thérapeutique si les molécules habituelles sont inefficaces.

* **Mécanisme d'action :**

Le mécanisme d'action repose sur divers mécanismes cellulaires permettant un effet stabilisateur sur les membranes. Le processus principal est l'interférence avec les courants ioniques, notamment le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants des neurones. D'autres effets de la phénytoïne, comme l'inhibition de flux de calcium à travers les membranes, la modulation des canaux calciques voltage-dépendants et la stimulation de la pompe Na/K ATPase des neurones participent à ses propriétés anticonvulsivantes.

* **Biodisponibilité :**

La phénytoïne possède une absorption très variable et incomplète après administration orale ou intramusculaire. Sa distribution à tous les tissus est par contre rapide après absorption. Elle est ensuite métabolisée à 95 % par le foie. (ENGEL, 2013)

* **Dose :**

Pour obtenir un contrôle efficace des crises, on estime que la concentration sérique à l'état d'équilibre doit se situer entre 5 et 20 µg/ml d'après les études réalisées chez l'homme. (KOWALCZYK et BEECH, 1983)

* **Interactions médicamenteuses :**

Certaines molécules entrent en compétition avec la phénytoïne au niveau des sites de liaison de protéines comme la phénylbutazone, qui augmente le taux de phénytoïne libre dans le sang et peut augmenter le risque de toxicité.

D'autres molécules agissent comme inhibiteurs d'enzymes et augmentent les concentrations plasmatiques de celle-ci. C'est le cas pour le chloramphénicol, la cimétidine, le fluconazole, le métronidazole, et certains sulfamides. (ENGEL, 2013)

*** Effets secondaires :**

Chez l'homme, les effets secondaires incluent une hypertrophie gingivale, de l'anémie, de la neutropénie, une thrombopénie ou encore des éruptions cutanées. Chez le cheval, on note la présence d'un léger bloc auriculo-ventriculaire et une baisse de la pression sanguine, et une dépression prolongée chez le poulain.

4- Primidone

La primidone est une molécule de la famille des barbituriques. D'après plusieurs études, cette molécule est potentiellement utilisable chez les poulains atteints de crises convulsives, mais les propriétés pharmacocinétiques et les effets cliniques sont inconnus chez le cheval. (MAY et GREENWOOD, 1977)

*** Mécanisme d'action :**

Son mécanisme d'action est identique à celui du phénobarbital.

*** Biodisponibilité :**

La primidone est presque complètement absorbée après une administration orale. Elle est métabolisée en trois métabolites : le phénobarbital, principal métabolite actif, la primidone, et en moindre mesure en phényléthylmalonamide, un autre métabolite actif qui potentialiserait les effets anticonvulsivants du phénobarbital.

*** Dose :**

La dose thérapeutique chez l'Homme varie entre 5mg/kg chez l'enfant et 125mg chez l'adulte. (ENGEL, 2013) Chez le chien, la dose initiale est de 5 à 15 mg/kg par jour divisée en trois doses, avec un maximum de 35 mg/kg par jour. Chez le chat, des études suggèrent une utilisation à 40 mg/kg par jour. (SCHELL, 2015)

Il ne semble pas exister d'études quant à la dose d'utilisation chez le cheval.

*** Interactions médicamenteuses :**

On retrouve les mêmes que pour le phénobarbital.

5- Pentobarbital

Le pentobarbital est un barbiturique utilisé en anesthésie, comme somnifère mais aussi pour pratiquer une euthanasie. Il peut être utilisé pour contrôler les convulsions du fait de ses effets anesthésiques chez les chevaux ou les poulains qui ne répondent pas à d'autres médicaments.

* Dose :

La dose recommandée est de 2 à 10 mg/kg par voie intraveineuse. (MAY et GREENWOOD, 1977)

De nouvelles molécules antiépileptiques disponibles en médecine humaine ont récemment fait leur apparition en médecine vétérinaire à des doses thérapeutiques adaptées, entraînant une réduction des effets toxiques. On retrouve notamment le felbamate, la gabapentine, le clorazépate, le topiramate et le zonisamide.

Les **tableaux XXII** et **XXIII** proposent une prise en charge pour les poulains et les chevaux adultes atteints de crises convulsives ou d'épilepsie.

Tableau XXI : Thérapeutique utilisable pour la prise en charge des crises convulsives chez le cheval adulte (d'après FURR et REED, 2015)

OBJECTIF	MOLÉCULE	DOSE	VOIE	FRÉQUENCE
Contrôler les crises : <i>Thérapie d'urgence</i>	Diazepam	0.05–0.2 mg/kg en doses de 25–100 mg	IV - IM	Au besoin
	Phenobarbital	12–20 mg/kg en dose d'attaque (dilué dans une solution saline sur 30 min), puis 1–9 mg/kg	IV	q8–12 h après la 1ère dose
	Phenytoine	1–5 mg/kg	IV - PO	q4 h jusqu'à 24 h
	Pentobarbital	2–10 mg/kg	IV	A effet
	Hydrate de chloral	33.3–133.3 mg/kg	IV	A effet
	Guaifenesine	88.9–133.3 mg/kg	IV	A effet
Prévenir les crises : <i>Thérapie d'entretien</i>	Phenobarbital	5–11 mg/kg	PO	q12–24 h
	Potassium bromide	25–40 mg/kg	PO	q24 h
	Phenytoine	1–5 mg/kg	PO	q12 h
Contrôle de l'œdème cérébrocortical	Dexamethasone	0.1–0.25 mg/kg	IV	q6–24 h
	Methylprednisolone	30 mg/kg suivi par 15 mg/kg 2 et 6 h après, suivi par une CRI (2.5 mg/kg/h) 100–1000 mg	IV	1ère dose dans les 4 h après le trauma ; CRI sur 48 h
	DMSO	1.0g/kg dilué en solution 10%	IV	q12–24 h
	Mannitol	0.25–2 g/kg en solution 20%	IV	q12–24 h
	Furosemide	1 mg/kg	IV, IM, SC	q12 h
	Antioxydants et thérapie de blocage des récepteurs NMDA <i>(Efficacité non établie)</i>	Alpha-tocopherol (vit E)	2,000 IU/adulte 5,000–20,000 IU/adulte	IM PO
Acide ascorbique (vit C)		20 mg/kg	PO	q24 h
Allopurinol		5 mg/kg	PO	q12 h
Sulfate de magnesium		50 mg/kg	IV lente	Une fois

