



HAL
open science

Etude de la souris "dystonia musculorum", modèle d'une déafférentation spinale et trigéminale: contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives

Arnaud Lafon

► To cite this version:

Arnaud Lafon. Etude de la souris "dystonia musculorum", modèle d'une déafférentation spinale et trigéminale: contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01733077

HAL Id: hal-01733077

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733077>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double

ACADÉMIE DE NANCY – METZ



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY I
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2006

N° 2604

THÈSE

Pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE

Par

Arnaud LAFON

Né le 10 Avril 1978 à ARRAS (Pas de Calais).

**ÉTUDE DE LA SOURIS « *dystonia musculorum* »,
MODÈLE D'UNE DÉAFFÉRENTATION SPINALE
ET TRIGÉMINALE : CONTRIBUTION A
L'ÉTUDE DES PATHOLOGIES HUMAINES
NEURODÉGÉNÉRATIVES**

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Avril 2006

DB 32614

Examineurs de la thèse :

M^{lle} C. STRAZIELLE
M. P. BRAVETTI
M. D. ANASTASIO
M^{lle} C. CLEMENT

Professeur des universités
Maître de Conférences des universités
Praticien hospitalier
Assistant hospitalier universitaire

Président
Juge
Juge
Juge

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 070847 0



ACADÉMIE DE NANCY – METZ

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY I
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2006

N° 2604

THÈSE

Pour le

**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Par

Arnaud LAFON

Né le 10 Avril 1978 à ARRAS (Pas de Calais).

**ÉTUDE DE LA SOURIS « *dystonia musculorum* »,
MODÈLE D'UNE DÉAFFÉRENTATION SPINALE
ET TRIGÉMINALE : CONTRIBUTION A
L'ÉTUDE DES PATHOLOGIES HUMAINES
NEURODÉGÉNÉRATIVES**

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Avril 2006

DB 32614

Examineurs de la thèse :

M^{lle} C. STRAZIELLE
M. P. BRAVETTI
M. D. ANASTASIO
M^{lle} C. CLEMENT

Professeur des universités
Maître de Conférences des universités
Praticien hospitalier
Assistant hospitalier universitaire

Président
Juge
Juge
Juge



Vice-Doyens : Dr. Pascal AMBROSINI - Dr. Jean-Marc MARTRETTE - Dr Jacques PREVOST
Membres Honoraires : Pr. F. ABT - Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG
Pr. M. VIVIER
Doyen Honoraire : Pr. J. VADOT

Sous-section 56-01 Pédodontie	Mme M. Mme Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST** Jacques HELPER Violaine (Minaud) MARCHETTI Nancy MEDERLE Angélique	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme Mlle M.	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> Vacant au 01/11/2006 BRAVETTI Morgane GEORGE Olivier	Professeur des Universités* MCUPH Assistant Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M. M. Mlle	<u>WEISSENBACH Michel</u> ARTIS Olivier CLEMENT Céline	Maître de Conférences* Assistant Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. M. M. Mme M.	<u>MILLER** Neal</u> AMBROSINI Pascal PENAUD Jacques BACHERT Martine PONGAS Dimitrios	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. Mlle M.	<u>BRAVETTI Pierre</u> ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian LE Audrey PERROT Ghislain	Maître de Conférences Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. Mme	<u>WESTPHAL** Alain</u> MARTRETTE Jean-Marc MOBY Vanessa (Stutzmann)	Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. M. M.	<u>AMORY** Christophe</u> PANIGHI Marc FONTAINE Alain BONNIN Jean-Jacques CLAUDON Olivier ENGELS DEUTSCH** Marc SIMON Yorick	Maître de Conférences Professeur des Universités* Professeur 1 ^{er} grade* Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. M. M. M. M. M.	<u>SCHOUVER Jacques</u> LOUIS** Jean-Paul ARCHIEN Claude LAUNOIS** Claude KAMAGATE Sinan HELPER Maxime JHUGROO Khoondial SEURET Olivier WEILER Bernard	Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant associé au 1/10/05 Assistant Assistant Assistant Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M.	<u>STRAZIELLE** Catherine</u> Vacant au 01/09/2005 AREND Christophe	Professeur des Universités* Maître de Conférences Assistant

italique : responsable de la sous-section

* temps plein - ** responsable TP

Nancy, le 01.01.2006

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE



Mademoiselle le Professeur Catherine STRAZIELLE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Habilité à diriger des Recherches par l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Responsable de la sous-section : Sciences Anatomiques et Physiologiques,
Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie.

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et d'avoir diriger ce travail qui, sans vous, ne serait rien.

