

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	5
INTRODUCTION	7
PARTIE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	9
I.1. LES CINETOSES CHEZ L'HOMME	9
I.1.1. Présentation générale	9
a. Définition des cinétoses	9
b. Historique	9
c. Incidence et conditions d'expression	10
I.1.2. Reproduction en laboratoire	11
a. Les accélérations linéaires	13
b. Les accélérations angulaires	13
c. Variables étudiées	13
I.1.3. Symptomatologie	14
a. Phase de début	14
b. Phase d'installation	15
• <i>Symptômes digestifs</i>	
• <i>Symptômes psychiques</i>	
• <i>Symptômes sensoriels</i>	
• <i>Symptômes végétatifs</i>	
• <i>Modifications biologiques</i>	
I.1.4. Facteurs de variation	16
• <i>L'âge</i>	
• <i>Le sexe</i>	
• <i>La race</i>	
• <i>L'état général</i>	
• <i>Le rythme circadien</i>	
• <i>L'habituation</i>	
• <i>La position du corps</i>	

I.1.5. Mécanismes physiopathologiques	17
a. Structures nerveuses impliquées	19
• <i>Les capteurs</i>	
• <i>Les voies nerveuses</i>	
• <i>Les centres d'intégration</i>	
b. Théorie du conflit sensoriel	25
I.1.6. Traitement	26
a. Moyens physiques	26
b. Moyens pharmacologiques	29
• <i>Les anticholinergiques</i>	
• <i>Les antihistaminiques</i>	
• <i>Les sympathomimétiques</i>	
• <i>Médicaments homéopathiques</i>	
• <i>Perspectives thérapeutiques</i>	
I.1.7. Prévention	37
I.2. LE MAL DES TRANSPORTS EN MEDECINE VETERINAIRE	38
I.3. MODELES ANIMAUX UTILISES POUR L'ETUDE DES CINETOSES	40
I.3.1. Définition d'un modèle animal d'une pathologie humaine	40
I.3.2. Avantages et limites des modèles utilisés pour l'étude des cinétoses	41
I.3.3. Le singe écureuil	43
a. Présentation générale	43
• <i>Classification zoologique</i>	
• <i>Habitat</i>	
• <i>Morphologie</i>	
• <i>Mode de vie</i>	
• <i>Principales utilisations en recherche biomédicale</i>	
b. Le singe écureuil et les cinétoses	48
• <i>Expérimentation d'ORDY et BRIZZEE (1980)</i>	
• <i>Expérimentation de CHEUNG et al.(1992)</i>	

PARTIE II : ETUDES EXPERIMENTALES	55
II.1. BUTS DES EXPERIMENTATIONS	55
II.2. MATERIELS	55
II.2.1. Les animaux	55
a. Allotement	55
b. Maintenance	57
• <i>Paramètres d'ambiance</i>	
• <i>Alimentation</i>	
• <i>Suivi sanitaire</i>	
II.2.2. Dispositif utilisé pour induire la cinétose	59
a. Cage	59
b. Siège de Barany modifié	59
II.3. PREMIERE ETUDE : reproduction de la cinétose chez l'animal	61
II.3.1. Protocole	61
a. L'entraînement	61
b. L'expérience proprement dite	61
II.3.2. Analyses statistiques	63
II.3.3. Résultats	65
a. Fréquence du vomissement	65
b. Effet de la vitesse de rotation angulaire	65
c. Effet de la présence ou non de la lumière	65
d. Effet du sexe	65
e. Effet de la sous-espèce	67
II.4. ETUDE PHARMACOLOGIQUE	68
II.4.1. Protocole	68
a. Critère de choix des animaux	68
b. Molécules testées et modalités d'administration	68
c. Protocole	69
II.4.2. Analyses statistiques	71
II.4.3. Résultats	71
II.5. DISCUSSION	73
II.5.1. Comparaison avec les données de la littérature	73

II.5.2. Etude pharmacologique	73
a. Effet taille de l'échantillon	73
b. Effet dose	73
c. Effet de la voie d'administration	74
d. Effet des traitements	75
e. Risque d'entraînement	75
II.5.3. Perspectives	76
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	79

GLOSSAIRE

Cinétose : synonyme du mal des transports.

Naupathie : mal de mer.

Mal des transports : malaise généralisé de l'individu, provoqué par les mouvements de son véhicule (avion, voiture, bateau).

Mal du mouvement : synonyme du mal des transports.

I.M.A.S.S.A. : Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées

Lamas : Laboratoire de Médecine Aérospatiale

Accélération de CORIOLIS : mouvements par rapport aux trois axes d'un repère lui-même en mouvement dans un repère fixe (la Terre).

Sopite Syndrom : sensation de mal-être entraînant une position repliée de l'individu sur lui-même et son immobilité.

INTRODUCTION

Effectuant mon service national au sein de l'animalerie de l'Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées (I.M.A.S.S.A.), le Vétérinaire Biologiste en Chef FLORENCE m'a proposé d'étudier les cinétoses, plus communément appelées mal des transports. Ce thème revêt une grande importance tant dans le milieu militaire que dans le milieu civil.

En effet cette étude est justifiée d'une part par l'utilisation de plus en plus fréquente des différents moyens de transports comme l'avion ou l'hélicoptère pour amener des troupes sur des théâtres d'opérations lointains ; d'autre part, il est demandé au personnel naviguant toujours plus d'efficacité et de vigilance afin de mener à bien leur mission. Dans le milieu civil, les désagréments liés à ce mal sont nombreux, en particulier dans le cas des enfants malades en voiture.

L'étude se divise en deux grandes parties. La première, bibliographique, présente la symptomatologie ainsi que la physiopathologie de ce syndrome essentiellement chez l'Homme. On s'est aussi intéressé aux différentes expériences déjà effectuées sur le singe écureuil, pressenti comme un bon modèle dans la recherche sur les cinétoses. La deuxième partie développe le protocole expérimental et son application sur ce même type de singe à l'I.M.A.S.S.A., afin d'une part de déterminer l'intérêt de cet animal en tant que modèle expérimental et d'autre part de tester trois traitements des cinétoses. Ces expériences ont été menées en grande partie par moi-même et en collaboration avec le Laboratoire de Médecine Aérospatiale (Lamas) de Brétigny sur Orge.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. LES CINETOSSES CHEZ L'HOMME

I.1.1. Présentation générale

a. Définition des cinétoses

Les cinétoses, cinépathie ou encore mal des transports, sont définies dans le Dictionnaire des termes de médecine comme des "malaises généralisés s'accompagnant de bâillements, de nausées, de vomissements, de pâleur, de sueurs, de lipothymies, provoqués chez le passager par les mouvements de son véhicule (bateau, avion, voiture) et en rapport avec l'excitation du labyrinthe". On parle d'ailleurs de ces malaises en les associant au mode de transport qui les entraîne, comme le mal de voiture, ou au milieu dans lequel évolue le moyen de transport, tels que le mal de l'air ou le mal de mer encore appelé naupathie. On pourra donc réunir « les cinétoses », de facteurs déclenchants différents mais ayant la même physiopathologie, dans le terme générique de « la cinétose ».

Ces effets sont d'intensité plus ou moins importante suivant le sujet qui est soumis aux stimulations. De même la durée du malaise est variable, avec une persistance possible après l'arrêt du mouvement. Les stimulations à l'origine de la cinétose peuvent être réels ou virtuels, mais sont toujours périodiques et leur fréquence est inférieure à 2 Hz. Par ailleurs, la cinépathie est très souvent générée par des déplacements du corps auxquels l'individu n'est pas habitué. Aussi, un sujet sensible au mal des transports soumis de façon répétée à des stimulations développe une résistance ou plutôt s'habitue à ces mouvements.

PERRIN (1994) présente la cinétose comme un syndrome d'adaptation à un environnement en mouvement différent de celui dans lequel nous vivons habituellement. Ainsi cette modification dans les données utilisées par la fonction d'équilibration entraîne des répercussions neurovégétatives, dont les symptômes peuvent aller de la simple indisposition jusqu'aux vomissements incoercibles, mais qui dans tous les cas ont des répercussions sur les performances des sujets.

b. Historique

Depuis l'Antiquité d'après HOMERE, l'Homme souffre du mal de mer et HIPPOCRATE, le père de la Médecine y fait aussi référence. De grands chefs militaires eurent à en souffrir, tels que CESAR ou, plus proche de nous, l'Amiral NELSON (ANDRIEU M., 1999).

Bien que le transport maritime fût la première source de naupathie, le mal des transports s'est développé parallèlement à celui des modes de déplacements et de leur modernisation. Par exemple sur terre, la mise en place par NAPOLEON, lors de sa campagne d'Egypte, de sections de méharistes fût annulée car les soldats étaient inaptes au combat après avoir voyagé à dos de dromadaire. De même, les voyages en diligence étaient autant nauséux que les voyages sur mer.

L'avènement de l'automobile ne s'accompagne pas de la disparition des nausées ou vomissements. Tout autant, la conquête des airs et de l'espace entraîna chez les premiers aviateurs de nombreux désagréments. Le 6 août 1961, GERMAN TITOV sera le premier cosmonaute à souffrir du mal de l'espace.

On s'aperçoit donc que de tout temps et quel que soit le mode de transport, l'Homme a toujours été susceptible de souffrir de cinétose.

En revanche, il faut attendre le 19^{ème} siècle pour voir apparaître les premières théories sur l'origine de la cinétose et ses remèdes. Le labyrinthe, composé de canaux semi-circulaires et d'otolithes, apparaît comme une des structures les plus importantes intervenant dans la genèse du mal des transports.

c. Incidence et conditions d'expression

En France, on estime qu'un tiers de la population a ressenti ou développera au moins une fois dans sa vie les symptômes de la cinétose. L'incidence de ce mal varie énormément avec le type de transport utilisé. On estime qu'en France plus de trois millions de personnes sont malades en voiture et essentiellement des enfants âgés de deux à douze ans. Mais c'est en mer que l'incidence est la plus forte. Elle varie cependant suivant la taille du bateau, l'état de la mer et la durée de la traversée. On estime que la prévalence est de 25 à 30 %, selon l'étude de LAWATHER et GRIFFIN (1988). La plus forte incidence est trouvée dans le cas d'un voyage sur un petit bateau, avec une mer démontée.

Comme pour les bateaux, plus les avions sont de taille importante et moins les passagers ont de risques de développer une cinétose. On note d'ailleurs que sur un vol commercial, 0,5 à 8% des voyageurs sont malades. En revanche, d'après BOUILLON *et al.*, on observe des valeurs de 6 à 20% chez les élèves pilotes. Ceux-ci apprennent sur des simulateurs et sur des petits avions, soumis plus facilement aux turbulences et à l'apparition d'un mouvement périodique. D'ailleurs, 2 à 3% de ces élèves ne s'adaptent jamais au cours de leur entraînement. Ces malaises semblent se faire ressentir encore plus lors de vols à basse altitude, où l'on note de

fortes turbulences ou lors de voltige aérienne, lorsque l'organisme est soumis à une succession d'accélération appliquées aux trois axes du corps.

Le malaise engendré pouvant persister après l'arrêt du mouvement, il peut donc perturber le bon déroulement d'une opération militaire si les troupes débarquées sont malades. Ainsi le transport de troupes peut poser problème, que ce soit sur terre, air ou mer. On note tout d'abord des points communs entre tous ces modes de transports : les hommes sont déplacés en milieux confinés sans ouverture sur l'extérieur, et donc sans repère visuel extérieur, et peut-être en fort état de stress. En 1946, TYLER a montré que 60 % des troupes acheminées par voie maritime au cours de la guerre ont été malades lorsque la mer était mauvaise. Ainsi, lors du débarquement de Normandie le 6 juin 1944, 1/3 des troupes débarquées sont restées plus d'une demi-heure prostrées sous le feu de l'ennemi, le temps de récupérer du malaise induit sur les chalands de débarquement. Les troupes aéroportées souffrent aussi de cinétose, dont l'intensité dépend des conditions climatiques du vol (chaleur, variations de la pression barométrique, turbulences...), ainsi que de l'altitude (basse ou haute).

On note donc que le confort du passager civil peut être perturbé par l'apparition d'un malaise dû à la cinétose. Mais l'intérêt médico-militaire semble encore plus prendre d'importance, quand des soldats peuvent être dans l'incapacité de mener à bien une mission.

On observe ce même danger dans le domaine spatial, où 50 à 60% des astronautes ont le mal de l'espace à des degrés divers. Ce malaise peut durer pendant les 72 premières heures du voyage, ce qui remet en cause le résultat d'une mission si elle est prévue de courte durée, c'est à dire 4 à 5 jours (LEGER, 1989).

I.1.2. Reproduction en laboratoire

La recherche sur les mécanismes d'apparition des cinétoses a nécessité de reproduire en laboratoire les conditions environnementales adéquates pour déclencher les symptômes. Même si les situations sont différentes sur le terrain (voiture, avion, bateau...), les stimulations peuvent se résumer à une série d'accélération linéaires et/ou angulaires. Cette reproduction standardisée permet donc d'améliorer la connaissance scientifique sur la physiopathologie de la cinétose. Elle permet aussi de détecter les sujets sensibles (population d'élèves pilotes) et de les entraîner. Mais elles servent aussi à évaluer l'efficacité de nouvelles molécules contre la cinétose, en les comparant à des molécules de référence telle que la scopolamine (présentée ultérieurement).

Tableau I : Echelle de GRAYBIEL

permettant de quantifier l'intensité des différents symptômes lors de cinétose

Signes	Pathognomonique 16 points	Majeur 8 points	Mineur 4 points	Minime 2 points	Secondaire 1 point
Syndrome digestif	Vomissement	Nausée III, II	Nausée I	Inconfort gastrique	
Peau		Pâleur III	Pâleur II	Pâleur I	Rougeur
Sueurs froides		III	II	I	
Hypersalivation		III	II	I	
Somnolence		III	II	I	
Douleur					Céphalées
SNC					Vertiges/ Céphalées

D'après GRAYBIEL *et al.* (1968)

III= sévère ou marqué

II= modéré

I= léger

Tableau II : Niveaux de sévérité du mal des transports

à partir de l'échelle de GRAYBIEL

syndrome	franc	sévère	marqué	modéré	léger
score	> 16 points	8-15 points	5-7 points	3-4 points	1-2 points

D'après GRAYBIEL *et al.* (1968)

a. Les accélérations linéaires

Les accélérations linéaires sont des variations de vitesses sur un axe fixe. Ces accélérations sont produites avec un pot vibrant qui induit des oscillations verticales de part et d'autre d'un point par l'intermédiaire d'un piston hydraulique. Des oscillations d'amplitude de 2,1 m avec une fréquence de 0.36 Hz (22 cycles par minute) entraînent une cinétose en moins de 20 min sur 80% des sujets testés.

b. Les accélérations angulaires

Les accélérations angulaires sont des variations de vitesses avec un changement de direction. Différentes méthodes ont été décrites pour produire ces stimulations.

- La rotation continue du corps : le sujet testé est assis sur une chaise tournant autour d'un axe vertical et n'exerce aucun mouvement.
- Le siège de Barany : le sujet est assis sur une chaise qui tourne à vitesse constante autour de l'axe vertical. Mais il doit périodiquement réaliser des mouvements latéraux de la tête ou des mouvements de bascule du tronc hors du plan de rotation. Cette stimulation produit ce que l'on appelle les accélérations de CORIOLIS.
Le test peut aussi s'effectuer avec une rotation de la chaise qui se fait de façon intermittente selon un cycle prédéterminé.
- La balançoire : le sujet est assis sur un siège se déplaçant dans les trois plans de l'espace. Cette méthode fut très utilisée par les Russes pour sélectionner et entraîner leurs cosmonautes.

c. Variables étudiées

Il s'agit de variables subjectives, comme la sensation de nausée ou les illusions sensorielles, et objectives, telles que la fréquence cardiaque, la tension artérielle, l'hypersalivation, la pâleur de la peau, le vomissement et des concentrations hormonales (arginine-vasopressine...). Certaines variations de ces variables, comme l'augmentation d'AVP ou de la tension artérielle, ne sont pas spécifiques de la cinépathie car elles existent dans tout état de stress subi par l'individu.

GRAYBIEL *et al.* (1968) ont établi une échelle associant une note à chaque symptôme, objectif ou subjectif, observé chez l'Homme au cours des cinétoses (tableau I). La somme de ces notes permet de quantifier la sévérité du malaise ressenti par l'individu (tableau II).

I.1.3. Symptomatologie

Il existe un temps de latence entre le début de la stimulation et l'apparition des premiers signes. Le syndrome se met en place progressivement, peut ne pas se développer complètement ou de façon très atténuée. Mais il entraîne toujours une perte des capacités fonctionnelles.

a. Phase de début

Le premier signe ressenti est un simple malaise, pouvant se manifester par le « Sopite Syndrom » des anglo-américains. C'est un état de semi-torpeur, de somnolence associé à une sensation d'insécurité, ce qui se traduit par une position du corps recroquevillé sur lui-même (ORDY et BRIZZEE, 1980). Très rapidement, l'individu va ressentir des troubles subjectifs, mais aussi manifester son mal par des symptômes observables et quantifiables.

Les symptômes subjectifs les plus fréquemment cités sont :

- céphalées
- inconfort épigastrique, nausée
- diminution de la vigilance
- diminution des activités musculaires
- somnolence.

Les symptômes objectifs observés au début du syndrome sont :

- pâleur
- sueurs froides
- diminution de la température cutanée
- bâillements
- ptyalisme
- maladresse
- troubles de l'équilibre
- bradycardie
- hypotension
- tachypnée

b. Phase d'installation

Après la phase de début, la phase d'état s'installe rapidement. Elle se caractérise par quatre types de symptômes : digestifs, psychiques, sensoriels et végétatifs.

- *Symptômes digestifs*

Les signes digestifs sont des nausées pouvant donner lieu à des vomissements, violents et incoercibles, qui peuvent entraîner une déshydratation et des troubles électrolytiques. Ces nausées et vomissements sont sous dépendance neurohumoral. En effet, le développement lent du syndrome et sa persistance après l'arrêt de la stimulation cinétogène suggère l'implication de neurotransmetteurs ou autres substances s'accumulant à l'intérieur du liquide céphalo-rachidien (LCR) et stimulant le centre du vomissement par l'intermédiaire de la zone chémoréceptrice, située dans le bulbe rachidien à la surface du IV^{ème} ventricule. Cependant, cette zone chémoréceptrice, appelée aussi *Area postrema*, n'est pas le relais obligatoire de l'information nauséuse. En effet, des études menées chez l'animal par BIANCHI (1996) ont montré que la destruction de l'*Area postrema* n'empêchait pas l'apparition des vomissements. Aussi des neurones répartis dans tout le bulbe rachidien et plus particulièrement dans la zone chémoréceptrice et le noyau du faisceau solitaire, s'étendant à la formation réticulée bulbaire ventro-latérale, région participant aux intégrations somato-végétatives, seraient également impliqués. Les nausées et vomissements sont donc sous un contrôle à la fois nerveux et humoral.