Tableau XXII: Thérapeutique utilisable pour la prise en charge des crises convulsives chez le poulain (d'après FURR et REED, 2015)

OBJECTIF	MOLÉCULE	DOSE	VOIE	FRÉQUENCE
Contrôler les crises : Thérapie d'urgence	Diazepam	0.1–0.4 mg/kg lentement	IV	Au besoin
	Midazolam	0.05–0.1 mg/kg	IV ou IM	Au besoin
	Phenobarbital	9–20 mg/kg dose d'attaque (dans 30 ml de solution saline)	IV	
	Phenytoine	5–10 mg/kg	IV	
	Primidone	20–40 mg/kg	PO	A effet
	Pentobarbital	2–4 mg/kg	IV	A effet
	Hydrate de chloral	66.6–222.2 mg/kg	IV	A effet
	Guaifenesine	To effect	IV	
Prévenir les crises : Thérapie d'entretien	Phenobarbital	4–10 mg/kg	PO	q12 h
		2–10 mg/kg	IV	q8–12 h
	Phenytoine	1–5 mg/kg	PO, IM	q2–4 h pendant 12 h, puis q6h ou q12 h
	Primidone	15 mg/kg	PO	q12 h
Contrôler l'oedème cérébrocortical	Prednisolone	50–10 mg/kg	IV	
	DMSO	0.5–1.0 g/kg dilué dans une solution 10%	IV	q12 h
Antioxydants et thérapie de blocage des récepteurs NMDA (Efficacité non établie)	Alpha-tocopherol (vit E)	500–4,000 unités/poulain	PO	q24 h
	Acide ascorbique (vit C)	50–100 mg/kg	IV	q24 h
	Allopurinol	40 mg/kg	PO	Dans les 1ères 4 h
	Sulfate de magnésium (EHI)	50 mg/kg/h la première heure dilué à 1% en dose d'attaque, puis 25 mg/kg/h en CRI	IV	CRI q24–48 h
Support de la fonction respiratoire (si besoin)	Oxygénothérapie	5–10 l/min	Nasal	
	Caffeine	<i>Dose d'attaque : 10 mg/kg Dose d'entretien : 2.5–3.0 mg/kg</i>	PO	
	Ventilation à pression positive		PO	q24 h
Fluidothérapie et support nutritionnel	Fluidothérapie	Entretien : 4–5 ml/kg/h	IV	
	Alimentation orale (si tolérée)	Lait : 10–25% PV poulain/jour		
	Nutrition parentérale	—		
	Contrôle de la température	—		

L'arrêt du traitement peut être décidé après une période sans crise dont la durée est mal définie à ce jour. Cela dépend de la gravité et de la fréquence des crises avant le début du traitement. En général, on peut arrêter le traitement lorsque le cheval n'a pas présenté de crise pendant au moins un mois quand les crises se produisaient régulièrement à quelques jours d'intervalle. Dans le cas de crises moins fréquentes, le traitement peut être arrêté si l'on observe une période indemne de crise trois fois plus longue que la période séparant initialement deux crises. Par exemple, si l'on a des crises tous les mois, il faut attendre au minimum trois mois sans crise avant d'envisager l'arrêt du traitement. De plus, l'arrêt ne doit pas se faire du jour au lendemain mais à des doses dégressives, car stopper le traitement subitement peut induire des crises.

Il est recommandé de ne pas monter les chevaux présentant des crises ou recevant un traitement anticonvulsivant. L'idéal est d'attendre plusieurs mois après l'arrêt du traitement avant de remettre le cheval au travail.

CONCLUSION

Chez le cheval, les crises convulsives sont rares, et peu décrites dans la littérature française. Pour comprendre ce phénomène, il est indispensable de connaître le fonctionnement physiologique du système nerveux, de l'activité du neurone, unité fondamentale du cerveau, à l'organisation des connexions des différentes aires cérébrales. Ainsi, il est plus facile d'appréhender les mécanismes responsables d'anomalies et de déséquilibres de la fonction cérébrale.

Dès la première crise, le rôle du vétérinaire est d'en déterminer la cause afin d'établir un diagnostic. Les causes sont classées en trois différents groupes selon l'origine : des anomalies systémiques et extérieures au système nerveux sont regroupées dans les origines extracrâniennes alors que les anomalies structurelles et lésionnelles cérébrales sont rassemblées dans le groupe des origines intracrâniennes. Lorsqu'aucune anomalie n'est identifiée, l'origine est dite inconnue. Cependant, les causes sont nombreuses et définir l'anomalie exacte est particulièrement difficile. C'est pourquoi il est primordial d'avoir une démarche diagnostique systématique et rigoureuse, afin de pouvoir entreprendre une thérapie adéquate et ciblée.