Nous vous sommes particulièrement reconnaissant d'y avoir donné tant d'attention et de temps.

Votre rigueur, votre professionnalisme et votre bienveillance nous ont amenés à progresser sans cesse.

Nous vous remercions infiniment de nous avoir initiés à ce domaine si enrichissant qu'est la recherche.

Soyez sûrs que votre enseignement nous servira.

Sachez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde admiration et de notre grand respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur Pierre BRAVETTI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doyen de la Faculté d'Odontologie de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Docteur de l'Université Henri Descartes de Paris V

Maître de Conférences des Universités

Responsable de la Sous-Section : Chirurgie buccale, Pathologie et
Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner.

Nous vous sommes très reconnaissant de nous avoir accueilli et soutenu durant notre cursus à la faculté de Nancy.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur Daniel ANASTASIO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Praticien Hospitalier
Odontologiste des hôpitaux
Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Thionville
Département d'Odontologie du CHR de Metz-Thionville

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter de juger cette thèse.

Travailler à vos côtés durant notre internat fut un réel plaisir et une précieuse source d'enseignements autant pratiques que théoriques.

Vos connaissances et votre bienveillance nous ont permis de parfaire notre apprentissage.

Nous espérons être à la hauteur quant à l'application de votre savoir que vous nous avez permis d'acquérir.

Votre dévouement et votre passion resteront pour nous un exemple.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande estime.

A NOTRE JUGE

Mademoiselle Céline CLEMENT

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant Hospitalier Universitaire
Sous-Section : Prévention, Epidémiologie, Economie de Santé,
Odontologie légale

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir faire partie de notre jury de thèse.

Tout au long d'une année, vous nous avez permis de profiter de votre expérience, de vos encouragements et de votre soutien.

Soyez assurée de nos sentiments de profonde reconnaissance et de sincère gratitude.

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour m'avoir toujours poussé et soutenu. Je vous dédis cette thèse.
J'espère aujourd'hui, mériter la fierté que vous me témoignez.

A MA PETITE SŒUR, VALERIE

Ton courage et ta persévérance t'ont fait soulever des montagnes. Je te souhaite encore beaucoup de réussite et pour cela je n'ai aucune crainte.
Trouve dans cette thèse le soutien que je puisse te donner.

A MA MARAINNE, LOLA

Pour tes conseils, si précieux et si importants, c'est un peu grâce à toi si je suis ici, dans un cursus médical qui me va si bien.
Merci d'être toujours là quand j'en ai besoin.

A MA FAMILLE

A celle du Nord avec mes oncles, Gervais, Daniel, René-Claude, mes tantes, mes grandes tantes, Pirette et Claire pour votre gentillesse et votre générosité. A tous mes cousins et mes cousines. Vous avez su me transmettre l'esprit de famille, la générosité, le savoir vivre, l'hospitalité, la simplicité.

A celle du Sud, la douceur de vivre, avec mon oncle Vévé, merci pour m'avoir transmis tant de culture et d'envies d'avoir envie de découvrir, merci d'avoir aiguisé ma curiosité ; à Tante Geneviève, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, merci à Georges pour ta spontanéité et ton sens de l'hospitalité. A mes petits cousins.

A Mamie Solange pour la morale, a Papi Charles pour ta mauvaise humeur.

EN MEMOIRE

Mamie Lucienne et papi René qui me manquent tant.
A mamie Nathalie, A mamie Rosalie.
A tout les autres qui sont partis trop tôt et à qui je
pense.

A TOULOUSE,

A tout mes amis, du lycée, de la Fac, mon PACS,
Marco, Yasin, David-Alex et tout les autres.

A NANCY,

A Clémence.

A tous mes nouveaux amis, amis pour la vie, qui m'ont
accueilli dans cette belle région, A Francis, Toff,
Coauch, Hyppolite et tout les étudiants de la Fac que je
connais et à tout les autres.

A toutes les connaissances que j'ai croisé en Lorraine,
qui m'ont tant apporter.