- *Symptômes psychiques*

Les signes psychiques sont une inertie suivie d'une prostration voire d'une indifférence totale pour le milieu environnant. C'est un état d'obnubilation intense, avec perte de toute volonté, de toute réaction de défense. De plus, une anxiété peut accélérer l'apparition des symptômes et les exacerber.

- *Symptômes sensoriels*

Les signes sensoriels sont des vertiges, des troubles oculomoteurs, et des troubles de la coordination motrice, pouvant rendre impossible une mission sur un théâtre d'opération.

- *Symptômes végétatifs*

Des signes cliniques associés sont notés lors de l'examen de sujets soumis au mal des transports, comme :

- une instabilité du rythme cardiaque : brady ou tachycardie

- une hypo ou hypertension
- une augmentation du tonus artériolaire au niveau de la rétine
- une instabilité du rythme ventilatoire.

- *Modifications biologiques*

En parallèle à ces quatre types de signes, les constantes biologiques sont quelque peu modifiées. Ainsi, il a été décrit :

- une hémococoncentration liée à une déshydratation
- des signes de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une baisse de la concentration des éosinophiles, une augmentation de la concentration en hormone de croissance et en hormone adrénocorticotrophine (ACTH) selon EVERSMANN *et al.* (1978). On note aussi une sécrétion élevée d'hormone antidiurétique (ADH), expliquant l'oligurie au cours de la cinétose observée par TAYLOR *et al.* (1957).
- une augmentation de la concentration des corps cétoniques
- une alcalose respiratoire

Ainsi si la symptomatologie paraclinique évoque un stress général avec déshydratation, la symptomatologie clinique met en évidence une instabilité du système nerveux végétatif, avec soit prédominance du système orthosympathique, soit du système parasymphatique.

Enfin, l'évolution de la phase d'état est souvent favorable, allant vers une normalisation de l'état du sujet par arrêt des stimulations déclenchantes ou vers une accoutumance. Toutefois, un véritable état de collapsus avec adynamie peut s'installer, imposant d'urgence une réanimation.

I.1.4. Facteurs de variation

La sensibilité à la cinétose dans l'espèce humaine dépend de facteurs de variation inter et intra-individuels et explique les manifestations plus ou moins importantes observées (KERGUELEN M. 1996).

- *L'âge :*

Les personnes âgées et les enfants de plus de 2 ans sont plus sensibles que les adultes ainsi que les nourrissons.

- *Le sexe :*

Les femmes, et surtout les femmes enceintes, sont plus sensibles que les hommes.

- *La race :*

Il semble qu'il existe des différences entre les groupes raciaux. Les Asiatiques sont plus sensibles que les Européens.

- *L'état général :*

L'apparition de la cinétose est favorisée par la fatigue, l'absorption d'alcool, la chaleur, la vacuité ou la plénitude gastrique et les odeurs.

- *Le rythme circadien :*

Le risque d'apparition des symptômes est plus élevé le matin que l'après-midi.

- *L'habitude :*

Certains intègrent plus rapidement et gardent mieux en mémoire les stimulations cinétogènes, leur permettant de ne pas présenter de symptôme à la prochaine stimulation. Cependant, d'autres individus restent totalement réfractaires.

- *La position du corps :*

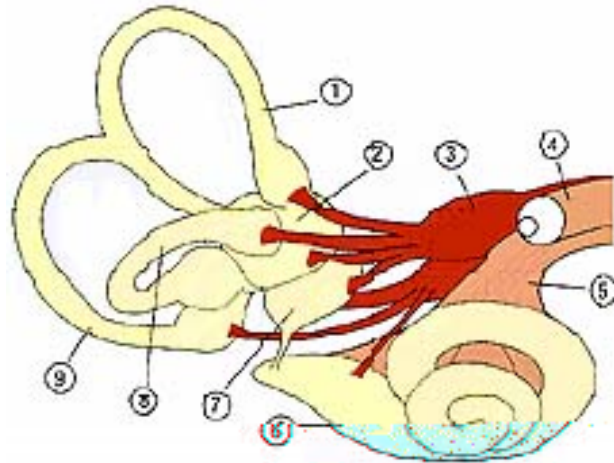
La position couchée semble réduire la fréquence d'apparition des cinétoses.

I.1.5. Mécanismes physiopathologiques

L'origine de la cinétose serait, d'après la théorie la plus généralement acceptée aujourd'hui, un conflit sensoriel. En effet, selon REASEN et BRAND (1975), une différence entre les informations arrivant des différents organes d'équilibration et celles qui ont déjà été intégrées antérieurement au niveau du système nerveux central (SNC) entraînerait le syndrome du mal des transports. Cette théorie est fondée sur l'existence dans le SNC d'un modèle interne des activités afférentes et efférentes associées aux mouvements du corps et au contrôle postural.

C'est la comparaison entre les différentes informations provenant d'un nouvel environnement avec ce modèle interne qui déclencherait une série de réponses nerveuses et hormonales, à l'origine du malaise, et engendrerait un ajustement de ce modèle pour permettre l'adaptation du sujet à sa nouvelle situation.

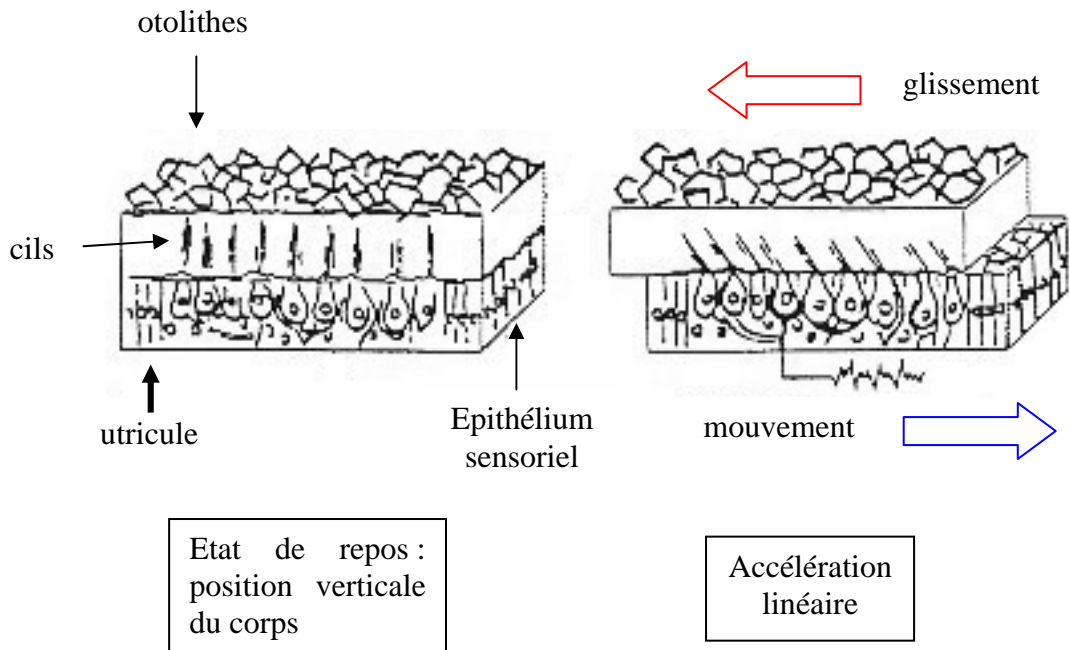
Figure 1a : Schéma général de l'appareil vestibulaire



- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 1 : Canal vertical antérieur | 6 : Cochlée |
| 2 : Utricule | 7 : Saccule |
| 3 : Nerf vestibulaire | 8 : Canal horizontal |
| 4 : Nerf facial | 9 : Canal vertical postérieur |
| 5 : Nerf auditif | |

D'après BOUILLON *et al.* (1990)

Figure 1b : Structure schématique du récepteur otolithique



D'après BOUILLON *et al.* (1990)

a. Structures nerveuses impliquées

- *Les capteurs*

Deux systèmes sensoriels essentiels sont impliqués dans la fonction d'orientation spatiale : le système vestibulaire et le système visuel. Le rôle du vestibule a été mis en évidence dès les années 1800. Plus tard, MINOR (1896) montrera l'importance de l'oreille interne en observant, au cours d'un difficile voyage en mer, que cinq passagers sourds-muets n'étaient pas sujets au mal des transports, contrairement à la plupart des autres passagers.

Le vestibule:

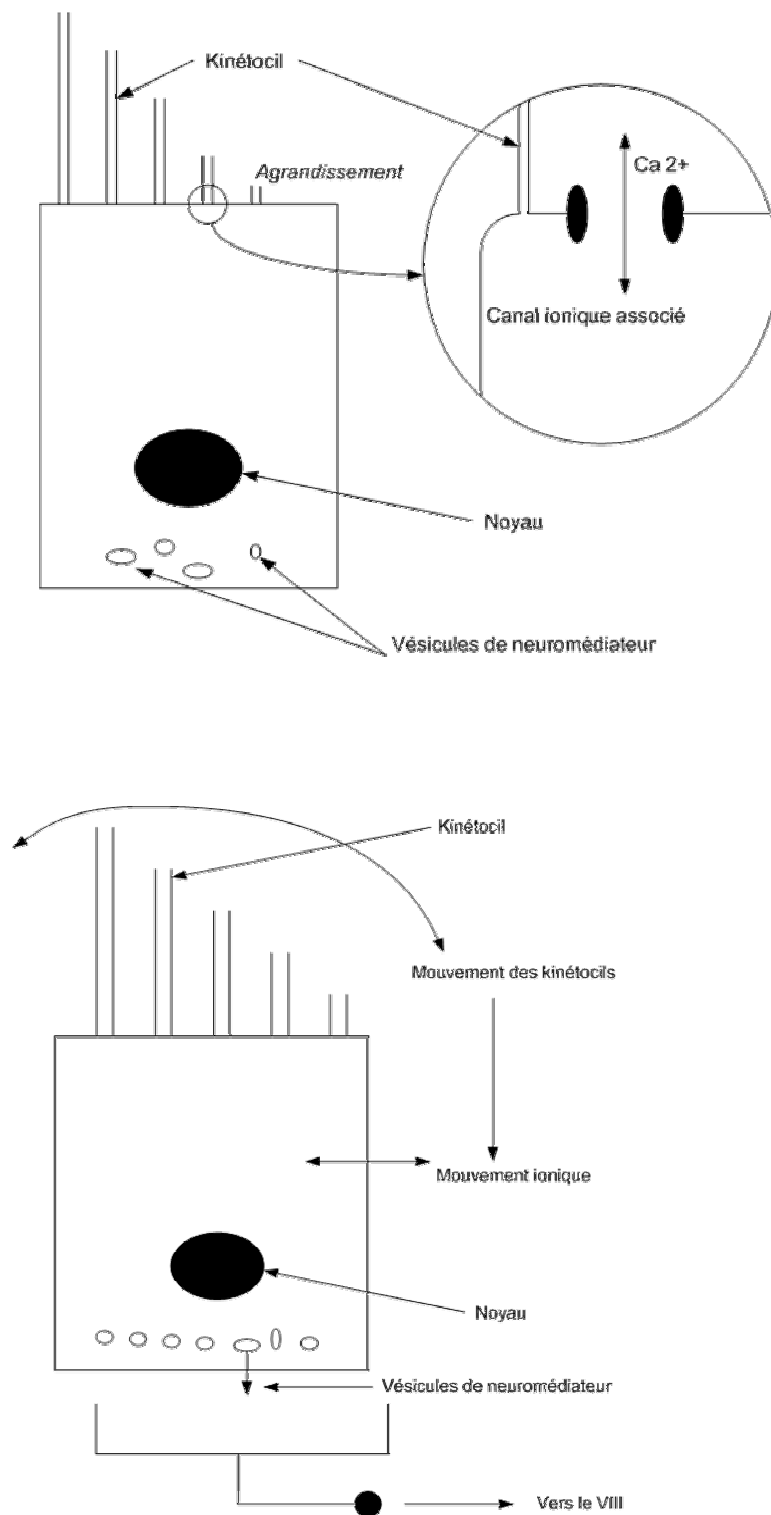
Le système vestibulaire est un organe pair, situé dans l'épaisseur du rocher, associé à l'oreille interne, dont des schémas sont donnés dans les figures 1a,b,c. Il est constitué de canaux semi-circulaires et du système maculaire. Ces canaux semi-circulaires sont au nombre de trois et sont placés dans les trois plans de l'espace, et de façon perpendiculaires deux à deux. Ils sont remplis de liquide endolymphatique. A la base de chacun de ces canaux, se trouve une dilatation ampullaire. Celle-ci renferme des cellules sensorielles et ciliées, dont les cils sont englobés dans un cône de "gelée".

Les accélérations angulaires mettent en mouvement le liquide endolymphatique, qui lui-même va engendrer une déformation des cils. Ce mouvement des cils, par l'intermédiaire de transferts ioniques, donne naissance à un influx nerveux, proportionnel à l'amplitude du déplacement. Cet influx chemine dans les neurones du nerf vestibulo-cochléaire (VIII), et la première synapse se situe dans les noyaux vestibulaires du bulbe rachidien.

Par sa structure anatomique et la disposition de ses canaux, le système vestibulaire est donc sensible aux variations d'accélération angulaires, et tous les plans de l'espace sont explorés.

Expérimentalement, MONEY et FRIEDBERG en 1964 ont obstrué chez le chien les six canaux semi-circulaires. Il en a résulté une résistance au mal des transports chez l'animal. Le système vestibulaire apparaît donc comme une structure primordiale dans la genèse de la cinétose, mais d'autres structures jouent un rôle non négligeable.

Figure 1c : Schéma fonctionnel de la cellule sensorielle



D'après GIRY (1995)

En effet, le système maculaire, composé de l'utricule et du saccule perpendiculaire l'un par rapport à l'autre, est sensible aux variations d'accélération linéaires. Dans ces deux sous-structures du système maculaire, on retrouve un épithélium cilié dont les cils sont aussi contenus dans une substance gélatineuse et dans laquelle se trouvent des cristaux de carbonate de calcium appelés otolithes. Cette plaque se déplace par inertie lors d'accélération linéaires, verticales dans l'utricule et horizontales pour le saccule, quand l'individu est en position debout. Ces mouvements des otolithes par rapport aux cils engendrent une variation du potentiel de membrane. Cette variation donne naissance à un influx nerveux dans les cellules nerveuses associées à ces cellules sensorielles. Cet influx chemine aussi par le nerf VIII vers les noyaux vestibulaires bulbaires.

Le système vestibulaire, et en particulier le système maculaire, est normalement toujours stimulé par la pesanteur. Si celle-ci vient à disparaître, l'apparition du mal des transports paraît largement facilitée, ce qui montre l'importance de l'ensemble des informations « normales » vestibulaires.

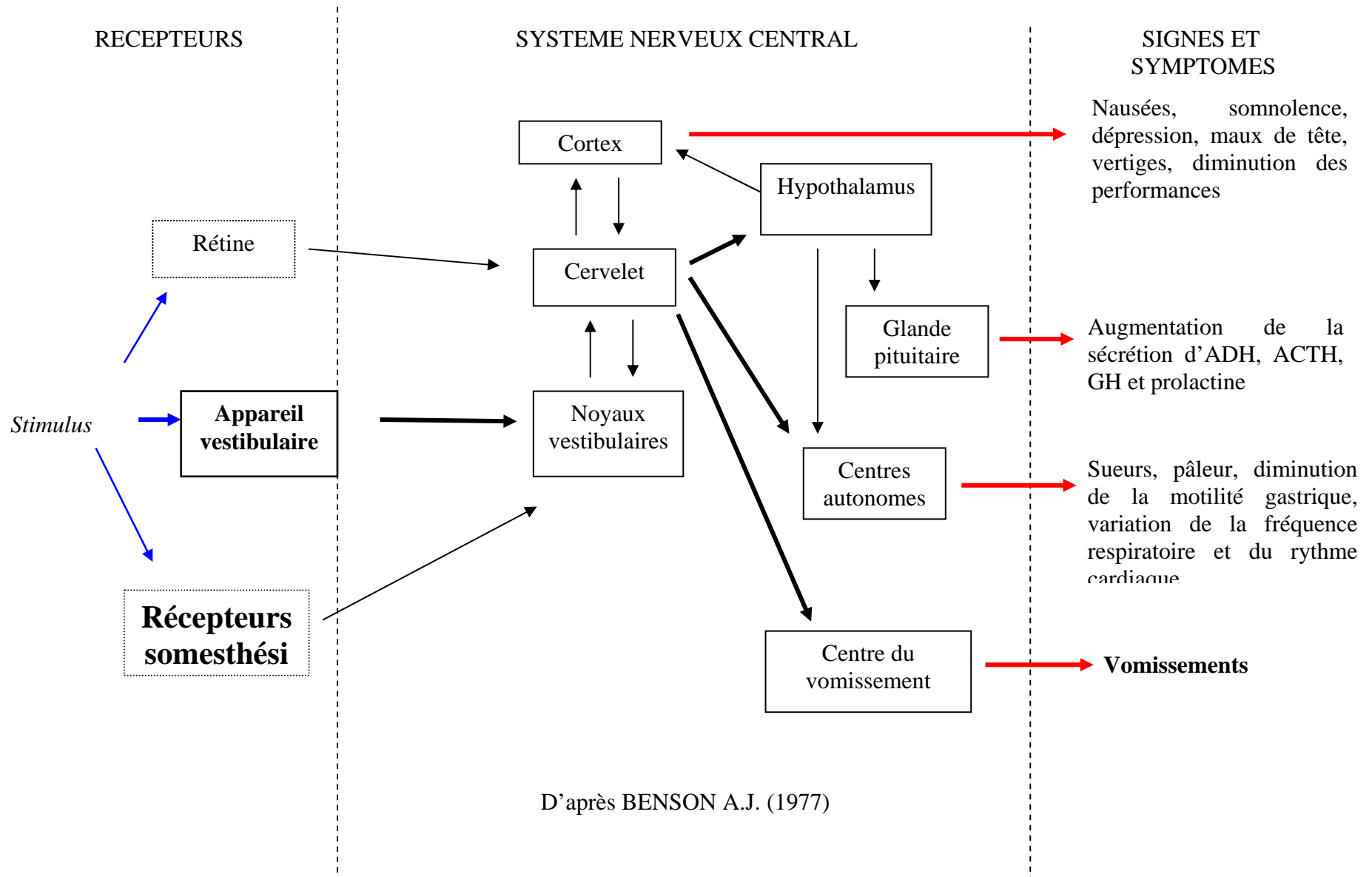
Le système visuel:

L'importance du système visuel n'est pas négligeable et les informations qu'il apporte peuvent soit aggraver la cinétose, soit l'améliorer. Il est reconnu que certaines personnes présentent une cinétose en observant uniquement des images en mouvement, sans déplacement de la tête. En revanche, fixer un point immobile à l'horizon augmente la résistance des individus, servant en quelque sorte de point de repère. Il semble donc que la vision puisse apporter ou supprimer un élément de cohérence, ou d'incohérence. La vision renseigne les centres intégrateurs sur le référentiel d'horizontalité et de verticalité, ainsi que sur la notion de mouvement.