Dans notre travail, quatorze cas cliniques admis au sein de la Clinéquine de l'école vétérinaire de Lyon ont été intégrés pour illustrer la démarche du clinicien et donner des exemples concrets étape par étape. Les cas ont ensuite été repris de manière synthétique sous forme de bilan. Pour la plupart des chevaux, un diagnostic a pu être confirmé, particulièrement pour les origines extracrâniennes. Cependant, l'absence d'outil d'imagerie avancée, comme l'IRM ou le scanner, sont un réel facteur limitant dans l'aboutissement du diagnostic des origines intracrâniennes. La complexité de l'affection et le manque de disponibilité d'outils diagnostiques en font un trouble nerveux encore mal compris. Une véritable étude rétrospective sur les prévalences des causes en France, réalisée dans plusieurs structures ayant accès à ces outils, serait une aide pour dresser un référentiel national pertinent.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEMAN M, GRAY LC, WILLIAMS DC, et al.** (2006). Juvenile idiopathic epilepsy in Egyptian Arabian foals: 22 cases (1985-2005). *Journal Veterinary Internal Medicine*, 20, p1443-1449.
- ALLEN JR, BARBEE DD, BOULTON CR, MAJOR MD, CRISMAN MV, MURNANE RD.** (1987). Brain abscess in a horse: diagnosis by computed tomography and successful surgical treatment. *Equine veterinary journal*, 19 (6), p552–555.
- AMORY H.** (1999). Pathologie du système nerveux du cheval. *Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège*, p14-17.
- ANDREWS FM, MATTHEWS HK.** (2004) Seizures, narcolepsy and cataplexy. In: REED SM, BAYLY WM, SELLON D, eds. *Equine Internal Medicine, 2nd ed.* St. Louis, MO : W.B. Saunders, p560–566.
- APPLEGARTH DA, TOONE JR** (2004). Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinaemia) : review and update. *Journal of inherited metabolic disease*, 27 (3), p417–422.
- AVERILL DR.** (1970). Treatment of status epilepticus in dogs with diazepam sodium. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 156 (4), p432–434.
- BAILEY JV.** (1983) Current Therapy in Equine Medicine. *The Canadian Veterinary Journal*, 24 (11), p369.
- BERENDT M, et al.** (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC veterinary research*, 11, p182.
- BEYER MJ, FREESTONE JF, REIMER JM, BERNARD WV, RUEVE ER.** (1997). Idiopathic hypocalcemia in foals. *Journal of veterinary internal medicine*, 11(6), p356–360.
- BORRIS DJ, BERTRAM EH, KAPUR J.** (2000) Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Research*, 42, p117–122.

- BOURDEAU M.** (2010). *Base moléculaire et rôle du courant potassique transitoire (IA) des interneurons de l'hippocampe chez le rongeur*. Thèse de philosophie doctor en sciences neurologiques. Montréal : Faculté de médecine de Montréal, 186p
- BRAYTON CF.** (1986). Dimethyl sulfoxide (DMSO) : a review. *The Cornell Veterinarian*, 76, p61–90.
- BROMFIELD EB, CAVAZOS JE, SIRVEN JI (Eds.)**. (2006). *An Introduction to Epilepsy*. [en ligne]. West Hartford, CT : American Epilepsy Society
- BUCK AM, HUNT RJ.** (2019). Surgical correction of a meningoencephalocele in a thoroughbred filly. *Veterinary surgery*, 48 (8), p1483–1489.
- BURKE SP, NADLER JV.** (1989). Effects of glucose deficiency on glutamate/aspartate release and excitatory synaptic responses in the hippocampal CA1 area in vitro. *Brain research*, 500 (1-2), p333–342.
- CARCAKA N, ÖZKARA C.** (2017). Seizures and Antiepileptic Drugs: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Current Pharmaceutical Design*, 23, p6376-6388.
- CARRERA JP et al.** (2013). Eastern equine encephalitis in Latin America. *The New England journal of medicine*, 369 (8), p732–744.
- CASEY J, GRINSTEIN S, ORLOWSKI J.** (2010). Sensors and regulators of intracellular pH. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 11(1), p50–61.
- CENTRE ANTIPOISON ANIMAL.** *CENTRE ANTIPOISON ANIMAL, CAPAE OUEST*. URL : <https://www.centre-antipoison-animal.com/> [consulté le 27 juillet 2021].
- CHANDLER K.** (2006). Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Veterinary Journal.*, 172(2), 207-17.
- CHIANG MC, JONG YJ, LIN CH.** (2017). Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics and Neonatology*, 58, 475-483

- COLLINS NM, AXON JE, CARRICK JB, RUSSEL CM, PALMER JE.** (2016). Severe hyponatraemia in foals: clinical findings, primary diagnosis and outcome. *Australian veterinary journal*, 94 (6), p186–191.
- CROWE MW, SWERCZEK TW.** (1958) Equine congenital defects. *American journal of veterinary research*, 46, p353–358
- CUDD TA, MAYHEW IG, COTTRILL CM.** (1989). Agenesis of the corpus callosum with cerebellar vermian hypoplasia in a foal resembling the Dandy-Walker syndrome: pre-mortem diagnosis by clinical evaluation and CT scanning. *Equine Veterinary Journal*, 21, p378–381.
- DE LAHUNTA A, GLASS E.** (2009). *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. St. Louis, MO : Elsevier Saunders, 540p.
- DESROCHERS AM, DALLAP BL, WILKINS PA.** (2003). Clostridium sordelli infection as a suspected cause of transient hyperammonemia in an adult horse. *Journal of veterinary internal medicine*, 17 (2), p238–241.
- DODMAN NH, KNOWLES KE, SHUSTER L, MOON-FANELLI AA, TIDWELL AS, KEEN CL.** (1996) Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in bull terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(5), p688-091.
- DOWLING PM.** (2004) Drugs acting on the neurological system and behavior modification. In: Bertone JJ, Horspool LJ, eds. *Equine Clinical Pharmacology, 1st ed.* Philadelphia, PA: Saunders, p145–154.
- DUNIGAN CE, OGLESBEE MJ, PODELL M, MITTEN LA et al.** (1995). Seizure activity associated with equine protozoal myeloencephalitis. *Progress in Veterinary Neurology*, 6 (2) p50-54.
- DUBÉ CM, BREWSTER AL, RICHICHI C, ZHA Q, BARAM TZ.** (2007). Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in neurosciences*, 30(10), p490–496.
- ENGEL J.** Mechanisms of Neuronal Excitation and Synchronization. In : ENGEL J (2013). *Seizures and Epilepsy (2 ed.)*. Oxford : Oxford University Press, p55-83.
- ENGEL J.** Antiseizure Drugs. In : ENGEL J (2013). *Seizures and Epilepsy (2 ed.)*. Oxford : Oxford University Press, p540-602.

- FISHER RS, et al.** (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46 (4), p470–472.
- FISHER RS, et al.** (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), p475–482.
- FISHER RS, et al.** (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), p522–530.
- FITZGERALD SD, BRASELTON WE.** (2004). Utility of high-performance liquid chromatography in the characterization of iatrogenic sodium diatrizoate-induced seizures in a horse. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, 16 (5), p473–475.
- FOREMAN JH, REED SM, RANTANEN NW.** (1983). Congenital internal hydrocephalus in a Quarter Horse foal. *Journal of Equine Veterinary Science*, 3, p154–164.
- FURR M.** (1996). Managing seizure disorders in neonatal foals. *Veterinary Medicine*, 91, p772–778.
- FURR M, BENDER H.** (1994). Cerebrospinal fluid variables in clinically normal foals from birth to 42 days of age. *American journal of veterinary research*, 55 (6), p781–784.
- FURR M, REED S.** (2015) *Equine Neurology*. Ames, IA: Wiley & Sons, 493p.
- GABEL AA, KOESTNER A.** (1963). The effects of intracarotid artery injection of drugs in domestic animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 142, p1397–1403.
- GALVIN N, COLLINS D.** (2004). Perinatal asphyxia syndrome in the foal: review and a case report. *Irish veterinary journal*, 57(12), p707–714.
- GRACE E, ASBILL S, VIRGA K.** (2015) Naegleria fowleri: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Options. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, volume 59 (11)

- HARDEFELDT LY.** (2014). Hyponatraemic encephalopathy in azotaemic neonatal foals: four cases. *Australian veterinary journal*, 92 (12), p488–491.
- HEBB DO.** (1949). *The Organization of Behavior*. New York : Wiley.
- HEGGIE TW.** (2010). Swimming with death : Naegleria fowleri infections in recreational waters. *Travel. Medicine and Infectious Disease*, Vol. 8, p201-206.
- HIRSCH E, MATON B, KURTZ D.** (1995). Bases neurophysiologiques de l'électroencéphalographie clinique et principales indications. *EMC – Neurologie*, 1
- HOLMES GL, MILH MD, DULAC O.** (2012). Maturation of the human brain and epilepsy. *Handbook of clinical neurology*, 107, p135–143.
- HUG SA et al.** (2012). Diagnosis and surgical cellophane banding of an intrahepatic congenital portosystemic shunt in a foal. *Journal of veterinary internal medicine*, 26 (1), p171–177.
- JACKSON CA, DE LAHUNTA A, DYKES NL, DIVERS TJ.** (1994). Neurological manifestation of cholesterinic granulomas in three horses. *The Veterinary record*, 135 (10), p228–230.
- JOHANSSON AM, GARDNER SY, JONES SL, FUQUAY LR, REAGAN VH, LEVINE JF.** (2003). Hypomagnesemia in hospitalized horses. *Journal of veterinary internal medicine*, 17 (6), p860–867.
- JOHNSON CB, TAYLOR PM.** (1998). Comparison of the effects of halothane, isoflurane and methoxyflurane on the electroencephalogram of the horse. *British journal of anaesthesia*, 81 (5), p748–753.
- JOHNSON PJ, MRAD DR, SCHWARTZ AJ, KELLAM L.** (1999). Presumed moxidectin toxicosis in three foals. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 214(5), p678-80.
- JOHNSON PJ, LIN TL, JENNINGS DP.** (1993). Diffuse cerebral encephalopathy associated with hydrocephalus and cholesterinic granulomas in a horse. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 203, p694–697.