Les autres capteurs:

D'autres capteurs interviennent dans l'apparition de la cinétose, mais à un niveau secondaire. Le premier est le système somesthésique rassemblant des propriocepteurs périphériques tels que muscles, tendons, articulations ainsi que des couches profondes de la peau, mis en jeu par les vibrations, pressions sur le corps par rapport à son support. Ils sont stimulés par toutes les adaptations posturales que l'individu prend lorsque celui-ci est soumis à un environnement mouvant, et interviennent donc dans la fonction d'orientation spatiale du sujet. Cela augmente

Figure 2 : Structures nerveuses impliquées dans la cinétose et symptômes associés



D'après BENSON A.J. (1977)

donc la cohérence entre les informations intégrées dans le système nerveux cortical ou au contraire l'incohérence (GIRY, 1995).

D'autre part, certaines odeurs comme celles émises par d'autres personnes vomissant rendent les individus plus sensibles. Il en est de même avec une température ambiante élevée.

- *Les voies nerveuses*

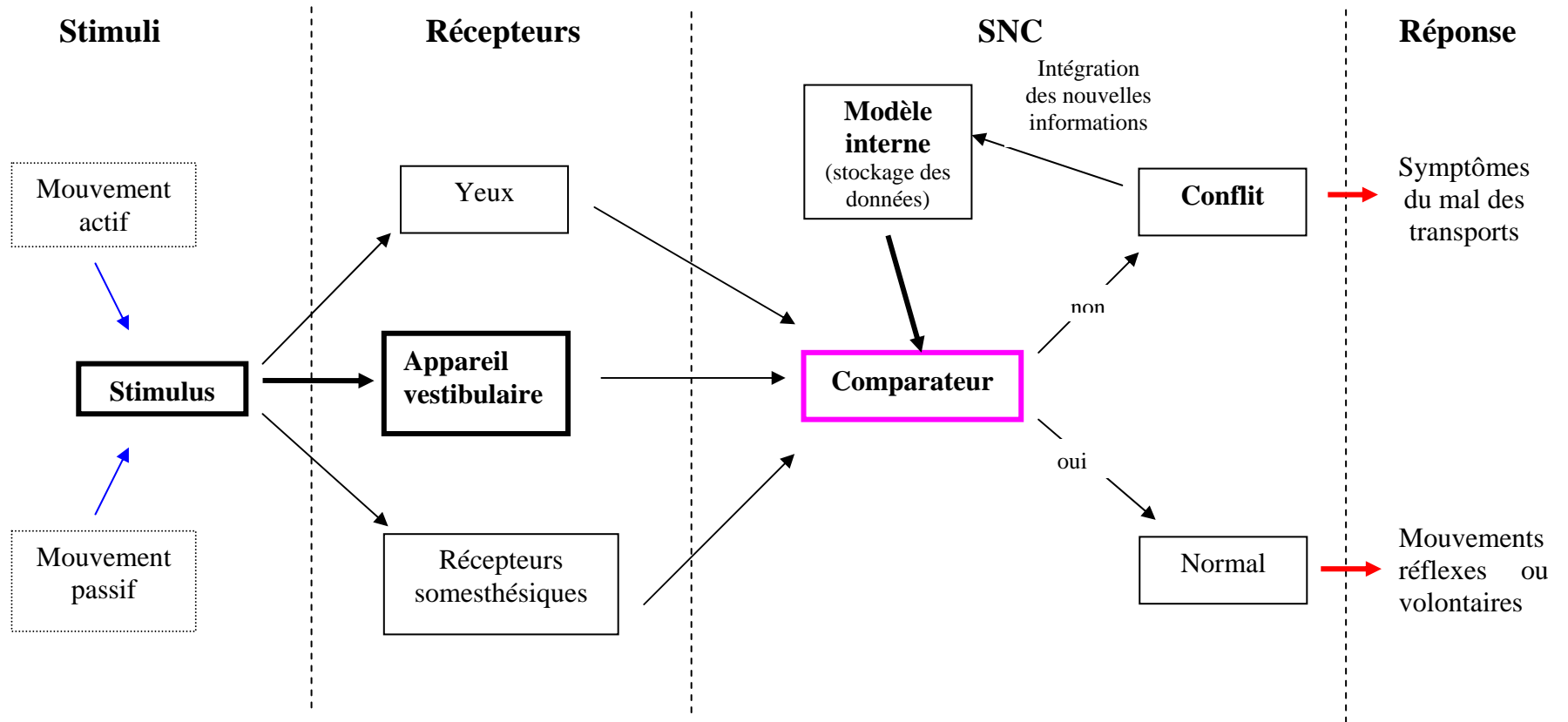
La figure 2 reprend les structures impliquées, les différentes voies nerveuses et les symptômes qui découlent de la perturbation du système.

Toutes les informations issues des capteurs ampullaires des canaux semi-circulaires et du système maculaire sont transmises au bulbe via le nerf vestibulaire, qui fait partie de la 8ème paire de nerfs crâniens. Les axones du nerf vestibulaire se divisent alors en branches ascendantes et descendantes, pour se terminer au niveau des quatre noyaux vestibulaires et dans le lobe flocculo-nodulaire du cervelet. A partir de ces noyaux, on observe 6 voies que nous décrivons ci-après, avec les phénomènes associés lors de leur activation :

- la voie vestibulo-vagale : associe le labyrinthe aux fonctions autonomes (à l'origine par exemple de salivation, pâleur, sudation, vomissements...)
- la voie vestibulo-réticulaire : responsable des variations de l'état d'éveil par l'action sur la formation réticulaire
- la voie vestibulo-mésencéphalique : influe sur le contrôle des muscles oculomoteurs par l'intermédiaire des noyaux oculomoteurs
- la voie vestibulo-glosso-pharyngienne : transmet le réflexe de nausée
- la voie vestibulo-spinale : intervient dans le contrôle des muscles en particulier posturaux
- la voie vestibulo-corticale : utilisée pour l'appréciation consciente des mouvements et de la position

Dans les noyaux vestibulaires et la substance réticulée, il existe deux types de neurones, les uns de type cholinergique (Ach), et les autres de type adrénérgique (Nad). Ils sont stimulés en même temps par l'appareil vestibulaire. L'influx transmis par les neurones Ach serait à l'origine des symptômes du mal des transports ; contrairement à celui véhiculé par les neurones Nad qui aurait une action inhibitrice.

Figure 3 : Théorie du conflit sensoriel



D'après BENSON A.J. (1984)

Donc, dans les conditions physiologiques normales, il existerait un équilibre entre les influx nerveux transmis par les deux groupes de neurones. Lors de mouvements inhabituels, les informations transmises aux noyaux vestibulaires et à la substance réticulée entraîneraient une rupture de cet équilibre, à l'origine de la naupathie.

- *Les centres d'intégration*

La comparaison des informations provenant des différents capteurs ou des informations avec le modèle interne s'effectuerait dans le cervelet, qui reçoit les signaux afférents en provenance de la rétine, de l'appareil vestibulaire et des récepteurs somatosensoriels et kinesthésiques. De plus, le cervelet est un centre d'intégration majeur dans le contrôle de l'activité motrice et du mouvement.

b. Théorie du conflit sensoriel

La figure 3 résume la théorie du conflit sensoriel.

Il est constaté l'existence de deux types essentiels de conflit :

- vestibulo-visuel
- intravestibulaire

Dans les deux cas, soit les informations sont contradictoires, soit la stimulation d'un organe sensoriel est absente.

Dans le conflit vestibulo-visuel, c'est par exemple le sujet qui lit une carte ou un texte à bord d'une voiture ou d'un avion lors de turbulences. Le champ visuel reste immobile alors que l'appareil vestibulaire apporte des informations de mouvement. A l'inverse, un opérateur placé dans un simulateur fixe, devant un écran présentant un panorama mouvant peut développer une cinétose. C'est aussi le cas dans les salles de cinéma panoramique.

Les conflits intravestibulaires se rencontrent par exemple lors de mouvements de la tête dans un environnement gravitationnel différent de l'environnement habituel, comme lors des évolutions des avions de voltige produisant des accélérations de CORIOLIS. La stimulation des canaux semi-circulaires produit alors un signal de rotation erroné autour d'un axe ne correspondant ni à l'axe de rotation imposé, ni à l'axe de rotation du mouvement de tête, alors que le signal envoyé par les otolithes continue à renseigner correctement sur la position de la tête par rapport au vecteur gravité.

Enfin, on retrouve le conflit sensoriel entre les informations reçues au niveau des noyaux vestibulaires, cervelet et formation réticulée et le modèle interne dans le cas par exemple du mal de débarquement du marin. En effet, dans cette situation, le marin perçoit des stimulations visuelles et vestibulaires différentes de celles habituellement présentées au cours de son séjour en mer. Il est donc malade jusqu'à ce que son modèle interne intègre les nouvelles informations.

Cependant, si la théorie du conflit sensoriel semble la plus probable pour expliquer l'apparition de la cinétose, d'autres mécanismes ont été décrits pour rendre compte de la physiopathologie du mal des transports. En particulier, des vibrations imposées à des fréquences inférieures à 0,5 Hz, et notamment entre 0,1 et 0,3 Hz, provoquent la naupathie chez des individus sensibles. LAWATHER et GRIFFIN (1987) ont mis en évidence le rôle cinétogène des mouvements oscillatoires de basse fréquence le long de l'axe vertical. Le syndrome prendrait son origine dans la sécrétion de sérotonine par les viscères abdominaux sous l'action de ces vibrations.

De même, ciTm3j0t, 12 ITmo cm

De plus, pour minimiser les stimulations vestibulaires, il faut soit placer l'individu dans le véhicule à l'endroit où les stimuli sont les plus faibles, soit l'immobiliser par rapport au véhicule. Il faut donc en premier lieu placer le sujet au voisinage du centre de gravité du mode de transport ou le coucher. On peut aussi fixer la tête et le corps, pour éviter les accélérations de Coriolis. On a observé par exemple, que les premiers co

**Tableau III : Molécules contre le mal des transports
utilisées chez l'Homme**

(nom des spécialités, formes galéniques, posologie, durée d'action, effets indésirables)

Dénomination Commune internationale	Nom déposé de spécialité	Formes	Doses (/adulte et par prise)	Durée d'action (en heure)	Effets indésirables
Antihistaminiques (anti H1)					
Cyclizine	Marzine	Cp/Suppo	50 mg	4-6	somnolence
Cinnarizine	Midronal	Cp	20 mg	6	Somnolence
Diphenhydriate	Nautamine	Cp	90-180 mg	6	Somnolence
Dimenhydrate	Nausicalm	Gél./Sirop	50-100 mg	6-8	Somnolence
prométhazine	Phenergan	Cp/Sirop	25 mg	6	Somnolence
Sympathomimétiques					
Ephedrine	Ephedrine Houdé	Cp	20-50 mg	6-8	Céphalées Agitation
Parasympatholytiques					
Scopolamine	Scopoderm	patch	0,5 mg	72	Sécheresse des muqueuses
Homatropine Scopolamine Pyridoxine	Vagantyl	Cp Suppo	0,4 mg 0,2 mg 50 mg	6	Somnolence
Associations					
Atropine Quinine Caféine Ephedrine Dimenhydrinate	Mercalm	Cp	0,2 mg 1,5 mg 10 mg 5 mg 50 mg	6	Somnolence
Scopolamine Amphétamine	—		0,35-0,6 mg 5-7,8 mg	?	
Scopolamine Ephedrine	—		0,6 mg 50 mg	?	
Prométhazine Ephedrine	Transmer	Cp	25 mg 25 mg	4-6	Somnolence

Cp: comprimé / Gél.: gélule

D'après BOUILLON *et al.* (1990)

b. Moyens pharmacologiques

Les moyens pharmacologiques sont soit à visée symptomatique, comme le métopropramide (*Primperan ND*) en tant qu'anti-vomitif, soit à visée étiologique. Ces dernières molécules appartiennent à trois familles : les anticholinergiques, les antihistaminiques et les sympathomimétiques. Ces molécules possèdent toutes une action au niveau du système nerveux central (effet anti naupathique) mais ont aussi des effets indésirables non recherchés. On trouvera dans le tableau III quelques molécules utilisées (KERGUELEN M., 1996), ainsi que leur structure dans les figures 4a et 4b.

- *Les anticholinergiques*

L'effet recherché est la stabilisation de l'activité du système parasympathique qui est à l'origine de la symptomatologie de la cinétose.

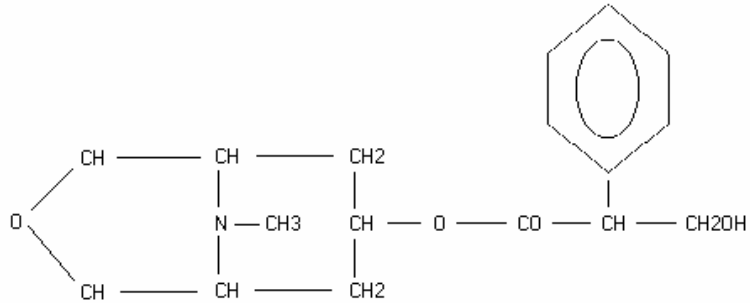
L'atropine et la scopolamine sont les deux représentantes de la famille. Seule la scopolamine sera développée car son efficacité est nettement supérieure, du fait de son passage plus facile de la barrière hémato-méningée.

Trois modes d'administration sont possibles: la voie orale, l'injection intramusculaire et la voie transdermique. La durée d'action par voie orale étant d'environ 4 heures, la prise peut être répétée pour une protection prolongée. Il en est de même pour la voie I.M. Par contre, le patch permet le passage contrôlé de 0,5mg de scopolamine sur une période de 72 h. Il est possible de le renouveler si nécessaire, en sachant que dans certains cas les effets persistent plus de 12 heures après le retrait du dispositif. Le système transdermique apparaît donc comme le moyen le plus facile d'utilisation, mais il doit être appliqué 6 à 12 heures avant le début des stimulations, contrairement à la forme orale qui est efficace entre ½ heure et 1 heure après la prise.

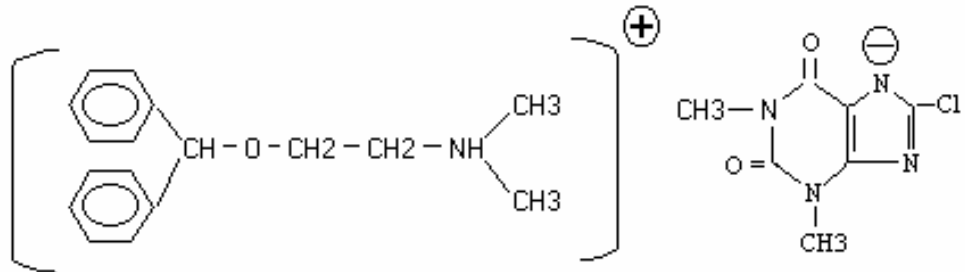
Les effets indésirables sont essentiellement oculaires, conduisant à une mydriase, avec une sensation d'éblouissement et des troubles de l'accommodation, s'accompagnant d'une sécheresse oculaire. Ce phénomène de sécheresse des muqueuses se retrouve aussi au niveau de la bouche et est associé à une constipation et une rétention urinaire. De plus, si la scopolamine est prise par voie orale, on observe un effet de somnolence, qui n'est pas rencontré normalement avec la voie transdermique. La scopolamine est donc contre-indiquée chez les patients souffrant de glaucome ou de troubles urétrorostatiques, et PARISELLE *et al.* (1995) recommande de proscrire le patch pour le personnel navigant pour éviter un effet potentiellement néfaste sur la vigilance.

Figure 4a : Structure moléculaire des molécules les plus utilisées
chez l'Homme contre le mal des transports

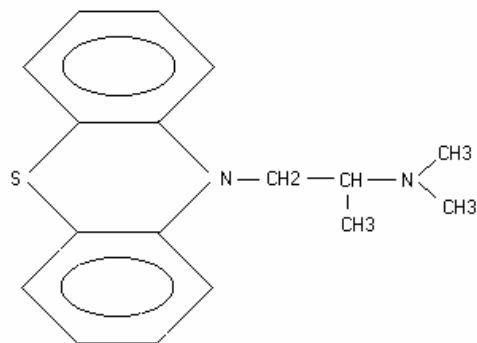
Scopolamine: parasympholytique
(alcaloïde issu de solanées comme le *Datura*)



Diménhydrinate : antihistaminique H1
(dérivé synthétique de)



Prométhazine: antihistaminique phénothiazinique
(dérivé de synthèse de la Phénothiazine)



- *Les antihistaminiques*

Certains antihistaminiques H₁ possèdent une activité antinaupathique. De plus, ces molécules ont également une action anticholinergique qui augmente donc leur capacité à contrôler l'apparition de la cinétose. En revanche, cette propriété induit les effets indésirables vus précédemment avec la scopolamine, mais d'intensité moins élevée. De plus, contrairement à la scopolamine, les antihistaminiques sont en vente libre, et utilisables chez les enfants âgés de plus de 2 ans.

*** Dimenhydrinate et dihenhydramine di-acétylline :**

Ces deux molécules appartiennent à la classe des éthanolamines qui ont des propriétés sédatives avec des effets antiémétiques et antivertigineux. Leur activité est suffisamment efficace pour les passagers de la plupart des moyens de transports civils, mais leur utilisation est interdite chez le personnel navigant de l'armée de l'air. En effet le dimenhydrinate, comme les autres antihistaminiques, engendre une somnolence sans pour autant que l'on puisse observer une diminution significative des performances. D'ailleurs, cette molécule peut être associée à la caféine pour compenser en partie l'effet sédatif (*Mercolin ND*).

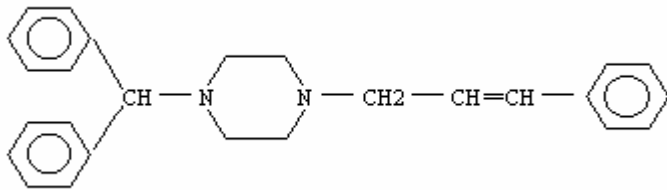
La prise de ces médicaments doit se faire ½ heure minimum avant le départ et ils ont une durée d'action d'environ 4 à 6 heures. Les prises peuvent être renouvelées si l'état le nécessite.