- JOSE-CUNILLERAS E, PIERCY RJ.** (2007). Advanced diagnostic imaging options in horses with neurological disease that localises to the head. *Equine Veterinary Education*, 19 (4), p179-181.
- KALICHMAN MW.** (1982). Neurochemical correlates of the kindling model of epilepsy. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 6 (2), p165–181.
- KHAN SA, KUSTER DA, HANSEN SR.** (2002). A review of moxidectin overdose cases in equines from 1998 through 2000. *Veterinary and Human Toxicology*, 44, p232–235.
- KNIGHT HD, COSTNER GC.** (1977). Bromide intoxication of horses, goats, and cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 171, p446–448.
- KOWALCZYK DF, BEECH J.** (1983). Pharmacokinetics of phenytoin (diphenylhydantoin) in horses. *Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 6, p133–140.
- KRISTIANSEN RG, ROSE CF, & YTREBO LM.** (2016). Glycine and hyperammonemia: potential target for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 31 (6), p1269–1273.
- KRUMHOLZ A et al.** (2007). Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 69 (21), p1996–2007.
- KUROSINSKI P, GÖTZ J.** (2002). Glial cells under physiologic and pathologic conditions. *Archives of Neurology*, 59(10), p1524-8.
- LACOMBE VA, ANDREWS M.** (2007). Electrodiagnostic evaluation of the nervous system. In: REED SM, FURR M, eds. *Equine Neurology*. Ames, IA; Blackwell, 2007, p127-148.
- LACOMBE VA, MAYES M, MOSSERI S, et al.** (2012). Epilepsy in horses: etiologic classification and predictive factors. *Equine Veterinary Journal*, 44, p646-651.
- LACOMBE VA, MAYES M, MOSSERI S, REED SM, OU TH.** (2014). Distribution and predictive factors of seizure types in 104 cases. *Equine veterinary journal*, 46(4), p441–445.

- LACOMBE VA, PODELL M, FURR M, et al.** (2001). Diagnostic validity of electroencephalography in equine intracranial disorders. *Journal of veterinary internal medicine*, 15, p385-393.
- LACOMBE VA, SOGARO-ROBINSON C, REED SM.** (2010). Diagnostic utility of computed tomography imaging in equine intracranial conditions. *Equine Veterinary Journal*, 42, p393-399.
- LAPRAS M, FLORIO R, JOUBERT L.** (1968). Normal electroencephalogram in the horse. Its pathological variations in West Nile viral meningoencephalomyelitis. Relations to clinical findings, virology and histopathology. *Revue de Médecine Vétérinaire (Toulouse)*, 119, p673-693.
- LEHNERTZ K et al.** (2007). State-of-the-art of seizure prediction. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 24 (2), p147-153.
- LICHTER-PELED A, POLANI S, STANYON R, ROCCHI M, KAHILA BAR-GAL G.** (2013). Role of KCNQ2 and KCNQ3 genes in juvenile idiopathic epilepsy in Arabian foals. *The Veterinary Journal*, 196, p57-63.
- MACKAY RJ.** (2004). Brain injury after head trauma: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*, 20, p199-216.
- MACKAY RJ, TANHAUSER ST, GILLIS KD, MAYHEW IG, KENNEDY TJ.** (2008). Effect of intermittent oral administration of ponazuril on experimental *Sarcocystis neurona* infection of horses. *American Journal of Veterinary Research*. 69 (3), p396-402.
- MANSO-DIAZ G et al.** (2015). Magnetic resonance imaging characteristics of equine head disorders: 84 cases (2000-2013). *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 56 (2), p176-187.
- MARCH PA.** (1998). Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clinical techniques in small animal practice*, 13(3), p119-131.
- MARSON AG.** (2008). When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence?. *Epilepsia*, 49 Suppl 9, p3-6.
- MAURIN E.** (2017) Guide pratique de médecine équine, troisième édition. Paris : Editions Med'Com, 300p.

MAY CJ, GREENWOOD RE. (1977). Recurrent convulsions in a thoroughbred foal: management and treatment. *The Véterinary Record*, 101, p76–77.

MAYHEW IG. (1998). When should I start anticonvulsant therapy for a mature epileptic horse, and what medication should I use? *Compendium on Continuing Education Practice for Veterinarians*, 20, p744–746.

MCCORNICO RS, DUCKETT WM, WOOD PA. (1997). Persistent hyperammonemia in two related Morgan weanlings. *Journal of veterinary internal medicine*, 11 (4), p264–266.

MCKAY JS, FOREST TW, SENIOR M, KELLY DF, JONES RS, DE LAHUNTA A, SUMMERS BA. (2002). Postanaesthetic cerebral necrosis in five horses. *The Veterinary Record*, 150, p70-74.

MCKENZIE HC (2011). Equine hyperlipidemias. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*, 27(1), p59-72.

MELDRUM BS. (1995). Excitatory amino acid receptors and their role in epilepsy and cerebral ischemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 757, p492–505.

MITTEL L. (1987). Seizures in the horse. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice*, 3 (2), p323–332.

MOGULKOC R, BALTACI AK, AYDIN L. (2019). Role of Melatonin Receptors in Hyperthermia-Induced Acute Seizure Model of Rats. *Journal of molecular neuroscience*, 69 (4), p636–642.

MULLEN KR, FURNESS MC, JOHNSON AL, et al. (2015). Adverse reactions in horses that underwent general anesthesia and cervical myelography. *Journal of veterinary internal medicine*, 29, p954–960.

MYSINGER PW, REDDING RW, VAUGHAN JT, PUROHIT RC, HOLLADAY JA. (1985). Electroencephalographic patterns of clinically normal, sedated, and tranquilized newborn foals and adult horses. *American journal of veterinary research*, 46 (1), p36–41.

NAYLOR JM. (1994). Equine hyperkalemic periodic paralysis: review and implications. *Canadian Veterinary Journal*, 35 (5), p279-285.

- NORMAN WM, COURT MH, GREENBLATT DJ.** (1997). Age-related changes in the pharmacokinetic disposition of diazepam in foals. *American Journal of Veterinary Research*, 58, p878–880.
- OJALA M, ALA-HUIKKU J.** (1992). Inheritance of hydrocephalus in horses. *Equine Veterinary Journal*, 24, p140-143.
- OON HN, SAIDATUL A, IBRAHIM Z.** (2018). Analysis on Non-Linear Features of Electroencephalogram (EEG) Signal for Neuromarketing Application. *International Conference on Computational Approach in Smart Systems Design and Applications (ICASSDA)*, 1-8.
- PARKINSON NJ, MCKENZIE HC, BARTON MD, DAVIS JL, DUNKEL B, JOHNSON AL, MACDONALD ES.** (2018). Catheter-associated venous air embolism in hospitalized horses: 32 cases. *Journal of veterinary internal medicine*, 32 (2), p805–814.
- PATTON KM, PEEK SF, VALENTINE BA.** (2006). Gastric adenocarcinoma in a horse with portal vein metastasis and thrombosis: a novel cause of hepatic encephalopathy. *Veterinary pathology*, 43 (4), p565–569.
- PIMENTEL, L.A.; DANTAS, A F M.; UZAL, F.; RIET-CORREA, F.** (2012). Meningoencephalitis caused by *Naegleria fowleri* in cattle of northeast Brazil. *Research in Veterinary Sciences*, Vol. 93, p811-812.
- PLATT S.** (2014) Pathophysiology of seizure activity. In : DE RISIO, PLATT. *Canine and feline epilepsy : diagnosis and management*. Boston, MA : CABI, 591p.
- PODELL ML.** (1998). Antiepileptic drug therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13, p185–192.
- PORTER et al.,** (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30(4), p389–399.
- POWELL CL, BROWN AM.** (2021). A classic experiment revisited: membrane permeability changes during the action potential. *Advances in Physiology Education*, 45(1), p178-181.

- PUROHIT RC, MYSINGER PW, REDDING RW.** (1981). Effects of xylazine and ketamine hydrochloride on the electroencephalogram and the electrocardiogram in the horse. *American journal of veterinary research*, 42 (4), p615–619.
- PURVES D et al.** (2004). Neuroscience, third edition. Sunderland, MA : Sinauer Associates. 832p.
- RAIDAL SL, EDWARDS S.** (2005). Pharmacokinetics of potassium bromide in adult horses. *Australian Veterinary Journal*, 83, p425–430.
- RATHENBERG J, KITTLER JT, MOSS SJ.** (2004). Palmitoylation regulates the clustering and cell surface stability of GABAA receptors. *Molecular and cellular neurosciences*, 26 (2), p251–257.
- RAVIZZA T, GAGLIARDI B, NOÉ F, BOER K, ARONICA E, VEZZANI A.** (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*, 29(1), p142–160.
- REED SM, BAYLY WM, SELLON DC.** (2018). Equine internal Medicine. St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders, 1566p.
- ROBINSON NE, SPRAYBERRY KA.** (2014). Robinson's Current Therapy in Equine Medicine, 7th edition. St. Louis, MO : Elsevier Saunders, 1024p.
- ROSS MW, LOWE JE, COOPER BJ, REIMERS TJ, FROSCHE BA.** (1983). Hypoglycemic seizures in a Shetland pony. *The Cornell veterinarian*, 73 (2), p151–169.
- ROYER M.** (2017). *Les intoxications équinés en France : état des lieux et fiches pratiques à l'usage des vétérinaires*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 45p.
- SANDERS S.** (2015). Seizures in dogs and cats. Ames, Iowa : John Wiley & Sons. 329p
- SCHARFMAN HE.** (2007). The neurobiology of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 7 (4), p348–354.

- SCHELL L** (2015) *Maintenance Anticonvulsant or Antiepileptic Therapy*. MSD MANUAL Veterinary Manual. [en ligne].
URL :<https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-nervous-system/maintenance-anticonvulsant-or-antiepileptic-therapy> [consulté le 2 octobre 2021]
- SCHEFFER IE, et al.**, (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), p512–521.
- SHANKARAN S.** (2012) Hypoxic-ischemic encephalopathy and novel strategies for neuroprotection. *Clinics in Perinatology*, 39, p919-929.
- SHERDING RG, MEUTEN DJ, CHEW DJ, KNAACK KE, HAUPT KH.** (1980). Primary hypoparathyroidism in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176 (5), p439–444.
- SHIN M, WANG Y, BORGUS JR, VENTON BJ.** (2019). Electrochemistry at the Synapse. *Annual Review of Analytical Chemistry (Palo Alto Calif)*, 12(1), p297-321.
- SIMITZIS LE FLOHIC AM.** (1996). Traité de parasitologie médicale - Amibiases d'origine tellurique. s.l. : Pradel, 1996. p. 293
- SOGARO-ROBINSON C, LACOMBE VA, REED SM, et al.** (2009). Factors predictive of abnormal results for computed tomography of the head in horses affected by neurologic disorders: 57 cases (2001-2007). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 235, p176-183.
- SOJKA JE, HOPE W, PEARSON D.** (1996). Lead toxicosis in 2 horses: similarity to equine degenerative lower motor neuron disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 10 (6), p420–423.
- SPADAVECCHIA C, JAGGY A, FATZER R, SCHATZLANN U.** (2001). Postanaesthetic cerebral necrosis in a horse. *Equine veterinary journal*, 33 (6), p621–624.
- SUDHOF TC.** (2004). The synaptic vesicle cycle. *Annual review of neuroscience*, 27, p509–547.
- SUH YH, CHANG K, ROCHE KW.** (2018). Metabotropic glutamate receptor trafficking. *Molecular and cellular neurosciences*, 91, p10–24.