*** Prométhazine :**

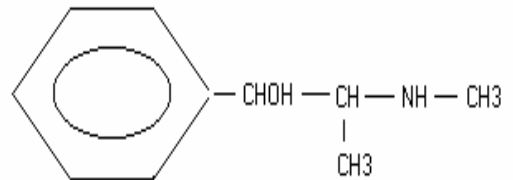
Appartenant à la classe des phénothiazines, c'est la seule molécule de cette famille qui possède une activité antinaupathique démontrée, comparable à celle de 0,6 mg de scopolamine. Cette molécule a également des propriétés sédatives du fait de son action anticholinergique centrale. Les voies d'administration sont la voie orale et la voie intramusculaire.

Figure 4b : Structure moléculaire des molécules les plus utilisées
chez l'Homme contre le mal des transports

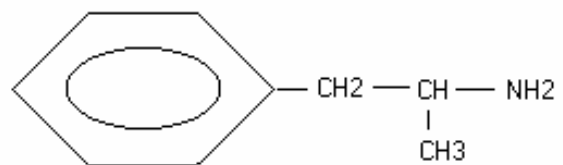
Cinnarizine: antihistaminique
(dérivé de synthèse de la Pipérazine)



Ephedrine: sympathomimétique
(alcaloïde issu d'arbustes du genre Ephedra, ou par synthèse)



Amphétamine: sympathicomimétique
(dérivé de synthèse de la Phényl-éthylamine)



*** Cinnarizine :**

la cinnarizine est un antihistaminique H1 dérivée de la pipérazine. Elle possède une activité de stabilisateur de membrane pour le calcium. Elle est ainsi indiquée en France, associée à l'heptaminol, dans le traitement d'appoint du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (*Sureptil ND*). En outre, en Suisse ou au Royaume-Uni, cette molécule est indiquée aussi dans le mal des transports. PINGREE *et al.* (1989) ont d'ailleurs montré que son efficacité à la dose de 30 mg égalerait celle de la scopolamine dosée à 0.6 mg, mais avec des effets indésirables réduits. Le délai d'action de la cinnarizine chez l'Homme est de 2 heures et sa durée d'action de 6 à 8 heures.

De même dans la même famille la flunarizine (*Sibélium ND*), dérivé fluoré, possède aussi une action antinaupathique au moins équivalente à la cinnarizine (LEE *et al.*, 1986; KERGUELEN *et al.*, 1992). Cette activité repose sur ces propriétés antihistaminique H1 et vestibulodépressive (Vidal, 1989). La présence de deux groupements fluor en para sur les deux cycles benzéniques renforce la liposolubilité et augmente ainsi sa fixation aux protéines du sang. Cela implique une demi-vie d'élimination longue (environ 18 jours) et une durée d'action élevée.

- *Les sympathomimétiques*

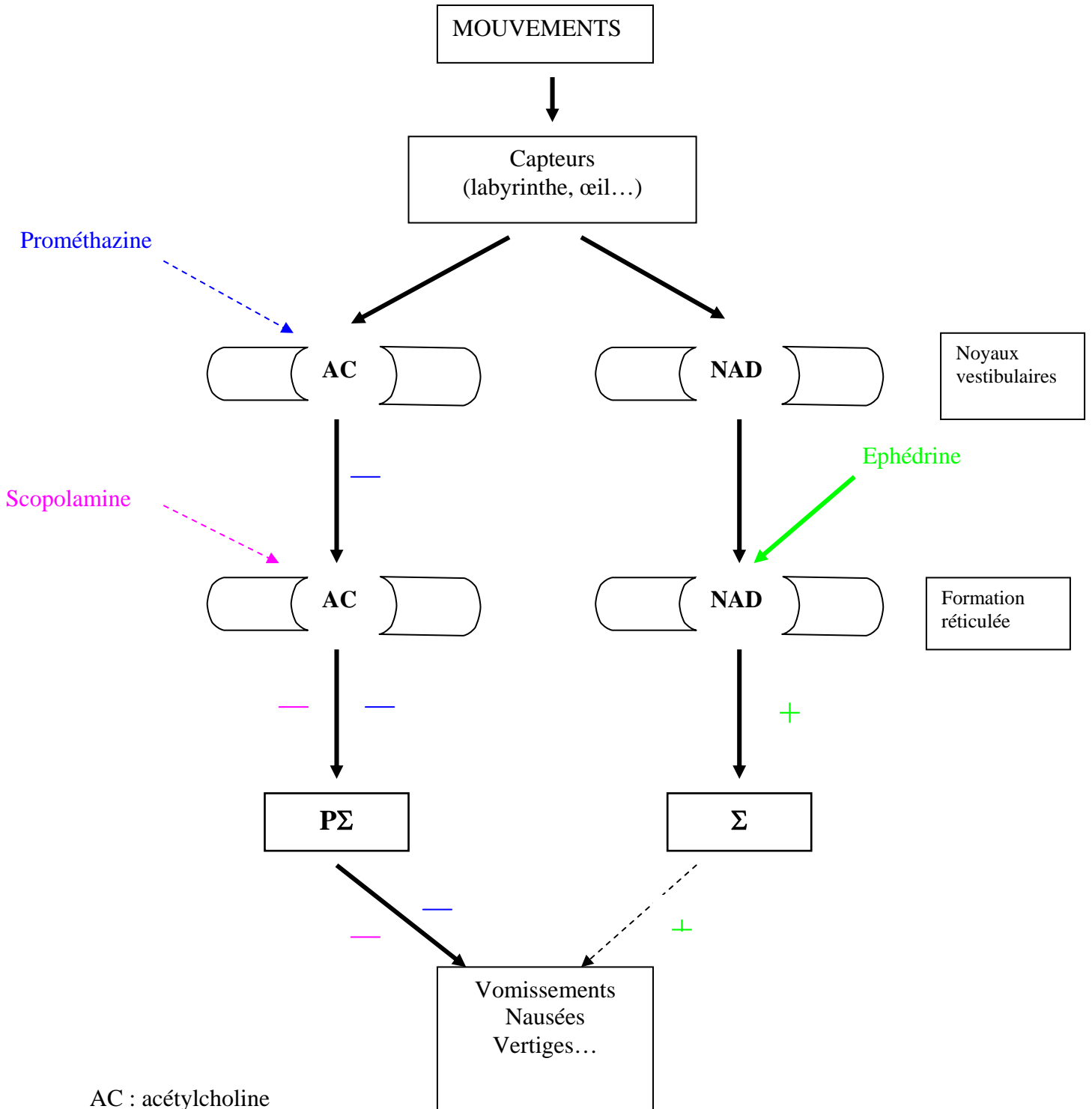
Contrairement aux anticholinergiques et antihistaminiques qui vont agir en limitant l'activité du système parasympathique, les sympathomimétiques augmentent l'activité du système sympathique afin de conserver l'équilibre en concentration d'acétylcholine et de noradrénaline.

Les représentants de cette classe chimique sont les amphétamines, avec essentiellement la d-amphétamine et l'éphédrine.

Ces substances sont psychotoniques et donc améliorent la vigilance et les performances physiques. Elles réduisent les sensations de fatigue et d'appétit mais l'utilisateur devient rapidement dépendant. De plus, le sevrage se manifeste par un état profondément dépressif. D'autre part, les amphétamines ont potentiellement un effet tératogène.

Toutefois, on observe plus souvent l'utilisation de l'association des amphétamines ou l'éphédrine avec la scopolamine ou la prométhazine. D'une part, à la dose de 0,6mg de scopolamine et 10mg de dexamphétamine, l'association est plus efficace dans la prévention pharmacologique de la cinétose que les molécules prises séparément. D'autre part, les sympathomimétiques contrent les effets secondaires des anticholinergiques, telles que la

Figure 5 : Pharmacodynamie des molécules actives sur le mal des transports



AC : acétylcholine

NAD : noradrénaline

PΣ : système parasympathique

Σ : système sympathique

—————> : stimulation

- - - - -> : blocage

somnolence, permettant ainsi à l'utilisateur de retrouver toute son efficacité. Cependant, la sécheresse de la bouche est accrue. Aussi, cette association est peu utilisée suite aux effets indésirables que chacune des molécules peut engendrer.

Les mécanismes d'action de ces différentes molécules sont présentés dans la figure 5.

- *Médicaments homéopathiques*

La spécialité humaine *Cocculine ND*, comme le *PVB Nausées ND* en médecine vétérinaire, regroupe certains constituants d'origine végétale ou minérale telles que la nicotine et la strychnine, diluées 10^5 fois. Son action serait préventive et curative.

- *Perspectives thérapeutiques*

- * **Anticholinergiques**

La scopolamine, malgré son fort pouvoir antinaupathique, ne peut pas être utilisée seule suite aux troubles oculaires engendrés. En revanche, l'association avec de la pyridostigmine dosée à 30 mg a été testée par ALHALEL *et al.* (1995). Par son action inhibitrice de l'acétylcholine-estérase, cette molécule limite la dégradation de l'acétylcholine et contre ainsi de façon compétitive les effets oculaires de la scopolamine. Par contre, l'action centrale de la scopolamine sur le mal des transports ne serait pas supprimée, la pyridostigmine ne traversant la barrière hémato-méningée que très lentement du fait de sa structure d'ammonium quaternaire. Néanmoins, cette association ne peut être utilisée que pour une durée maximale de 72 heures et en contexte opérationnel particulier.

- * **Antagonistes muscariniques sélectifs**

Il existe cinq sous-types de récepteurs muscariniques (de M1 à M5) sur lesquels la scopolamine agit à peu près de façon équivalente. Une nouvelle approche thérapeutique serait l'utilisation d'un antagoniste sélectif bloquant la voie muscarinique émétisante sans entraîner les effets secondaires vus précédemment. Ainsi, une étude sur l'homme par STOTT et GOLDING (1996) a montré une efficacité comparable entre la scopolamine (0,6 mg) et la zamifénacine (20 mg), molécule utilisée dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable et antiémétique par antagonisme sélectif des récepteurs M3 et M5.

*** Phénytoïne (*Di-hydan ND*)**

Il s'agit d'une molécule utilisée dans le traitement de l'épilepsie. Or il a été observé sur des électroencéphalogrammes que le mal des transports pouvait engendrer, comme dans certaines crises d'épilepsie partielle, des ondes delta de forte intensité dans la région temporo-frontale. Aussi CHELEN *et al.* en 1990 ont testé cet anticonvulsivant chez l'homme. Cette étude a montré que la phénytoïne possédait un pouvoir antinaupathique plus puissant que l'association scopolamine-amphétamine. Cependant cette molécule présente des effets indésirables de type nerveux, digestifs comme des vomissements, ou cutanés lors d'administration prolongée.

*** Antagonistes et agonistes des récepteurs à la sérotonine (5HT)**

La sérotonine est sécrétée par des cellules de la paroi intestinale et agit comme un neurotransmetteur au niveau des extrémités nerveuses afférentes vagales, entraînant ainsi le vomissement. Des antagonistes des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine, tel que l'ondansetron (*Zophren ND*), ont montré une efficacité dans la prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse mais pas sur le mal du mouvement (STOTT *et al.*, 1989).

En revanche, les agonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 1A, tels la buspirone, molécule anxiolytique, ont montré une efficacité dans le traitement contre les vomissements chez le Chat soumis à des stimulations cinétogènes (LUCOT, 1992).

*** Neurokinines**

La substance P se fixe sur les récepteurs NK1 et jouerait un rôle dans la neurotransmission des afférences viscérales au niveau du noyau du faisceau solitaire. De plus, elle induit le vomissement chez le Furet et le Chien après injection systémique ou après application locale dans la région de l'*Area postrema* (CARPENTER *et al.*, 1984; KNOX *et al.*, 1993). Aussi, les antagonistes des récepteurs NK1 pourraient, en bloquant la neurotransmission, avoir un effet antiémétique lors du mal des transports.

I.1.7. La prévention

En milieu militaire, la prévention consiste essentiellement à sélectionner les individus non sensibles à la cinétose ou qui s'habituent aux stimuli cinétogènes, comme cela est pratiqué pour les élèves pilotes de l'Armée de l'Air.

Toutefois, pour les futurs pilotes, on peut diminuer leur sensibilité à la cinétose en les soumettant à un entraînement donnant lieu à l'amarinage, défini comme une "habituatation de l'individu aux stimuli déclenchants" par GIRY (1995). Le sujet est ainsi désensibilisé. Sur 15 à 20% des élèves pilotes qui ont rapporté une symptomatologie pouvant être attribuée au mal des transports au cours de leurs premiers vols, seulement 1% sont malades à la dixième heure de vol. On retrouve aussi cette habituatisation chez les marins, chez lesquels il y a beaucoup moins de malades à bord après quelques jours passés en mer. Néanmoins, cette désensibilisation est limitée dans le temps et de façon variable suivant l'individu.

La sélection et l'entraînement permettent donc d'avoir des individus capables de mener à bien une mission dans des délais courts si l'habituatisation aux stimuli rencontrés s'est effectuée auparavant. Cependant, cet entraînement peut ne pas reproduire parfaitement les facteurs déclenchants. C'est le cas pour environ 50% des cosmonautes qui restent sensibles au cours de leur vol spatial et ne sont donc pas pleinement capables d'assurer leur fonction en toute sécurité lors des premières heures de vol.

Nous avons donc vu précédemment l'importance de l'appareil vestibulaire dans la pathogénèse de la cinétose chez l'Homme. Aussi, tous les animaux possédant un appareil vestibulaire peuvent présenter une cinépathie s'ils sont soumis aux mêmes stimuli.

I.2. Le mal des transports en médecine vétérinaire

Nous nous intéresserons ici uniquement aux animaux domestiques, qui sont de par leur vie commune à l'Homme les plus soumis aux stimuli cinétogènes, c'est-à-dire le transport et en particulier en voiture. Dans le cadre de la médecine vétérinaire, il n'a pas été effectué d'étude statistique afin d'établir l'incidence de la naupathie chez le Chien ou le Chat. Il n'en reste pas moins vrai que la cinétose apparaît comme une des causes les plus fréquentes de vomissements chez ces animaux.

En effet, nombreux propriétaires se plaignent de leur animal qui vomit en voiture, signe pathognomonique du mal des transports, ou tout au moins d'un comportement anormal de celui-ci. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont un ptyalisme intense, une vocalisation durant toute la durée du voyage allant de l'aboiement ou miaulement aux gémissements. L'émission d'urine et/ou de selles est aussi une des raisons qui poussent les maîtres à consulter le vétérinaire afin de rendre le voyage agréable autant pour eux-mêmes que pour leur animal.

La prévention ainsi que les moyens pharmacologiques mis en œuvre en médecine vétérinaire courante sont plus restreints que pour les humains. La prévention consiste à habituer rapidement dès le plus jeune âge l'animal à la voiture, en parcourant de petits trajets. Il faut aussi trouver la place adéquate dans la voiture. Certains préféreront garder la vue sur l'environnement, d'autres seront plus calmes couchés sur le sol. On remarque aussi que la diminution des mouvements corporels, en particulier ceux de la tête, améliore les trajets. Cela se traduit par l'utilisation de cage de transport, adaptée au niveau du volume pour ne pas être trop grande et laisser trop de liberté de mouvement à l'animal.

En ce qui concerne les substances chimiques utilisées afin de prévenir l'apparition des symptômes associés à la naupathie, trois familles de molécules sont utilisées:

- Les neuroleptiques de la famille des phénothiazines telle que l'acépromazine (*Calmivet ND* ou *Vétranquil ND*), entraînent une sédation. Toutefois, les propriétaires s'inquiètent de l'état de somnolence de leur animal, et l'influence de ce type de médicaments sur l'acquisition de l'accoutumance est inconnue. D'autres molécules comme l'halopéridol (*Haldol ND*) qui dérive de la butyrophénone ont été retirées de l'arsenal thérapeutique vétérinaire pour des raisons d'utilisation possible en tant qu'anxiolytique par des personnes.

- Les antihistaminiques, telle la prométhazine, diminuent les manifestations du syndrome sans interférer dans le mécanisme d'habituation. On retrouve ici la famille des éthanolamines, avec le dimenhydrinate contenu dans le *Nozévet ND*.

- Les anticholinergiques, comme la N-butyhyoscine dans la *Scopalgin ND*, limitent les effets de la cinétose tout en favorisant l'adaptation de l'animal à son environnement.

Néanmoins, ces molécules sont efficaces en prévention et doivent donc être administrées plusieurs heures avant le départ. De plus, il serait intéressant de tester des formes à libération prolongée de type patch afin de diminuer les effets secondaires et augmenter la durée d'action pour pouvoir les utiliser chez les chiens de travail.

Les animaux, comme les humains, peuvent donc présenter une cinépathie et être traités préventivement. L'étude de nouvelles molécules ou de nouveaux schémas thérapeutiques afin de traiter ou prévenir la cinétose chez l'humain sans induire d'effet secondaire nécessite des tests sur un modèle expérimental.

I.3. MODELES ANIMAUX UTILISES POUR L'ETUDE DES CINETOSES

I.3.1. Définition d'un modèle animal d'une pathologie humaine

Un modèle animal peut être défini comme étant un animal présentant des similitudes avec l'Homme au niveau de la structure et de la fonction de l'organe exploré ou présentant une affection de physiopathologie similaire à celle que l'on peut rencontrer chez l'humain (mêmes structures anatomiques mises en jeu, même mécanisme d'action ou même déterminant génétique). Ces similitudes doivent être assez étroites pour que l'on puisse extrapoler à l'Homme les résultats expérimentaux obtenus sur l'animal.

L'intérêt de l'utilisation de ces modèles se situe à de nombreux niveaux, dont les trois principaux sont:

* La possibilité d'effectuer de la recherche fondamentale, afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques en utilisant des méthodes d'expérimentation ne pouvant être appliquées chez l'Homme. C'est l'utilisation par exemple du Rat dans la recherche sur le diabète.

* Les études de recherche et de développement de traitements médicamenteux, chirurgicaux ou autres, permettant de prévenir, soigner des troubles de l'organisme ou d'améliorer les possibilités opérationnelles : utilisation du mouton en chirurgie cardiaque (BAUDIN-FAYOLLE, 2001)

* L'évaluation du risque : l'animal est ici placé dans un milieu extrême, c'est-à-dire dans un "environnement dont les caractéristiques physico-chimiques ne permettent pas la survie de l'animal sans artifice technique", afin de tester ces artifices permettant normalement la survie de l'individu dans les mêmes conditions. Tel a été le rôle de la chienne LAÏKA et des chimpanzés envoyés en orbite autour de la Terre au début de la conquête de l'espace. L'animal intervient donc ici comme barrière de danger. Dans le cadre de la recherche pharmacologique, on retrouve cet intérêt de l'animal dans l'évaluation de la toxicité des traitements ou tout du moins leurs effets indésirables.

Néanmoins, si ces trois principaux rôles semblent offrir des perspectives infinies pour les chercheurs, deux grandes limites s'imposent. En effet, si certains modèles ont un coût modéré, il n'en reste pas moins vrai que ce sont des êtres vivants et donc les expérimentations effectuées sur eux doivent respecter une certaine éthique afin de leur épargner toute souffrance ou sacrifice inutile. D'autre part, il n'existe pas d'animal de laboratoire susceptible d'être le modèle théorique idéal de l'Homme. A chaque type d'exploration correspond une

espèce animale plus particulièrement pertinente, comme par exemple les primates non humains pour l'étude des rétrovirus.

Aujourd'hui, les méthodes alternatives aux modèles "animal entier" sont de plus en plus développées et utilisées. Elles représentent une gamme de matériel de recherche plus étendue pour laquelle il n'y a aucune limite éthique à l'expérimentation. Ces alternatives font appel non seulement à des éléments biologiques comme les cultures cellulaires ou les organes isolés, , mais aussi à des modèles mathématiques.

Cependant pour l'étude des cinétoses il est nécessaire d'utiliser un organisme complet du fait de la pathogénie complexe mettant en jeu de nombreuses structures sensorielles et d'intégration nerveuse.

I.3.2. Avantages et limites des modèles utilisés pour l'étude des cinétoses

Les animaux de laboratoire ont été utilisés afin d'étudier la physiopathologie de la cinépathie d'une part et de tester in vivo l'efficacité de molécules antinaupathiques d'autre part. A l'origine de ces recherches, deux espèces animales ont été essentiellement utilisées: le Chien et le Chat. Ces deux espèces sont connues comme étant sensibles au mal des transports. Cependant, il semble acquis que comme dans l'espèce humaine, certains individus sont plus sensibles que d'autres.

Possédant des structures sensibles et d'intégration homologues à celles de l'Homme, ces animaux et essentiellement le Chat, ont contribué à la recherche sur les mécanismes et les capteurs à l'origine de la cinétose. Par ailleurs, ce sont des animaux facilement manipulables, bien domestiqués par l'Homme et s'adaptant bien à la vie en captivité. De plus, le Chien et le Chat présentent à peu près les mêmes symptômes que l'Homme lors de cinétose. En effet, on observe d'abord un état de malaise, des mâchonnements associés à un fort ptyalisme, des bâillements, puis des contractions abdominales fortement visibles suivies par des vomissements. On peut donc facilement suivre l'évolution de l'état de l'animal et l'extrapoler à la situation humaine. Le seul symptôme non quantifiable est la nausée, qui est une sensation subjective.

D'autres modèles animaux furent expérimentés, dont le Rat qui est une espèce très utilisée en laboratoire. Cette espèce possède un appareil labyrinthique et donc est potentiellement sensible au mal des transports. Cependant, le rat, comme tous les rongeurs, ne présente pas de vomissement, car il possède un arc réflexe incomplet. Il faut donc se reporter à d'autres symptômes pour objectiver la cinétose chez cette espèce. Il est apparu que l'animal présente une modification du comportement lors de stimulations cinétogènes. En effet, le rat mange dans ce cas du kaolin qui ne possède aucun goût. Aussi, cette espèce n'a pas été décrite comme un bon modèle pour l'étude de la naupathie. En effet si elle a été utilisée pour la recherche fondamentale, elle pose de nombreux problèmes lors de tests de médicaments supposés antinaupathiques car l'état de l'animal est difficile à évaluer.

Le singe écureuil est souvent utilisé dans les laboratoires, du fait autrefois de ses facilités de capture et son accoutumance rapide à la vie en captivité. De plus, c'est un primate de petite taille, assez facilement manipulable et pour lequel beaucoup de données physiologiques et pathologiques sont connues.

Bien que sa capacité d'apprentissage soit inférieure à celle du macaque rhésus et donc de l'Homme, le singe *Saimiri* est devenu un modèle pour l'étude structurelle et fonctionnelle du SNC, ainsi que pour les travaux sur les effets de l'environnement et des médicaments. Par ailleurs, il a été démontré que les organes vestibulaires, étroitement associés au système oculaire, fournissent au cerveau des informations sur la position dans l'espace du corps. Il a de même été montré que la stimulation de l'appareil labyrinthique, en mettant le singe écureuil en rotation lente, induisait la cinétose et déclenchait des vomissements.

Toutefois, l'expérimentation animale sur Chien, Chat ou Singe est de plus en plus critiquée par le grand public qui ne voit pas en eux une source de progrès potentiel, mais leurs propres animaux qui partagent leur vie au quotidien pour les deux premières espèces, ainsi qu'un animal de plus en plus proche d'eux dans l'évolution. Notre choix s'est porté sur le Singe écureuil parce que l'animal paraît le plus intéressant pour cette étude. Le Singe présente les avantages d'être proche de l'Homme phylogénétiquement et d'avoir une station bipède. Par ailleurs, seul le Singe écureuil présente les mêmes variations biologiques que l'Homme lorsqu'il est soumis à des stimulations cinétogènes. En effet, si les variations de concentration d'arginine-vasopressine se retrouve à la fois chez l'Homme, le *Saimiri* et le Chat, seuls les deux premiers présentent une arythmie cardiaque traduisant la nausée, et un changement de couleur cutanée (FOX, 1992)

Au plan pharmacologique, le Singe écureuil répond aux traitements de façon similaire à l'Homme. En revanche, la scopolamine n'a pas d'effet sur le mal des transports chez le Chien et l'état clinique du Chat soumis à la cinétose n'est pas amélioré lorsque l'animal est traité avec l'association scopolamine-amphétamine aux doses humaines (CHEUNG *et al.*, 1992).

De plus, le Saïmiri nous apparaît plus pratique à utiliser, au point de vue de son poids et sa taille dans le protocole d'induction de la cinétose qui utilise la rotation lente. On utilise ainsi des cages de contention cinq fois plus petites que pour un chat et les moteurs sont de même moins puissants, donc moins bruyants et moins stressants pour l'animal.

I.3.3 Le singe écureuil

a. Présentation générale

- *Classification zoologique*

Le *Saimiri sp.* (figure 6) plus communément appelé singe écureuil est un mammifère appartenant à l'ordre des primates. Ceux-ci se caractérisent par la présence de cinq doigts à chaque extrémité dont les pouces sont le plus souvent opposables et des clavicules. La vision est binoculaire et la présence de cônes au niveau de la rétine leur permet la vision des couleurs. De plus le cerveau évolue vers une complexité de circonvolutions permettant le développement de l'organe dans un volume donné, parallèlement à celui de ses fonctions d'intégration.

On trouvera dans les tableaux IV et V la classification des primates, ainsi que quelques caractéristiques permettant la diagnose des principales espèces de primates non humains, d'après GRZIMEK (1975) et NAPIER et NAPIER (1973).

L'ordre des primates comprend deux sous-ordres, les *Prosimiens* qui sont les moins évolués et les *Simiens*. Ces deux sous-ordres se divisent chacun en sept familles, qui rassemblent chez les *Simiens* 140 espèces dont l'Homme et les *Saimiris*. Ceux-ci appartiennent à la famille des *Cébidés* et font partie des singes appelés du Nouveau Monde, c'est à dire d'Amérique du fait de leur habitat originel. Bien qu'ils soient moins évolués que ceux de l'Ancien Monde, ils ont un mode de vie diurne.

Tableau IV: Systématique et distribution géographique
des principales espèces de Primates

ORDRE DES PRIMATES			
2 Sous-ordres	FAMILLES	ESPECES	Répartition géographique
<u>PROSIMIENS</u> (7 familles, environ 51 espèces)	Tupaiidés	Tupayes	Asie
	Lémuridés	Lémurs, Microcèbes...	Madagascar
	Indriidés	Indris...	Madagascar
	Daubentoniidés	Aye-ayes	Madagascar
	Loridés	Loris, Pottos...	Asie / Afrique
	Galagidés	Galagos	Afrique
	Tarsiidés	Tarsiers	Asie
<u>SIMIENS</u> (7 familles, environ 140 espèces)	Cébidés	Saïmiris, Sajous...	Amérique
	Callithricidés	Ouistitis...	Amérique
	Colobidés	Colobes, Nasiques...	Asie / Afrique
	Cercopithécidés	Macaques, Babouins..	Asie / Afrique
	Hylobatidés	Gibbons...	Asie
	Anthropoïdes	Gorilles...	Asie / Afrique
	Hominidés	Homme	

d'après NAPIER et NAPIER (1973) et GRZIMEK (1975)

Tableau V : Eléments de classification et de diagnose des principales espèces de Primates non humains

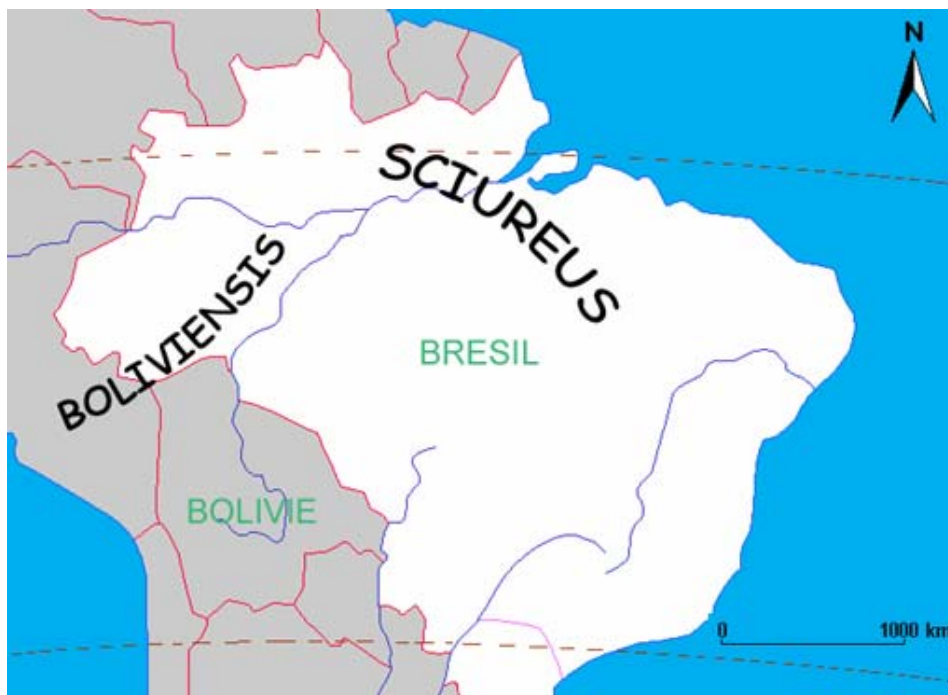
PROSIMIENS	SIMIENS	
<p>Primates primitifs Formes très diverses Mode de vie : surtout nocturnes et arboricoles</p> <p>Anatomie générale : <u>Tête</u> : grands yeux ; museau souvent pointu. <u>Corps</u> : pelage laineux ; queue souvent longue ; doigts en pelote, terminés par des ongles plats ; pouce et 1^{er} orteil opposables, index et 2^{ème} orteil atrophiés. <u>Denture</u> : en général 36 dents, canines inf. semblables à des incisives. <u>Crâne</u> : caractères primitifs dont la persistance des cornets olfactifs</p>	<p>Primates plus évolués Apparences diverses Presque tous diurnes</p> <p>Anatomie générale :</p>	
	<p><u>Tête</u> : face aplatie, nue, petits yeux, vision binoculaire, orbites complètement fermés latéralement <u>Corps</u> : mains et pieds presque toujours préhensibles, doigts terminés par des ongles, pouce et 1^{er} orteil souvent opposables</p>	
	<p>Primates du Nouveau Monde</p>	<p>Primates de l'Ancien Monde</p>
	<p>Le plus souvent diurnes ; tous arboricoles, forestiers. <u>Tête</u> : narines très écartées et séparées par une large cloison nasale (syn. : platyrrhiniens). <u>Denture</u> : 36 dents Canines pointues <u>Corps</u> : mince, assez petit, pelage laineux ; queue longue, puissante, plus ou moins préhensile ; gros orteil très opposable ; pouce souvent atrophié, moins opposable. <u>Espèces</u> : <i>Saimiris</i>, <i>Sajous</i>, <i>Ouistitis</i>...</p>	<p>Les plus évolués, sociables ; diurnes ; arboricoles ou terrestres. <u>Tête</u> : narines rapprochées, séparées par une cloison nasale étroite (syn. : catarrhiniens). <u>Denture</u> : 32 dents Canines en forme de crocs. <u>Comportement</u> : apparition de nouveaux comportements en fonction d'aptitudes individuelles, possibilité de diffusion aux congénères et transmission d'une génération à l'autre. <u>Espèces</u> : <i>Nasiques</i>, <i>Macaques</i>, <i>Babouins</i>, <i>Gibbons</i>, <i>Gorilles</i>...</p>

d'après GRZIMEK (1975)

Figure 6: *Saimiri sciureus*



Figure 7: Répartition géographique des *Saimiri s. sciureus* et *Saimiri b. boliviensis* en Amérique du Sud



D'après HERSHKOVITZ (1984)

- *Habitat*

D'après HERSHKOVITZ (1984), il existe quatre espèces de *Saimiris* et neuf sous-espèces. Ils vivent en Amérique équatoriale et sur la côte ouest du Panama et du Costa Rica. La figure 7 présente la répartition géographique des différentes espèces. Les deux sous-espèces principalement utilisées en laboratoire sont le *Saimiri sciureus sciureus* et le *Saimiri boliviensis boliviensis*. Ce sont des animaux qui s'habituent facilement à la présence humaine, ce qui se traduit dans la nature par la présence de colonies aux abords des villages et une capture qui se faisait autrefois facilement. Aujourd'hui ces animaux sont protégés et les futurs modèles expérimentaux proviennent d'élevage.

- *Morphologie*

Le singe écureuil est un petit singe dont le corps mesure une trentaine de centimètres de haut, et porte une queue touffue non préhensile d'une quarantaine de centimètres. Son poids à l'âge adulte est de 600g pour une femelle et 1,2 kg pour un mâle. Le pelage est de couleur jaune-roux et les extrémités (oreilles/ museaux/ mains/ queue) sont d'un gris foncé à noir. Les espèces se différencient par le poids ainsi que par l'intensité et le contraste des couleurs. On distingue deux phénotypes, les gothiques (tels que les *Saimiri sciureus sciureus*), et les romans (*Saimiri boliviensis boliviensis*) suivant la forme du masque blanc entourant les yeux de l'animal.

Les individus des sous-espèces *boliviensis* et *sciureus*, les plus utilisés dans la recherche biomédicale, ne présentent pas de différence significative de taille, de poids, ni de la circonférence du crâne.

- *Mode de vie*

Le *Saimiri* vit naturellement en société, dans un groupe hiérarchisé qui peut comprendre une centaine d'individus. Son habitat est la cime des arbres. Le mâle marque son territoire de façon odorante en imprégnant son pelage et les endroits qu'il fréquente avec son urine.

Son régime alimentaire à l'état naturel est essentiellement insectivore, mais il absorbe aussi des grenouilles, des baies ainsi que des bourgeons. En captivité, la base de son alimentation est composée d'œufs, de viande, de lait, mais plus généralement il reçoit un aliment industriel sous forme de granulés et des fruits. Les vitamines et les acides gras essentiels proviennent d'huile de foie de morue. Les insectes sous forme larvaire ou adulte sont distribués en tant que friandises.

Bien que l'adaptation à la captivité soit délicate, en raison du besoin de lumière naturelle ou U.V., d'apport de vitamine D3 exogène, c'est un animal assez répandu dans les laboratoires. Son caractère est doux et par nature d'une grande curiosité. Néanmoins, il supporte mal la solitude et nécessite la mise en place de groupes de plus ou moins grande taille où l'on trouvera un mâle dominant. L'élevage s'effectue donc en harem. La femelle pubère vers l'âge de 3 ans, 4 ans pour le mâle, peut mettre bas une fois par an. La gestation dure environ 150 jours, et ne donne lieu en général qu'à un seul petit.

La durée de vie de ce singe est d'environ 10 à 15 ans, mais certains ont vécu jusqu'à l'âge de 20 ans.

- *Principales utilisations en recherche biomédicale*

Le *Saimiri sp.* a déjà été utilisé dans la recherche médicale et spatiale. La première étude faite sur ces animaux fut l'observation de l'athérosclérose de l'aorte et des artères coronaires par MIDDLETON *et al.* en 1964. Entre 1986 et 1988, plus de mille articles scientifiques ont été écrits sur le singe écureuil, allant de la neurologie à l'immunologie, en passant par le métabolisme.

Mais, à chaque étude correspond plus ou moins bien une sous-espèce. En 1987, WHITELEY *et al.* étudient la pathologie liée à *Plasmodium falciparum indochina I* chez le *Saimiri boliviensis*. Ce singe reproduit le syndrome tel qu'il est décrit chez l'homme alors que le *Saimiri sciureus sciureus* infecté ne présente pas tout à fait ce syndrome, et donc est un moins bon modèle pour l'étude du paludisme.

Dans le cas du mal des transports, les deux études menées avec le *Saimiri sciureus sciureus* et le *Saimiri boliviensis boliviensis* par ORDY et BRIZZEE (1980) et CHEUNG *et al.* (1992), sont celles auxquelles nous nous référons principalement.

b. Le singe écureuil et les cinétoses

Nous nous intéressons aux études de ORDY et BRIZZEE (1980) sur la cinétose utilisant les singes écureuils et de CHEUNG *et al.* (1992). La première définit le protocole d'étude, repris ensuite par d'autres auteurs. On peut ainsi dire que le protocole défini par ces auteurs est pratiquement standardisé. On y observe l'importance de certains facteurs de variation sur l'incidence du vomissement par exemple, comme le sexe ou le phénotype de l'animal. L'étude de CHEUNG est une étude pharmacologique où différentes molécules sont testées quant à leur efficacité sur le mal des transports.

- *Expérimentation d'ORDY et BRIZZEE (1980):*

Les auteurs ont cherché à définir une stimulation cinétogène reproductible chez de nombreux individus, afin d'étudier les différences de sensibilité inter et intra individuelle en faisant varier les caractéristiques de cette stimulation.

Matériel et méthode

Les deux sous-espèces de *Saimiri* testées sont les *Saimiri sciureus sciureus* (ou colombiens) et les *Saimiri boliviensis boliviensis* (ou boliviens).. Les animaux sont au nombre de 104, répartis à peu près équitablement entre ces deux sous-espèces et entre mâles et femelles.