- SUNDBERF LJ, BURSTEIN T, PAGE E, et al.** (1977). Neoplasms of equidae. *Journal of American Veterinary Medical Association.*, 170, p150–152.
- TAKUMI Y, BERGERSEN L, LANDSEND AS, RINVIK E, OTTERSEN OP.** (1998). Synaptic arrangement of glutamate receptors. *Progress in brain research*, 116, p105–121.
- TREIMAN DM.** (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, p8–12.
- VAN DER REE M, WIJNBERG I.** (2012) A review on epilepsy in the horse and the potential of Ambulatory EEG as a diagnostic tool. *Veterinary Quarterly*, 32 (3-4), p159–167.
- VENGUST M, JAGER MC, ZALIG V, et al.** (2020). First report of equine parvovirus-hepatitis-associated Theiler's disease in Europe. *Equine Veterinary Journal*, 52 (6), p841-847.
- VEZZANI A, FRENCH J, BARTFAI T, BARAM TZ.** (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature reviews. Neurology*, 7(1), p31–40.
- VEZZANI A, et al.** (2002). Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*, 43 Suppl 5, p30–35.
- VINK-NOOTEBOOM M, JUNKER K, VAN DEN INGH, T, DIK KJ.** (1998). Computed tomography of cholesterinic granulomas in the choroids plexus of horses. *Veterinary Radiology and Ultrasound.*, 39, p512–516.
- WIJDICKS EF.** (2016). Hepatic Encephalopathy. *The New England journal of medicine*, 375(17), p1660–1670.
- WIJNBERG I, VAN DER REE M, VAN SOMEREN P.** (2013) The applicability of ambulatory electroencephalography (AEEG) in healthy horses and horses with abnormal behaviour or clinical signs of epilepsy, *Veterinary Quarterly*, 33 (3), p121-131.
- WILKINS PA.** (2005). How to use midazolam to control equine neonatal seizures. *Proceedings Annual Meeting of American Association of Equine Practitioners*, 51, p279–280.

WONG D, HEPWORTH K, YAEGER M, MILES K, WILGENBUSCH C. (2015). Imaging diagnosis-hypoglycemia associated with cholangiocarcinoma and peritoneal carcinomatosis in a horse. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 56 (1), pE9–E12.

WONG D, WINTER M, HAYNES J, et al. (2007). Dandy-Walker-like syndrome in a Quarter Horse colt. *J Veterinary Internal Medicine*, 21, p1130–1134

XING P. (2015). *Implication de Syngap1 dans la transmission GABAergique et la plasticité synaptique.* Mémoire de Maîtrise ès sciences (M.Sc.) en sciences neurologiques. Montréal : Faculté de médecine de Montréal, 184p

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'examen clinique utilisée à la Clinéquine de Lyon

Clinéquine

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité
VetAgro Sup

08

Etiquette

DATE :

FICHE EXAMEN CLINIQUE GENERAL

MOTIF DE L'EXAMEN :

INFORMATIONS GENERALES :

Poids :Kg

Température :°c

Etat général : N A

Station-Posture : N A

Tégument : N A

Muqueuses : N A

APPAREIL RESPIRATOIRE :

Fréquence respiratoire :/min

Jetage : oui non Caractéristiques :

Toux : oui non Caractéristiques :

Nœuds lymphatiques mandibulaires : N A

Courbe respiratoire : N A

Auscultation : N A

Test au sac :

APPAREIL CARDIOVASCULAIRE :

Fréquence cardiaque :battements/min

Nombre de bruits :

Régularité du rythme : N A

Pouls artériel :battements/min

Remplissage jugulaire : N A

Réseau vasculaire sous cutané : N A

Temps de remplissage capillaire :s

Validation : OL



V2021

APPAREIL DIGESTIF :

Cavité buccale : N A

Auscultation abdominale : G D

Crotins : N A

APPAREIL URO-GENITAL

Testicules : N A

Fourreau : N A

Vulve : N A

Urines : N A

SYSTEME NERVEUX, OEIL ET VISION :

Vision : N A

Œil gauche : N A

Œil droit : N A

Vigilance : N A

Posture : N A

APPAREIL LOCOMOTEUR

EXAMEN STATIQUE :	Lieux et descriptions des problèmes
Membres :	
-Aplombs :

-Inspection :

-Palpation :

-Rachis :

EXAMEN DYNAMIQUE :	
Au pas :	
Ligne droite :
Cercle main droite :
Cercle main gauche :
Au trot :	
Ligne droite :
Cercle main droite :
Cercle main gauche :

Annexe 2 : Fiche d'examen du système nerveux utilisée à la Clinéquine de Lyon



VetAgro Sup

32

Date de l'examen :
 Réalisé par :

Etiquette

EXAMEN NEUROLOGIQUE

Critère de suspicion d'atteinte neurologique :

STATUT MENTAL ET POSTURAL

Comportement : N S A
 Statut mental : N S A
 Posture : debout décubitus chien assis

EVALUATION DE LA TÊTE

MOVEMENT ET POSITION DE LA TETE :

au repos : N S A
 en mouvement N S A

EVALUATION DES NERFS CRANIENS :

NERFS	REFLEX			REMARQUES
I- Olfactif	Odorat	G : N S A	D : N S A	
II- Optique	Réflexe photomoteur	G : N S A	D : N S A	
	Réflexe clignement menace	G : N S A	D : N S A	
	Parcours avec obstacle	N S A		
III- Oculomoteur	Réflexe photomoteur	G : N S A	D : N S A	
	Réflexe cornéen	G : N S A	D : N S A	
	Mouvement médial œil	G : N S A	D : N S A	
IV- Trochléaire²	Mouvement ventrolatéral, œil	G : N S A		