Les animaux furent placés dans une cage en Plexiglas ND, parallélépipédique, mesurant à la base 30,5 cm de côté, et 35,5 cm de hauteur. La stimulation cinétogène s'effectuait par rotation autour d'un axe vertical fixe, à la vitesse de 10, 25 ou 50 tours par minute (t/min), dans le sens des aiguilles d'une montre, associée à une oscillation verticale de 15 cm d'amplitude à la fréquence de 0,5 Hz.

Protocole

Afin de standardiser la prise de nourriture avant l'expérimentation, les singes reçurent 17 g de banane, 10 à 15 minutes avant d'être placés dans la cage. L'animal était libre de tout mouvement dans celle-ci. Un cache opaque pouvait être ajouté sur la cage pour éliminer les stimuli visuels. Le test durait 60 minutes, durant lesquelles furent observés les vomissements ou les contractions abdominales, ainsi que le "sopite syndrom", défini par un animal couché en position sternale, la tête entre les membres supérieurs. ORDY et BRIZZEE ont mesuré l'incidence, la fréquence ainsi que la latence des vomissements pour chaque singe.

Les expérimentateurs ont tenté de mettre en évidence un effet potentiel de la vitesse angulaire. De même, ils ont recherché un effet de la sous-espèce, du sexe, de la présence ou non de repères visuels. Ils ont également étudié l'influence du moment du test dans la journée (matin *versus* après-midi) et la répétition des tests. Le nombre d'animaux ayant présenté au moins un vomissement au cours du test auquel ils ont été soumis, donc le nombre de sujets sensibles, est exprimé en pourcentage; le temps de latence pour observer le premier symptôme est en minutes, et le nombre de vomissements par animal durant le test est noté de 0 à 6, nombre de vomissements maximal présenté par l'animal le plus sensible.

Pour l'analyse statistique, un test du χ^2 a été appliqué pour comparer l'incidence entre les groupes, et une analyse de la variance (ANOVA) pour l'étude de la fréquence et de la latence.

Tableau VI : Résultats de l'expérience d'ORDY et BRIZZEE (1980)

Vitesse de rotation (en trs/min)	Pourcentage de vomissements	Temps de latence (en minutes)
10	21 %	44
25	89 %	19
50	71 %	21

Phénotype	Pourcentage de vomissements	Temps de latence (en minutes)
Boliviens	59 %	18
Colombiens	29 %	22

Sexe	Pourcentage de vomissements	Temps de latence (en minutes)	Fréquence
Mâles	83 %	10,50	3,0
Femelles	83 %	24,13	2,0

Effet de la vision	Pourcentage de vomissements	Temps de latence (en minutes)
Sans vision	53 %	48
Avec vision	76 %	17

Moment du test	Pourcentage de vomissements	Temps de latence (en minutes)	Fréquence
Matin	80 %	18	2,42
Après-midi	78 %	19	2,25

Répétition du test	Pourcentage de vomissements	Temps de latence (en minutes)	Fréquence
T 0	78 %	20,2	2,31
T+36	78 %	18,6	2,36

Résultats

Toutes les valeurs sont présentées dans le tableau VI.

- Effet de la vitesse de rotation angulaire:

La fréquence des vomissements est plus grande et la latence du vomissement est plus courte, pour les vitesses de 25 et 50 t/min qu'avec la vitesse de 10 t/min ($P < 0,05$).

- Effet de la sous-espèce:

Les singes écureuils boliviens vomissent plus fréquemment que les colombiens ($P < 0,01$) mais la sous-espèce n'a pas d'effet significatif sur la latence du vomissement.

- Effet du sexe:

Il n'y a pas d'influence du sexe sur l'incidence du vomissement, mais les mâles sont atteints plus tôt que les femelles ($P < 0,01$).

- Effet de la présence ou non de repères visuels:

Les singes vomissent plus et plus rapidement lorsqu'ils ont des repères visuels ($P < 0,05$).

- Effet du rythme circadien:

Le moment de réalisation du test dans la journée n'a pas d'effet significatif.

- Effet de la répétition des tests:

La répétition des tests à 36 H d'intervalle n'entraînent pas de phénomène d'habituation chez le singe écureuil.

- *Expérimentation de CHEUNG et al.(1992)*

A partir des résultats de l'expérience d'ORDY et BRIZZEE, CHEUNG déduit que *le Saimiri boliviensis boliviensis* est un bon modèle expérimental car le vomissement et les stimuli l'entraînant sont similaires à ceux décrits chez l'Homme. A partir de ce principe, les auteurs vont utiliser le même protocole afin de tester différentes molécules.

Matériel et méthode

Treize singes mâles ont été inclus dans l'expérience.

La même cage que celle d'ORDY et BRIZZEE (1980) a été utilisée. La vitesse de rotation dans le plan horizontal a été fixée à 25 t/min, l'oscillation verticale à une fréquence 0,5Hz et d'amplitude 15 cm.

Tableau VII : Echelle de GRAYBIEL modifiée par CHEUNG (1992)

pour les Saïmiri sp. en fonction des signes objectifs observés lors de cinétose

Pathognomonique 16 points	Majeur 8 points	Mineur 4 points	Minime 2 points	Secondaire 1 point
Vomissement Contractions abdominales	Mâchonnements fréquents	Salivation Mâchonnements occasionnels	Réduction de l'activité avec sommolence Léchage de lèvres	Réduction de l'activité motrice avec cependant un intérêt pour l'environnement Postures inhabituelles

Tableau VIII : Score à l'échelle de GRAYBIEL modifiée

des molécules et associations testées par CHEUNG *et al.* (1992)

sur le singe écureuil

	Contrôle pré-essais	S + A 50 µg+ 70 µg	S 100 µg	A 140 µg	P + E 3 mg+ 3 mg	P 3 mg	Contrôle post-essais
Score moyen	22.4	3.5	2.5	3.5	3.1	4.1	22.5
Ecart-type	± 1.2	± 3.3	± 0.4	± 1.1	± 3.0	± 3.5	± 2.7

S= scopolamine, A= amphétamine, P= prométhazine, E= éphédrine

Protocole

Les animaux ont reçu 20 g de banane 20 à 30 min. avant les tests, qui n'ont eu lieu que le matin et duré au maximum 60 minutes. Le test était arrêté avant si le singe vomissait. Les treize singes inclus ont été testés 5 fois à 10 jours d'intervalle. Ceux ne présentant pas de vomissement n'ont pas été sélectionnés pour la seconde partie des tests.

La deuxième phase de l'étude a consisté à administrer différentes molécules antinaupathiques aux animaux avant de les soumettre aux mêmes stimuli que précédemment. Ces molécules sont la scopolamine, la dexédrine, la prométhazine et l'éphédrine. L'administration des médicaments a été effectuée par voie intraveineuse. Un intervalle de dix jours entre deux tests consécutifs a été mis en place afin d'éviter les interactions entre deux médicaments. Quinze jours après la fin des tests, les animaux sélectionnés ont été stimulés à nouveau après administration d'un placebo.

Les variables étudiées sont en partie celles décrites par GRAYBIEL dans son échelle pour évaluer la sévérité du malaise. Cette évaluation a permis de mieux quantifier l'effet des différentes drogues et des doses auxquelles elles furent administrées.

Echelle de GRAYBIEL modifiée

CHEUNG *et al.* proposent ainsi une échelle dérivée de celle de GRAYBIEL *et al.* (1968), adaptée au singe écureuil (tableau VII) présentant des signes objectifs d'une naupathie. L'animal peut présenter plusieurs symptômes. Le score attribué est alors la somme des points correspondant aux différentes classes de signes observés. Le score maximum pour un singe est donc de 31.

Résultats

Les différents résultats entre les molécules testées sont présentés dans le tableau VIII.

Sur les 13 singes étudiés, 10 ont été sélectionnés car ils ont présenté des vomissements, et avec des temps de latence constants au cours des 5 essais.

L'étude montre que les singes sont moins sensibles à la cinétose lorsqu'ils reçoivent un traitement. En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents principes actifs testés. De plus, CHEUNG remarque qu'il existe une très grande variabilité inter-individuelle.

Il semble intéressant, à partir d'études existantes, de définir des modalités expérimentales permettant d'induire la cinétose chez un individu ou tout au moins de sélectionner des animaux sensibles selon un protocole standardisé. On se propose donc de tester la reproductibilité de l'expérience d'ORDY et BRIZZEE sur le *Saimiri sp.* afin de sélectionner dans l'animalerie de l'I.M.A.S.S.A. les animaux sensibles à la cinépathie. On comparera les résultats obtenus et confirmera l'intérêt de cet animal comme modèle expérimental, afin d'étudier trois types de traitements à visée antinaupathique.

PARTIE II : ETUDES EXPERIMENTALES

Les études sur les singes écureuils ont été mises en place au sein de l'animalerie de l'Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées, située à Bretigny sur Orge, en collaboration avec le Laboratoire de Médecine aérospatiale (Lamas) présent sur le même site.

II.1. BUTS DES EXPERIMENTATIONS

Le principe de la première étude est de sélectionner les individus sensibles à la cinétose parmi la population présente dans l'animalerie en se fondant sur l'expérience de ORDY et BRIZZEE. On observera les liens entre la sensibilité des singes *Saimiri* et le sexe, la sous-espèce (*boliviensis* et *sciureus*), la présence ou non de facteurs visuels. De plus, cette étude nous permettra de fixer les paramètres expérimentaux pour lesquels les singes écureuils expriment le plus nettement le syndrome du mal des transports.

Dans un deuxième temps, on effectue une étude pharmacologique sur trois molécules ou associations, afin de comparer leur efficacité sur les animaux les plus sensibles à la cinépathie.

II.2. MATERIELS

II.2.1. Les animaux

a. Allotement

Douze singes écureuils ont été étudiés. Ils ont été répartis en trois lots en fonction de la sous-espèce et du sexe. Le lot 1 est constitué de 3 mâles *Saimiri boliviensis boliviensis*, le lot 2 de 5 femelles *Saimiri sciureus sciureus* et le lot 3 de 4 mâles *Saimiri sciureus sciureus*. Les trois mâles *S. boliviensis* vivent à l'animalerie isolément les uns des autres pour éviter tout combat. Par contre il n'y a malheureusement pas de femelles *Saimiri boliviensis boliviensis*. En revanche, les mâles *S. sciureus* vivent dans deux cages renfermant chacune un groupe de dix femelles.

La petite taille des lots destinés à l'expérimentation est due au faible nombre d'animaux présents à l'animalerie, ainsi que la volonté de faire des groupes à peu près de même taille et les plus homogènes possibles, tant sur le plan de l'âge que sur le poids des individus.

Figure 8 : Formule des granulés distribués
aux singes écureuils

Amino Acids

Major Minerals

Energy

Trace Minerals

Fatty Acids

Vitamins

Amino Acids

α

β

β

β

α

b. Maintenance

- *Paramètres d'ambiance*

Tous les singes *Saimiri sp.* sont regroupés dans une pièce aveugle, et répartis dans des cages cubiques de 1,50 m² de surface au sol sur 1,20 m de hauteur. Une cage contient au maximum deux mâles et dix femelles.

L'éclairage est assuré par des néons délivrant un spectre de lumière se rapprochant le plus possible de la lumière naturelle. Ils sont allumés durant douze heures en continu (de 8 H à 20 H). La température à l'intérieur de la pièce est régulée à 26°C avec des écarts de plus ou moins 5%. L'hygrométrie relative oscille entre 60 et 70%. La ventilation assure 10 à 15 renouvellements par heure de la pièce, qui se trouve en dépression afin d'éviter une potentielle contamination à partir de cette pièce.

- *Alimentation*

Les animaux reçoivent une alimentation à base de granulés complets dont la formule est reproduite dans la figure 8, et distribués *ad libitum*. Une fois par jour, des fruits frais (bananes, pommes, oranges) sont distribués en plus de la ration pour les vitamines. Toutefois, un complément vitaminique (*Alvityl ND*) est donné une fois par semaine à la dose de 0,5 ml par animal.

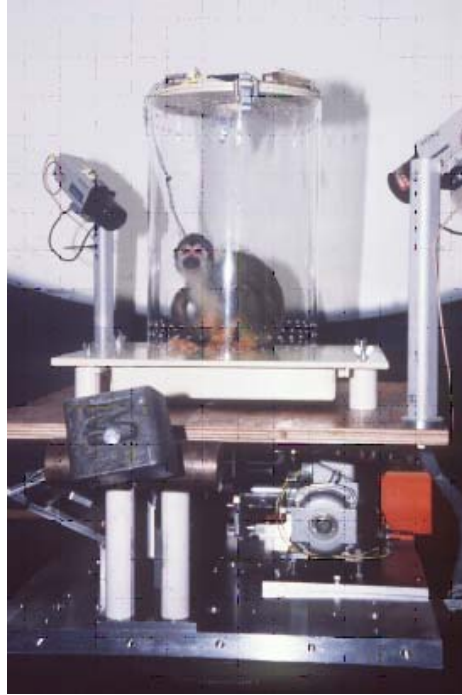
Pour l'abreuvement, un biberon d'un litre est fixé aux parois des cages et l'eau est renouvelée après nettoyage du récipient deux fois par jour. Dans le cadre de l'étude sur la cinétose, il a été ajouté du sel marin dans l'eau de boisson pour obtenir une concentration de 0,3%, afin d'éviter une possible hyponatrémie ou hypochlorémie faisant suite aux pertes dues aux vomissements et à la salivation intense aux cours des tests. A cette teneur, la salinité n'étant pas décelable par l'animal, celui-ci s'abreuve normalement.

- *Suivi sanitaire*

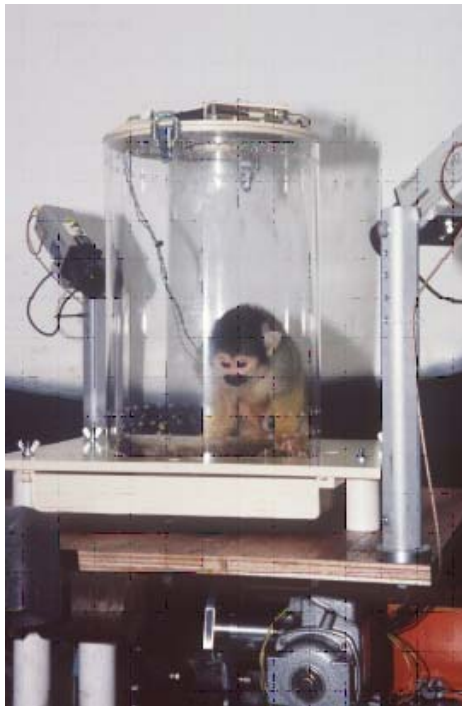
Tous les animaux sont tranquilisés afin d'être pesés et examinés une fois par mois. De même, pour limiter les risques d'une épidémie de tuberculose, un test par intradermo-réaction une fois par an est réalisé.

Photographies de l'appareillage au LAMAS

Mécanisme cinétogène



Cage



II.2.2. Dispositif utilisé pour induire la cinétose

a. Cage

La cage est formée d'un cylindre en *Plexiglas ND* transparent, de 25 cm de diamètre et de 30 cm de hauteur. Deux rangées de trous ont été percées dans ce cylindre en haut et en bas pour assurer le renouvellement de l'air à l'intérieur. La cage est fermée en bas par une plaque perforée de nombreux trous de 0,5 cm de diamètre, servant à la fixation sur l'appareillage cinétogène et sur laquelle est inséré un dispositif de tiroir pour récupérer les déjections de l'animal émises au cours de la stimulation. Sur la face opposée, un couvercle mobile permet de déposer et retirer l'animal. Sur ce couvercle est disposé un ventilateur permettant le renouvellement de l'air ambiant dans le cylindre, limitant ainsi l'augmentation du taux de CO₂ et gardant une température sensiblement constante. Afin de vérifier qu'il n'y ait pas de trop forte élévation de température et d'arrêter le test si besoin, une sonde thermique est introduite dans le cylindre.

D'autre part, des diodes infrarouges sont insérées dans le couvercle pour éclairer les animaux dans l'obscurité. Deux caméras, fixées sur le cylindre de façon diamétralement opposées, permettent l'observation en lumière normale autant qu'en lumière infrarouge.

b. Siège de Barany modifié

On a utilisé un siège de Barany qui a été modifié et adapté pour les besoins, ainsi que toute la structure d'observation associée. Ceci a été rendu possible grâce à la collaboration du Lamas, situé à proximité de l'animalerie.

A l'origine, c'est un siège qui tourne autour d'un axe vertical. Pour l'expérimentation sur les singes, le siège a été retiré mais le dispositif de rotation a été conservé. Sur l'axe central, on a disposé un moteur, qui par l'intermédiaire d'une bielle transmet un mouvement vertical à un plateau sur lequel est fixée la cage contenant l'animal. L'amplitude du mouvement vertical est fixée à 15 cm, et la fréquence d'oscillation à 0,5 Hz.

L'appareillage est placé dans une pièce où le sujet est isolé des stimuli sonores et visuels externes. L'éclairage peut être en mode normal ou avec des infrarouges. Un projecteur infrarouge ainsi qu'une caméra, situés dans la pièce, permettent de surveiller l'ensemble du dispositif.

Les commandes de l'éclairage ainsi que celles des paramètres de rotation sont modifiées et contrôlées par l'expérimentateur à partir d'une console extérieure à la pièce expérimentale. Ces paramètres sont la mise en route et l'arrêt de la rotation, ainsi que la vitesse et le sens de

Appareils de commande et de contrôle



rotation qui a été choisi dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Le mouvement vertical est déclenché et arrêté par le manipulateur, et il a été décidé de façon arbitraire que la cage parte de la position la plus basse. De plus, un interrupteur d'urgence est mis en place au cas où la stimulation doit être stoppée avant la fin des 60 minutes.

Outre les commandes pour les mouvements de la cage, la console permet le contrôle de la température dans la pièce et dans la cage. Enfin, on y trouve les commandes des trois caméras ainsi que du magnétoscope enregistrant les trois images en même temps, afin de visualiser les mouvements et l'état clinique de l'animal.

II.3. PREMIERE ETUDE

II.3.1. Protocole:

La première étude visant à sélectionner les animaux les plus sensibles à la cinétose comprend deux phases: l'entraînement et l'expérience proprement dite.

a. L'entraînement

Cette phase a duré trois semaines et consiste à habituer l'animal aux manipulations ainsi qu'à l'environnement expérimental.

Pour cela, chaque animal est capturé vigile dans sa cage d'animalerie, trois fois en une semaine. Il est relâché, aussitôt capturé.

Durant la deuxième semaine, il est capturé et placé dans le cylindre. L'animal y est laissé pendant des durées de plus en plus longues (5, 10, 30, 60 minutes).

Au cours de la troisième semaine, il est transporté dans le cylindre vers la pièce où se trouve le dispositif cinétogène. Celui-ci est fixé sur le dispositif, qui est mis sous tension afin d'habituer le singe au bruit.

Avant toute capture, l'animal reçoit environ 15 à 20 g de banane écrasée. De même, à la fin de chaque séance, le singe est récompensé par une distribution de friandise, sous forme de vers de farine.

b. L'expérience proprement dite

Quinze minutes avant d'être mis dans la cage en *Plexiglas* ND, le singe reçoit environ 15-20 g de banane écrasée. Il est transporté dans le dispositif qui est ensuite fixé sur la plate-forme tournante. Chaque singe est soumis à six essais. Chaque essai se caractérise par une vitesse de rotation (10, 30 ou 50 t/min), et par la présence ou non de lumière. Les singes sont testés dans

Tableau IX : Ordre de passage des singes et
ordre des stimulations suivant l'animal

Ordre de passage des singes	Sexe	Type	Ordre des essais					
			1	2	3	4	5	6
31	M	C	b	f	c	a	e	d
L3	M	B	b	a	f	d	c	e
L4	M	B	e	f	a	b	c	d
L10	M	B	f	a	d	b	e	c
43	F	C	e	b	d	c	f	a
42	F	C	a	f	b	d	c	e
49	M	C	d	a	f	e	b	c
45	F	C	f	e	b	d	c	a
37	F	C	e	f	c	d	b	a
S2	M	C	b	c	d	e	f	a
S1	M	C	f	c	a	e	b	d
56	F	C	b	a	e	d	f	c

M : mâle; **F** : femelle.

C : type colombien; **B** : type bolivien.

a : test à 10 t/min en éclairage normal

b : test à 25 t/min en éclairage normal

c : test à 50 t/min en éclairage normal

d : test à 10 t/min en éclairage infrarouge

e : test à 25 t/min en éclairage infrarouge

f : test à 50 t/min en éclairage infrarouge

un ordre défini et constant. En revanche, pour un animal donné, l'application des six essais est effectuée de façon aléatoire. Cet ordre a été établi à l'aide d'une table de randomisation. Un délai minimum de 48 H sépare deux essais consécutifs sur un même singe, pour éviter un phénomène d'entraînement. Ce délai a été choisi à partir des résultats de l'étude d'ORDY et BRIZZEE. Le tableau IX résume l'ordre de passage ainsi que l'ordre des tests effectués singe par singe.

Une fois la cage fixée au siège de Barany, la rotation est lancée durant 2 minutes. Puis, l'expérimentateur déclenche le mouvement vertical. A partir de ce moment, la stimulation dure 60 minutes si le singe ne vomit pas. En revanche, si l'animal présente un vomissement ou un état clinique préoccupant comme de l'inconscience avant la fin de l'heure, l'expérimentateur arrête le test et celui-ci est alors considéré comme terminé.

Après l'arrêt du dispositif, l'animal est ramené à l'animalerie où il est récompensé (vers de farine) avant d'être remis dans sa cage. Son comportement est observé durant une dizaine de minutes afin de s'assurer qu'il retrouve un état général normal.

Les variables étudiées sont la présence ou l'absence de vomissement au cours de la stimulation et le temps de latence de l'événement s'il a eu lieu. Le comportement de l'animal est également relevé.

II.3.2. Analyse statistique

Un test de χ^2 est appliqué pour comparer les différents échantillons en fonction de l'incidence du vomissement. Une correction de Yates est ajoutée à ce test dans les cas où la taille d'au moins un des lots testés est inférieur à 5 singes. Pour analyser l'effet de la vitesse angulaire, on utilise l'analyse de variance de Kruskal-Wallis. Le test U de Mann-Whitney comparera *a posteriori* les échantillons deux par deux si une différence ressort. De même, une analyse de variance est appliquée pour l'étude du temps de latence. On fixe le risque à 5%.

Pour la réalisation de ces tests, on utilise le logiciel de statistiques *Prism ND*, version 3.00 (1999).

Tableau X : Première étude

Effet de la vitesse angulaire sur la fréquence et la latence (en minutes) du vomissement, en condition éclairée (E) et dans l'obscurité (O)
chez les singes écureuils

Singes	Vitesse de rotation en tours/ minute (t/min.)					
	10		25		50	
	E	O	E	O	E	O
31	---	---	26,12	---	31,88	---
L3	6,05	---	7,93	11,72	9,8	9,25
L4	---	---	34,12	---	42	---
L10	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	41,5	20,5	21,33
45	---	---	---	---	48,2	---
37	---	---	---	45,5	23,17	31,75
S2	---	---	---	---	---	---
S1	---	---	---	---	---	---
56	---	---	---	---	44,63	---
Nombre total de singes ayant vomi	1	0	3	3	7	3
Nombre total de singes n'ayant pas vomi	11	12	9	9	5	9

II.3.3. Résultats

Tous les résultats singe par singe sont répertoriés dans les tableaux X et XI. Ils sont exprimés pour l'incidence en nombre de cas, et pour le temps de latence en minutes.

a. Fréquence du vomissement

Sur les 12 singes inclus dans l'étude, 7 ont présenté un vomissement, soit 58% des singes écureuils étudiés. Le temps de latence moyen est d'environ 27 min.

b. Effet de la vitesse de rotation angulaire

- 4% (1 sur 24) des singes testés à 10 t/min ont vomi alors que 25% des animaux (6 sur 24) à 25 t/min et 42% (10 sur 24) à 50 t/min. Il n'existe pas de différence significative entre les stimulations à 25 et 50 t/min ($P=0,23$). Il n'y a pas non plus de différence significative entre celles à 10 et 25 t/min ($P=0,10$). Par contre, les résultats entre 10 et 50 t/min sont significativement différents ($P=0,003$).

- Les temps de latence moyens des tests à 25 et 50 t/min sont très voisins (27,82 et 28,25 min.) et très supérieurs à celui mesuré à 10 t/min (6,05 min.). Aussi n'ayant qu'une seule valeur à cette vitesse de rotation, nous ne pouvons pas appliquer de test statistique pour le temps de latence.

c. Effet de la présence ou non de la lumière

- 31% (11 sur 36) des singes testés ont présenté au moins un vomissement en éclairage normal, alors que seulement 17% (6 sur 36) de ces mêmes singes ont vomi dans l'obscurité. ces deux pourcentages ne sont pas significativement différents ($P>0.05$).

- Pour le temps de latence, il n'existe pas non plus de différence significative entre les moyennes observées lors des tests en lumière normale et infrarouge (26,77 et 26,83 min.).

d. Effet du sexe

Le test ne prend en compte que les mâles et femelles *Saimiri sciureus sciureus* et non les mâles *boliviensis* car nous n'avons pas de femelles de cette sous-espèce et qu'il pourrait exister un effet de ce paramètre d'après ORDY.

- L'expérience montre que les mâles testés ont plus présenté de vomissements que les femelles, 21% (5 sur 24) contre 17% (5 sur 30). Néanmoins, l'analyse statistique ne révèle pas de différence significative entre les deux sexes ($P>0.05$).

Tableau XI : Première étude

Effets de l'éclairage, de la vitesse angulaire, du sexe et de la sous-espèce sur le taux de vomissement et le temps de latence

Paramètres	Nombre de singes ayant vomi sur nombre de singes total	Fréquence de vomissements (en %)	Moyenne du temps de latence (en min.) et écart-type
E	11/36	31	26,77
O	6/36	17	26,83
Total	17/72	24	
10 t/min.	1/24	4	6,05
25 t/min.	6/24	25	27,82
50 t/min.	10/24	42	28,25
Total	17/72	24	
Mâles	5/24	21	28,27
Femelles	5/30	17	38,65
Total	10/54	18	
S. s. sciureus	10/54	19	33,45
S. b. boliviensis	7/18	39	17,27
Total	17/72	24	

- Mais bien qu'il n'y ait pas de différence entre les sexes au niveau de l'incidence des vomissements, il apparaît que les mâles vomissent statistiquement plus rapidement que les femelles au risque de 10% (28,27 au lieu de 38,65 min.).

e. Effet de la sous-espèce

- La fréquence de vomissement des *Saimiri boliviensis boliviensis* est de 7/18 (39%) contre 10/54 (19%) pour les *Saimiri sciureus sciureus*. Ces deux pourcentages sont significativement différents ($P < 0,05$).

- Pour le temps de latence, les singes *Saimiri boliviensis boliviensis* testés ici vomissent environ deux fois plus tôt que les *Saimiri sciureus sciureus* (17,27 contre 33,45 min.).

En résumé, la première étude montre que 58% (7/12) des singes testés ont vomi au moins une fois. Elle montre également que l'absence de lumière et le sexe n'ont pas d'effet significatif sur l'incidence du vomissement. En revanche, cette incidence est plus élevée dans la sous-espèce *boliviensis* et plus importante à 50 t/min qu'à 10 t/min.

Par conséquent et au regard du petit nombre d'animaux présents, pour la deuxième étude les sept singes les plus sensibles ont été retenus, quel que fût leur sexe et leur taxonomie.

II.4. ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Suite à la première expérimentation, les animaux les plus sensibles ont été sélectionnés pour étudier les effets de trois molécules reconnues ou utilisées comme antinaupathiques chez l'Homme. L'appareillage cinétogène n'est pas modifié par rapport à la première étude.

II.4.1. Protocole

a. Critère de choix des animaux

Tous les animaux ayant vomi au moins une fois au cours de la première étude ont été retenus, soit sept singes.

b. Molécules testées et modalités d'administration

* Association scopolamine et amphétamine:

Cette association a été choisie car elle apparaît comme le traitement antinaupathique le plus efficace chez l'Homme avec le moins d'effets secondaire (KERGUELEN, 1996). La posologie retenue pour l'étude a été de 50µg de scopolamine, et 70µg d'amphétamine (CHEUNG *et al.*,1992). Les deux molécules sont sous forme de sels qui ont été dissous dans de l'eau distillée, afin d'obtenir une solution de concentration respective de 5 g/l et 7 g/l en scopolamine et amphétamine. Les doses à administrer aux animaux sont donc de 0,01 ml de solution.

* Cinnarizine:

la Cinnarizine est commercialisée en Grande-Bretagne et en Suisse comme antinaupathique mais elle n'a pas reçu l'AMM en France à ce titre. En revanche, elle est indiquée dans le traitement de la maladie de Menière, caractérisée par des accès brusques de vertiges rotatoires accompagnés de bourdonnements d'oreille. De plus, notre choix s'est porté sur cette molécule plutôt que la flunarizine car le temps de demi-vie de la cinnarizine est beaucoup plus court que celui de la flunarizine (18 jours) qui possède un groupement fluor. Cela nous permet de procéder à une répétition des tests de façon plus rapide. Dans notre expérimentation, la dose administrée a été de 0,2 mg/kg. Le principe actif étant lipophile, il est dissout dans de l'huile de pépin de raisin, à raison de 80 mg de cinnarizine dans 5 ml d'huile.

* Complexe homéopathique (PVB Nausées ND):

Ce complexe réunit les principaux principes actifs homéopathiques utilisés pour éviter les nausées et vomissements chez l'animal lors de transports, tels que la nicotine et l'émetine dilués à la cinquième centésimale. La posologie est de 5 gouttes par animal. L'excipient est alcoolique.

* Modalités d'administration des molécules testées:

Pour limiter le stress, l'administration des trois produits à tester est effectuée par voie orale. La cinnarizine ainsi que l'association scopolamine-amphétamine ont été injectées à l'aide d'une micro-seringue dans le corps d'un ver de farine. Celui-ci étant une friandise pour le *saimiri*, l'ingestion spontanée du produit est facilitée et l'utilisation du ver de farine masque le goût amer des produits qui pourrait faire saliver l'animal. En revanche, le complexe homéopathique est donné directement dans la bouche, l'absorption étant *per linguale*; mais l'animal reçoit aussitôt après son ver de farine. L'administration est effectuée une heure avant le début des stimulations.

c. Protocole

Les caractéristiques de la stimulation cinétogène utilisée dans cette seconde étude sont celles dont nous avons montré qu'elles étaient les plus efficaces pour induire un vomissement dans la première étude, ou les plus pratiques. Ainsi, chaque essai a consisté à tester l'animal à une vitesse de 50 t/min et dans le local éclairé en lumière normale. Les animaux reçoivent toujours environ 20 g de banane écrasée quinze minutes avant d'être mis dans la cage d'expérimentation et le test dure au maximum une heure.

Les animaux reçoivent chaque traitement (les trois molécules à tester et le placebo qui est un ver de farine non injecté) à 6 reprises. Cette multiplication des tests pour chaque molécule nous permet au niveau statistique de comparer l'efficacité des différents traitements singe par singe. Chaque animal est donc son propre témoin, diminuant ainsi l'effet de la variabilité entre les individus.

L'ordre des tests n'est pas attribué de façon aléatoire et est déterminé de la façon suivante. On applique d'abord aux singes la série des six tests avec le placebo. En deuxième vient la série avec le complexe homéopathique. Enfin, les six essais avec la cinnarizine, puis l'association scopolamine-amphétamine sont mis en place. Les deux singes les plus sensibles reçoivent après ces quatre séries de tests de nouveau le placebo.

Le choix de cet ordre est fondé sur la volonté de diminuer au maximum les risques d'interactions médicamenteuses. C'est pourquoi les six tests concernant chaque principe actif utilisé sont effectués en série. De plus, le premier médicament testé est le produit homéopathique car par définition la quantité de principes actifs est négligeable. De même, le deuxième produit testé est la cinnarizine car nous faisons intervenir qu'une seule molécule, avant d'effectuer les stimulations avec une association de molécules.



Tableau XII : Résultats de l'étude pharmacologique
de molécules antinaupathiques chez le singe écureuil

Fréquence de vomissement :

N° SINGE	TEMOIN	HOMEOPATHIE	CINNARIZINE	SCOPO+AMPH
31	3/6	2/6	1/6	1/6
L3	6/6	4/6	0/6	1/6
L4	2/6	0/6	0/6	2/6
49	3/6	2/6	0/6	0/6
45	2/6	0/6	0/6	1/6
37	5/6	6/6	6/6	2/6
56	3/6	1/6	0/6	0/6
Fréquence des vomissements par traitement testé	24/42	15/42	7/42	7/42

Latence moyenne d'apparition du vomissement exprimée en minutes(écart-type) pour chaque singe:

N° SINGE	TEMOIN	HOMEOPATHIE	CINNARIZINE	SCOPO+AMPH
31	43,6 (14,57)	39,97 (18,62)	41,67 (27,33)	3,87 (---)
L3	7,33 (3,02)	46,03 (8,73)	---	56,05 (---)
L4	49,25 (10,25)	---	---	54,68 (6,07)
49	42 (19,02)	47 (14,02)	---	---
45	45,93 (3,2)	---	---	59,43 (---)
37	24,33 (7,15)	19,78 (5,07)	22,13 (8,77)	21,88 (11,18)
56	45,55 (8,03)	30,95 (---)	---	---

Cependant, pour limiter encore cette potentielle interaction et se libérer d'une élévation de concentration d'une même molécule dans l'organisme, l'intervalle entre deux tests successifs pour un même singe est fixé à dix jours, contre deux jours lors de la première étude. On ne renouvelle une stimulation que lorsque les effets de l'administration précédente ont disparu. Pour cela, on fixe un délai minimum entre deux administrations de sept fois la demi-vie de la molécule la plus rémanente, ce qui laisse dans l'organisme une concentration résiduelle de moins d'un pour cent de celle initiale. Toutefois, nous ne connaissons pas la demi vie de ces molécules chez le singe écureuil. Aussi avons nous estimé ces durées à partir de celles connues chez l'Homme. Les demi-vies sont estimées entre 12 et 24 heures pour les produits allopathiques utilisés ici. Au niveau du traitement homéopathique, on ne peut pas définir de temps de demi-vie. Dans la théorie homéopathique, les principes actifs dilués au 400^{ème} (4 CH) sont administrés toutes les 4 heures. On peut donc estimer qu'un délai de dix jours entre deux tests consécutifs est largement suffisant pour éviter toute interaction médicamenteuse.

Les deux variables observées chez les animaux sont la présence ou non de vomissement, ainsi que le délai d'apparition de ce symptôme.

Comme lors de la première étude le comportement de l'individu testé est observé, à partir du moment de l'administration du produit supposé agir sur la cinétose jusqu'à 10 minutes après l'arrêt de la stimulation.

II.4.2. Analyses statistiques:

Dans cette étude, on utilise le test de Friedman pour la fréquence du vomissement. Ce test non paramétrique prend en compte l'effet individuel qui ressort de ces essais. Si une différence statistique ressort de ce test, on comparera les groupes deux à deux.

Pour le cas du temps de latence, nous ne pouvons pas effectuer de test statistique en raison du nombre trop petit de données.

Le logiciel de statistiques utilisé pour cette seconde étude est le même que pour la première expérience.

II.4.3. Résultats

Les résultats résumés dans le tableau XII sont donnés en fréquence du nombre de vomissements sur le nombre total d'essais, en fonction du singe testé et du traitement appliqué. Le délai d'apparition des vomissements est exprimée en minutes.

L'analyse de variance effectuée montre qu'il existe, entre les quatre groupes (traitements et placebo), au moins une différence statistique. Les tests de comparaison *a posteriori* entre ces groupes mettent en évidence qu'il existe une seule différence, entre le lot témoin et celui traité à la cinnarizine ($P < 0,05$). Ce traitement limite donc l'apparition du vomissement.

L'étude de la répétition des tests, pratiquée après les traitements sur les deux singes L3 et 37, montre qu'un seul animal (n°37) continue à vomir après toutes les séries de stimulations. Ce singe ne présente pas d'effet d'entraînement. Par contre, même si le saïmiri L3 ne présente pas de vomissement, son comportement s'assimile au « sopite syndrom » considéré comme un symptôme du mal des transports.

Par ailleurs, il n'a pas été remarqué d'effet indésirable notable suite à l'administration de ces trois produits testés. Nous nous fondons ici uniquement sur la seule observation du comportement de l'animal. Cependant cette recherche n'était pas le but de cette étude.

II.5. DISCUSSION

II.5.1. Comparaison avec les données de la littérature

Suite à notre expérimentation, nous retrouvons que le test effectué à 50 trs/min en lumière normale est le plus approprié pour déclencher un malaise chez un animal sensible. De même on observe que la sous-espèce *boliviensis* est plus sensible que la *sciureus*. En revanche, il n'y a pas de différence entre les mâles et les femelles. Nous pouvons donc en conclure que l'expérience et les résultats d'ORDY et BRIZZEE sont reproductibles; de plus c'est un bon protocole de sélection des individus les plus sensibles au mal des transports.

Au niveau du temps de latence, ORDY teste aussi l'homogénéité des résultats suivant les groupes, et il en ressort que s'il n'y a pas d'effet du sexe pour l'incidence de la cinétose, les mâles vomissent beaucoup plus rapidement que les femelles.