Validation : OL



v 2021

V- Trijumeau	Réflexe facial	G : N S A	D : N S A	
	Réflexes cornéens	G : N S A	D : N S A	
	Sensibilité septum nasal	G : N S A	D : N S A	
	Mastication	N S A		
	Tonus mâchoire	N S A		
	Volume musculaire	G : N S A	D : N S A	
VI- Abducens	Réflexe cornéen	G : N S A	D : N S A	
	Mouvement latéral œil	G : N S A	D : N S A	
VI- Facial	Réflexe facial	G : N S A	D : N S A	
	Tonus mouvement oreilles,	G : N S A		
	Lèvres et paupières	N S A		
VIII-Vestibulo	Posture de la tête	N S A		
	Démarche	N S A		
	Stabisme et nystagmus	N S A		
	Test de Romberg	N S A		
	Réponse au bruit	N S A		
Cochléaire				
IX- Glossopharyngien	Déglutition	N S A		
X- Vague	Slap test	G : N S A	D : N S A	
XI- Accessoire	Palpation des masses	G : N S A	D : N S A	
	Musculaires de l'encolure			
XII- Hypoglosse	Symétrie, volume et tonus de la langue	N S A		

EVALUATIONS DU CORPS

ENCOLURE :

- Palpation : N S A
- Flexion, extension : N S A
- Slap test : N S A
- Réflexe cervico-facial G : N S A D : N S A

TRONC ET MEMBRES :

- Réflexe panniculaire : N S A
- Pression sur épaule et hanche (résistance) : N S A :
- Si décubitus :
 - réflexe de flexion : N S A
 - réflexe biceps et triceps : N S A
 - réflexe patellaire : N S A

QUEUE ET ANUS :

- Réflexes anal et périanal : N S A :
- Syndrome queue de cheval :

DEMARCHE ET POSTURE :

- Examen statique :
 1. musculaire : N S A
 2. squelette : N S A
 3. zones de sudation : N S A
 4. manipulations vertébrales :
 - cervicale : N S A
 - thoracique : N S A
 - lombaire : N S A
 5. placés proprioceptifs:
 - croisement des antérieurs : N S A
 - écartement des postérieurs : N S A

- Examen dynamique :
 Noter les réponses correspondant au cheval et garder les anomalies 0 à 3 : ataxie, parésie, spasticité, dysmétrie, impossibilité

TEST	TÊTE LIBRE	TÊTE LEVEE
Marcher		
Reculer		
Petit cercle		
Obstacle		
Changement de direction		
Pousser latéral		
Tirer de la queue		

LOCALISATION DES ANOMALIES

Cf. schéma verso

HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES

.....

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

EXAMEN	RESULTATS

Validation : OL



v 2021

CONCLUSION

.....
.....
.....
.....

SCHEMA

FICHE TECHNIQUE

Prélèvement de liquide cérébro-spinal par abord atlanto-occipitale

Matériel :

- Outils de contentions : tord-nez, sédatifs et anesthésie générale
- Tondeuse
- Matériel d'asepsie, gants stériles
- Seringue de 10mL remplie d'anesthésique local, avec aiguille 22G
- Aiguille spinale 18G de 9 cm de longueur
- Seringue stérile de 10 mL
- Tubes secs, tubes EDTA
- Milieu de culture
- Récipients avec pack de glace pour envoi des prélèvements

Méthode :

→ *Positionnement du cheval* : Décubitus latéral sous anesthésie générale, axe de la colonne vertébrale cervicale maintenu horizontal à l'aide de coussins, tête perpendiculaire à l'encolure

→ *Préparation* : Tonte et préparation chirurgicale au niveau de l'articulation atlanto-occipitale, opérateur avec gants stériles

→ *Réalisation* :

- Enfoncer l'aiguille horizontalement, perpendiculairement à l'axe longitudinal de la colonne vertébrale cervicale, au centre d'un triangle formé par la protubérance occipitale et les deux ailes de l'atlas, pas de résistance sur 5-7 cm puis léger craquement lors de la perforation de la membrane atlanto-occipitale et de la dure-mère.
- Retirer le mandrin et récupérer le liquide à l'emphase de l'aiguille avec un tube EDTA (cytologie) et un tube sec (biochimie) sans aspiration
 - Si absence de liquide, faire tourner l'aiguille de 90°
 - Si toujours pas de liquide, remettre le mandrin et enfoncer l'aiguille sur 1-2 mm
 - Refaire la manœuvre en entier en cas d'échec

LES CRISES CONVULSIVES CHEZ LE CHEVAL

Auteur

VERCAIGNE Cassandra

Résumé

Les crises convulsives sont rares chez le cheval, et peu décrites dans la littérature française. L'objectif de ce travail est de mettre en lumière les processus pathologiques induisant des crises, et de proposer une démarche diagnostique et une prise en charge face à ce phénomène.

Dans un premier temps, le fonctionnement physiologique du système nerveux est étudié afin de mieux appréhender les mécanismes anormaux qui peuvent survenir. Puis, les différentes causes sont classées en trois groupes, selon leur origine. En effet, les crises convulsives sont soit d'origine extracrânienne, intracrânienne, ou de cause inconnue, lorsqu'aucune anomalie n'est identifiée.

Enfin, dans la troisième partie, la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique sont développées. Une étude comprenant quatorze cas cliniques admis au sein de la Clinéquine de l'école vétérinaire de Lyon ont été intégrés à cette partie pour illustrer la démarche du clinicien et donner des exemples concrets.

Mots-clés

Crises convulsives, cheval, neurologie, épilepsie

Jury

Président du jury : Pr RHEIMS Sylvain
Directeur de thèse : Pr CADORÉ Jean-Luc
Assesseur : Pr CADORÉ Jean-Luc