Dans notre première étude, on trouve un temps de latence à 10 t/min inférieur à celui observé à 25 ou 50 trs/min. Cette valeur étant issue du seul vomissement qui s'est produit à cette vitesse de rotation, sur le singe L3 qui apparaît comme le plus sensible aux stimulations cinétogènes, on ne peut en aucun cas faire de comparaison statistique. On trouve ici la limite de notre expérimentation suite au faible nombre d'animaux inclus dans l'étude.

II.5.2. Etude pharmacologique

a. Effet taille de l'échantillon

Notre deuxième étude met en évidence un effet de la cinnarizine, malgré la petite taille de l'échantillon testé. En revanche, l'association de référence chez l'Homme, la scopolamine avec la dexamphétamine, n'a pas d'activité significativement différente par rapport au placebo. De même pour le cas de l'homéopathie, il semble qu'il y ait un effet mais qui n'est pas assez important pour que le test statistique montre une différence. Il apparaît donc nécessaire d'augmenter le nombre d'individus dans l'expérimentation afin de pouvoir discriminer de façon plus précise les différents principes actifs testés.

b. Effet dose

En effet, nous avons utilisé des molécules qui n'ont pas toujours fait l'objet d'une étude pharmacologique chez le Singe précédemment. Nous avons donc, dans le cas de la cinnarizine, extrapolé à partir des données sur l'Homme pour trouver une dose potentiellement efficace, ce qui a eu lieu. Mais, il semble intéressant de tester cette molécule à différentes posologies pour en définir la dose optimale, dans cette espèce de primate. Pour

illustrer cette idée, CHEUNG *et al.* (1992), dans leur expérience testent plusieurs principes actifs à différentes concentrations. Si nous prenons par exemple le cas de la flunarizine, molécule différent de la cinnarizine par la seule présence de deux groupements fluor, les auteurs montrent une activité antinaupathique chez le Saïmiri seulement si la posologie est au moins égale à 10 mg/kg. Pour remarque, nous avons montré dans notre étude une action de la cinnarizine dès la posologie de 0,2 mg/kg.

Dans le cas de la scopolamine associée à la dexamphétamine, malgré l'application de la posologie efficace définie par CHEUNG *et al.*, nous ne retrouvons pas de différence statistique avec l'effet du placebo, même si toutefois on observe une forte diminution du nombre de vomissements. Nous pouvons alors nous demander si la posologie administrée a été réellement absorbée par le singe.

c. Effet de la voie d'administration

Nous avons utilisé la voie orale. Ce mode d'administration peut présenter de nombreux risques, tels que le stress engendré si l'on gavage un animal. D'autre part, on peut entraîner des signes cliniques, comme un ptyalisme intense, des mâchonnements, pouvant interférer avec les variables observées. Cependant, l'utilisation d'un vecteur à ces molécules, sous forme de friandise pour le singe, permet une prise des principes actifs de façon spontanée, diminuant ainsi ces risques. Aussi, pour des raisons de facilité et de bien-être animal, nous avons privilégié cette voie.

Toutefois, l'absorption se faisant au niveau de la muqueuse digestive, nous ne connaissons pas la pharmacocinétique des molécules testées avec cette voie d'administration. Nous ne maîtrisons donc pas la fraction biodisponible et le moment du pic de concentration dans l'organisme.

Une voie parentérale, comme par exemple l'intraveineuse dans la veine de la queue, aurait impliqué une contention rigoureuse de l'animal et donc un stress. En revanche, l'injection intramusculaire est un mode d'administration qui est à étudier, en fonction d'une faible contention nécessaire et d'une dose administrée mieux contrôlée.

d. Effet des traitements

Sur les sept singes testés, le temps d'apparition du vomissement est en général augmenté lorsque les animaux sont traités. Toutefois, nous voyons que ce temps pour deux de ces singes, n° 31 et 37, est diminué, ce qui semble être l'effet opposé de ce qui est souhaité. Il semble au regard de leur comportement qu'ils soient plus actifs et plus curieux aux stimuli visuels dans la boîte expérimentale après avoir reçu leur traitement. Ce phénomène est bien observé sur le singe n°31 après qu'il ait absorbé la scopolamine et la dexamphétamine. Cette activité, la multiplication des mouvements du corps et surtout de la tête par rapport au corps pourraient être à l'origine de l'apparition plus précoce du malaise. L'animal reproduit alors spontanément les accélérations de CORIOLIS.

e. Risque d'entraînement

Chez les animaux inclus dans l'étude pharmacologique de l'expérience, nous avons procédé à 24 stimulations cinétogènes, espacées les unes des autres de 10 jours. Nous pouvons craindre alors un effet d'habituation, et ainsi une désensibilisation de l'animal aux stimuli. Seul le singe n°37 a présenté des vomissements lors de la répétition des tests avec le placebo après la série des traitements. L'animal L3 n'en a pas présenté. Mais si nous comparons son comportement dans le cylindre entre les essais de la première étude et ceux à la fin de l'expérimentation, nous remarquons qu'il adopte une position couchée en décubitus sternal, la tête entre les membres supérieurs, que l'on trouve qualifiée dans la littérature de "sopite syndrom". D'autre part, de nombreuses contractions abdominales sont visibles, ce qui fait penser à un malaise gastrique. Nous pouvons donc considérer que les animaux sélectionnés restent sensibles à la cinétose, malgré la répétition des stimulations.

II.4.3. Perspectives

Dans notre protocole, nous avons choisi de ne surveiller que la présence ou non du vomissement au cours de la stimulation. Ce paramètre est considéré comme le signe pathognomonique de la cinétose et obtient la note la plus élevée dans l'échelle de CHEUNG pour quantifier ce malaise. Il n'en reste pas moins vrai que même si le vomissement est le phénomène le plus visible et le plus important, certains animaux, ou humains, peuvent présenter uniquement un état de mal-être comme le "Sopite Syndrom". De plus, l'activité d'un traitement peut ne faire disparaître que le vomissement sans pour autant améliorer les autres symptômes accompagnant la naupathie (cas du singe L3). Aussi, si nous voulons poursuivre cette étude, il faudrait augmenter le nombre de caméras pour surveiller de façon plus précise les réactions de l'animal; puis, à partir de ces observations comportementales, établir une notation du malaise de l'individu testé suivant les différents principes actifs appliqués. Cela permettrait de quantifier l'effet de ces traitements.

Par ailleurs, l'observation d'autres variables objectives comme les variations de la fréquence cardiaque peut être envisagée. Contrairement à l'étude du comportement où l'on risque d'avoir un effet subjectif de l'observateur, l'étude d'un tracé d'électrocardiogramme ou de la tension artérielle nous libérerait de ce biais.

La multiplication des variables à observer servirait donc à mieux évaluer l'activité antinaupathique des différents traitements, mais aussi à mettre en évidence les potentiels effets indésirables accompagnant la prise de ces principes actifs.

Cependant nous voyons que l'activité de l'animal dans la cage peut fortement influencer sa sensibilité à la cinétose, en générant les accélérations de CORIOLIS par les mouvements de la tête. Il faudrait pouvoir alors solidariser la tête par rapport au corps de l'individu et à la cage, ou limiter ses mouvements, afin d'imposer une stimulation pathogène identique et reproductible entre chaque singe, sans engendrer pour autant un stress supplémentaire.

Au plan pharmacologique il serait intéressant de comparer notre essai thérapeutique, avec la cinnarizine, avec ceux effectués sur les humains auxquels nous n'avons pas eu accès.

CONCLUSION

La cinétose est liée aux stimulations des organes impliqués dans l'équilibration, c'est à dire aux appareils visuel et vestibulaire. L'hypothèse la plus probable aujourd'hui est celle de la théorie des conflits qui se produirait au moment de l'intégration des différentes informations sur la position spatiale de l'organisme. Bien que ces stimulations puissent être d'origine très différentes les unes des autres, la symptomatologie reste la même, allant de la simple indisposition au malaise, en passant par les vomissements. L'incidence ainsi que l'importance des effets de ce phénomène sont variables et dépendent de la race, de l'espèce chez les animaux, du sexe et de l'âge chez l'être humain.

Dans le cas du singe écureuil, nous avons montré que cette espèce de primate non humain était sensible, dans une forte proportion (58%), au mal des transports et présentait des symptômes objectifs identiques à ceux de l'Homme. Dans la première étude, nous avons confirmé le fait que la sensibilité est accrue chez la sous-espèce *boliviensis*. Les autres résultats obtenus dans notre étude, indiquent que la stimulation définie par ORDY et BRIZZEE (1980) est reproductible.

La deuxième étude met en évidence l'activité antinaupathique de la cinnarizine, effet supérieur à celui de l'association scopolamine-amphétamine. Cette expérimentation montre aussi l'importance du facteur individuel, que ce soit pour la sensibilité à la cinétose ou pour la réponse au traitement. Aussi, les résultats observés et les conclusions que nous pouvons en tirer sont limités par le faible nombre d'animaux inclus dans l'étude.

Tout semble donc indiquer que le singe *Saimiri boliviensis boliviensis* serait un modèle expérimental pertinent pour les études précliniques des molécules antinaupathiques.

Un suivi plus complet peut être envisagé par la multiplication des caméras pour observer le comportement de l'animal, mais on peut aussi penser à suivre des variables physiologiques sans avoir recours à des méthodes invasives, telle que la variabilité de la fréquence cardiaque, qui permet d'appréhender la balance ortho-parasympathique. Toutefois, il est difficile d'appareiller et de laisser les instruments sur un singe sans avoir une bonne contention de l'animal. En effet, l'animal est très agile et retirera rapidement tout ce qui peut le gêner. Aussi, si nous désirons aller plus loin dans le contrôle de la symptomatologie de la cinétose, il faudrait pouvoir implanter à demeure et sous anesthésie des capteurs, par exemple pour suivre

les contractions au niveau gastrique, observer les variations de la pression artérielle ou de l'électrocardiogramme. De même, la mise en place d'un site d'injection en sous-cutanée avec cathétérisme veineux assurerait une voie d'administration sûre et en limitant les risques sanitaires et de stress.

La cinétose peut avoir des conséquences très délétères sur les performances des personnels devant être opérationnels. Ainsi, la découverte d'un traitement antinaupathique dénué d'effet secondaire serait particulièrement intéressante. De plus, ces médicaments pourraient être appliqués à d'autres maladies de l'appareil vestibulaire, dominées par les vertiges et leur résultantes, comme dans le syndrome de MENIERE ou les névrites vestibulaires.

BIBLIOGRAPHIE

- ALHALEL A., ZIV I., VERSANO D., RUACH M., ALKALAY M., ALMOG S., IZRAELI S., GLOVINSKI J. (1995) : Ocular effects of hyoscine in double dose transdermal administration and its reversal by low dose pyridostigmine. *Aviat. Space Environ. Med.*, **66**, 1098-1101.
- ANDRIEU M. (1999) : Cinétose dans les armées. Epidémiologie et prophylaxie. Rapport d'essais n°6/ CEV Brétigny/ SDT/ LAMAS.
- BAUDIN-FAYOLLE N. : Intérêt du mouton en chirurgie cardiaque expérimentale. Application à l'étude d'une autobioprothèse valvulaire mitrale. Thèse Mèd. Vét., Alfort, 2001, n° 092.
- BENSON A.J. (1977) : Possible mechanisms of motion and space sickness. *In :Life-sciences Research in Space*. Report SP-130. Paris : European Space Agency.
- BENSON A.J. (1984) : Motion sickness. *In Vertigo*. Ed Dix and Hood, 391-426.
- BIANCHI A.L. (1996) : Mécanismes nerveux centraux responsables du vomissement. *In : L'Homme face aux contraintes de l'environnement*, Congrès Science et Défense 1996, Paris, Dunod éditeur, tome 1, p 4558.
- BOUILLON J.N., LAGARDE D., RICHARD D. (1990) : La cinétose et ses traitements. *Impact Médecin*, **23**, 10-19.
- CARPENTER D.O., BRIGGS D.B., STROMINGER N.L. (1984) : Peptide induced emesis in dogs. *Brain Res.*, **11**, 277-281.
- CHELEN W., KABRISKY M., HATSELL C., MORALES R., FIX E., SCOTT M. (1990) : Use of phenytoin in the prevention of motion sickness. *Aviat. Space Environ. Med.*, **61**, 1022-1025.
- CHEUNG B.S.K., MONEY K.E., KOHL R.L., KINTER L.B. (1992) : Investigation of anti-motion sickness drugs in the squirrel monkey. *J Clin. Pharmacol.*, **32**, 163-175.
- DICTIONNAIRE DES TERMES DE MEDECINE (1994). 23^{ème} édition. Ed Maloine, Paris, 1058p

- EVERSMANN T., GOTTMANN M., UHLICH E., ULBRECHT G., VON WERDER K., SCRIBA P.C. (1978) : Increased secretion of growth hormone, prolactin, antidiuretic hormone, and cortisol induced by the stress of motion sickness. *Aviat. Space Environ. Med.*, **49**, 53-57.
- FOX R.A. (1992) : Current status : animal models of nausea *In: Mechanisms and Control of Emesis*, édité par Bianchi A.L., Grelot L., Miller A.D., King G.L., John Libbey Eurotext/INSERM, Paris, 341-350.
- GIRY P (1995) : *Le mal des transports. Cinétoses*. Institut de Médecine Navale du Service de Santé des Armées, 18p.
- GRAPHPAD (1999) : *Prism ND*, version 3.00.
- GRAYBIEL A., KNEPTON J. (1976) : Sopite Syndrom: A sometimes sole manifestation of motion sickness. *Aviat Space Environ Med.*, **47**, 873-882.
- GRAYBIEL A., WOOD C., MILLER E., CRAMER D. (1968) : Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp. Med.*, **39**, 453-455.
- GRZIMEK B. (1975) : *Le monde animal en 13 volumes*. Ed. Stauffacher, Zurich. X, chap. XII-XXII, 237-544.
- HERSHKOVITZ P. (1984) : Taxonomy of squirrel monkeys genus *Saimiri*: A preliminary report with description of hitherto unnamed form. *Am. J. Primatol.*, **7**, 155-210.
- KERGUELEN M. (1996) : Le traitement des cinétoses. *Rev. Méd. Aéro. et Spat.* **35**, 129-137.
- KERGUELEN M., LEJEUNE D., LEGER A. (1992) : Prévention des cinétoses par les antagonistes du calcium. *Trav. Sci. Serv. Santé Armées*, **13**, 261-2.
- KNOX A.P., STROMINGER N.L., BATTLES A.H., CARPENTER D.O. (1993) : Behavioral studies of emetic sensitivity in the ferret. *Brain Res. Bull.*, **31**, 477-484.
- LAWATHER A., GRIFFIN M.J. (1987) : Prediction of the incidence of motion sickness from the magnitude, frequency and duration of vertical oscillation. *J. Acoust. Soc. Am.*, **29**, 535-552.
- LAWATHER A., GRIFFIN M.J. (1988) : Motion sickness and motion characteristics of vessels at sea. *Ergonomics*, **31**, 1373-1394.

- LEE J.A., WATSON L.A., BOOTHBY G. (1986) : Calcium antagonists in the prevention of motion sickness. *Aviat. Space Environ. Med.*, **57**, 45-48.
- LEGER A. (1989) : Le mal de l'espace. *Tempo Médical*, **371**, 28-29.
- LEGER A. (1991) : Evaluation et prédiction de la susceptibilité aux cinétoses. A.G.A.R.D.-L.S-175, 8.
- LUCOT J.B. (1992) : Prevention of motion sickness by 5-HT1A agonists in cats *In: Mechanisms and Control of Emesis*, édité par Bianchi A.L., Grelot L., Miller A.D., King G.L., John Libbey Eurotext/INSERM, Paris, 195-201.
- MIDDELTON C.C., CLARKSON T.B., LOFLAND H.B., PRICHARD R.W. (1964) : Atherosclerosis in the squirrel monkey. *Arch. Pathol.*, **78**, 16-23.
- MINOR J.L.(1896) : Seasickness: its cause and relief. *N-Y. J. Med.*, **64**, 522-523.
- MONEY K.E., FRIEDBERG J. (1964) : The role of the semicircular canals in causation of motion sickness and nystagmus in the dog. *Can. J. Physiol.*, **42**, 793-801.
- NAPIER J.R., NAPIER P.H. (1973) : *a handbook of living Primates, Morphology, Ecology and behavior of Nonhuman Primates*.415 pp, London-New York, Academic Press inc.

Part I: chap. 6: Teeth, Digestion and Diet. p 20-26

Part II: Vital statistic of Primates. p 408-416

- ORDY J.M., BRIZZEE K.R. (1980) : Motion sickness in the squirrel monkey. *Aviat Space Environ Med.*, **51**, 215-223.
- PARISELLE J., MAY F., MAILLE M., HELIES P., RIGAL-SASTOURNE J.C., BODAGHI B., ROUX L., BATISSE J.L., CREPY P. (1995) : la scopolamine transdermique: ses dangers en aéronautique. *Méd Aéro. et Spat.*, **34**, 31-33.
- PERRIN C. (1994) : Mal des transports ou cinétose. *Rev. Prat.*, **44**, 350-353.
- PINGREE B.J.W., HOCKENHULL N., WOOD M.R.F., PETHYBRIDGE R.J. (1989) : A double blind placebo controlled comparison of hyoscine with early administered cinnarizine in increasing tolerance to a nauseogenic cross coupled motion challenge. *Pharmaceutic. Med.*, **4**, 29-42.
- REASON J.T., BRAND J.J. (1975) : Motion Sickness. *Academic Press*, London

- STOTT J.R.R., GOLDING J.F. (1996) : Le mal des transports *In: L'homme face aux contraintes de l'environnement*, Congrès Science et Défense 1996. Paris, Dunod Editeur, Tome 1, 25-33.
- STOTT J.R.R., BARNES G.R., WRIGHT R.J., RUDDOCK C.J.S. (1989) : The effect of motion sickness and oculomotor function of GR 38032F, a 5-HT₃ receptor antagonist with anti-emetic properties. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 147-157.
- TAYLOR N.B.G., HUNTER J., JOHNSON W.R. (1957) : Antidiuresis as a measurement of laboratory induced motion sickness. *Can. J. Biochem. Physiol.*, **35**, 1017-1027.
- TYLER D.B. (1946) : The influence of a placebo, body position and medication on motion sickness. *Am. J. Physiol.*; 146.
- Dictionnaire VIDAL (1989). 65^{ème} édition. Editions du Vidal. Paris, 1911p.
- WHITELEY H.E., EVERITT J.L., KAKOMA I., JAMES M.A. (1987) : Pathologic changes associated with fatal Plasmodium falciparum infection in the Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis boliviensis*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **37**, 1-8.