A ceux qui m'ont aidé et collaboré à écrire ce
travail...ceux que je cite et reconnaitron

ÉTUDE DE LA SOURIS
« *dystonia musculorum* »,
MODÈLE D'UNE
DÉAFFÉRENTATION SPINALE ET
TRIGÉMINALE :
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
PATHOLOGIES HUMAINES
NEURODÉGÉNÉRATIVES



- SOMMAIRE -

INTRODUCTION.....	1
I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SENSORIMOTRICITÉ.....	3
1. La sensorimotricité.....	4
1.1. Rappels anatomo-physiologiques.....	4
1.1.1. Définition.....	4
1.1.2. Les différentes sensibilités.....	4
1.1.3. Structure et organisation des récepteurs sensitifs.....	5
1.2. Les centres segmentaires de la sensorimotricité.....	6
1.2.1. La moelle épinière.....	6
➤ Morphologie externe.....	6
➤ Structure de la corne ventrale et de la corne dorsale.....	7
➤ Substance blanche proprement dite.....	8
1.2.2. Le complexe nucléaire sensitif du nerf trijumeau.....	9
➤ Vue d'ensemble.....	9
➤ Morphologie du complexe sensitif.....	9
1.3. Organisation générale des voies.....	11
1.3.1. Les voies sensitives.....	11
➤ Origine et trajet des sensibilités empruntant le lemnieque médian.....	11
➤ Origine et trajet des sensibilités empruntant les voies extrallemniscals.....	12
➤ Particularité des voies trigémino-thalamiques.....	13
➤ Origine et trajet des sensibilités spino et trigémino-cérébelleuses.....	16
1.3.2. Les voies de la motricité.....	18
➤ La voie motrice pyramidale.....	18
➤ Les voies motrices extra-pyramidales.....	19
➤ Terminaison des voies motrices.....	19
1.4. Réflexe myotatique et motricité réflexe.....	21
1.4.1. Définition.....	21
1.4.2. Voies du réflexe myotatique.....	22
1.4.3. La motricité et son contrôle.....	23
2. Physiopathologie des déafférentations.....	26
2.1. Pathologies humaines.....	26
2.1.1. Description des lésions et symptomatologie clinique.....	26
2.1.1.1. La sclérose en plaques.....	26
➤ Description des lésions.....	26
➤ Le diagnostic.....	27
➤ Symptomatologie clinique.....	28
2.1.1.2. La maladie de Friedreich.....	30
➤ Description des lésions.....	30
➤ Symptomatologie clinique.....	34

2.2. Modèles animaux de déafférentation.....	36
2.2.1. Déafférentation par lésion trigéminal.....	37
2.2.2. Déafférentation résultant de mutation génétique.....	39
II. LA SOURIS « <i>DYSTONIA MUSCULORUM</i> ».....	40
1. Description générale de la mutation.....	41
2. Etude comportementale.....	42
2.1. Phénotype de la souris <i>Dst^{dt-J}</i>	42
2.2. Conditions d'élevage.....	44
2.3. Comportement sensorimoteur.....	44
2.3.1. Observation dans la cage avant le sevrage.....	44
2.3.2. Observation dans la cage après le sevrage.....	47
2.4. Les études neuro-comportementales.....	48
2.4.1. Etude du SHIRPA.....	48
2.4.1.1. Réflexes.....	50
2.4.1.2. Facteurs biologiques.....	51
2.4.1.3. Evaluation sensorielle.....	51
2.4.2. Evaluation de l'activité motrice.....	53
2.4.2.1. L'open-field.....	53
2.4.2.2. Le test de la poutre.....	54
2.5. Comportement social des souris <i>Dst^{dt-J}</i>	55
3. Expression génique de la mutation.....	56
3.1. La dystonine.....	56
3.2. Localisation normale de la dystonine.....	58
4. Etude histologique et neurochimique.....	60
4.1. Lésions tissulaires.....	60
4.1.1. Système nerveux périphérique.....	60
4.1.1.1. Lésions ganglionnaires.....	60
4.1.1.2. Lésions des fibres nerveuses.....	62
4.1.1.3. Lésions des cellules gliales.....	63
4.1.1.4. Lésions des récepteurs sensitifs.....	64
4.1.2. Système nerveux central.....	65
4.1.2.1. Lésions de la moelle épinière.....	65
4.1.2.2. Lésion de l'encéphale.....	69
4.1.3. Muscles.....	69

4.2. Etudes expérimentales.....	72
4.2.1. Tissus	
nerveux.....	72
4.2.1.1. Etude de l'activité métabolique.....	72
➤ Le cytochrome oxydase : marqueur de l'activité	
métabolique tissulaire.....	72
➤ Objectifs de l'étude du marquage au cytochrome	
oxydase.....	73
➤ Matériels et méthodes du marquage au cytochrome	
oxydase.....	73
➤ Résultats de l'activité neuronale.....	77
➤ Discussion des résultats de l'activité neuronale.....	90
4.2.1.2. Visualisation des lésions tissulaires.....	98
➤ Le Fluoro-Jade B : marqueur de lésions tissulaires.....	98
➤ Objectifs de l'étude du marquage au Fluoro-Jade	
B.....	98
➤ Matériels et méthodes du marquage au Fluoro-Jade	
B.....	98
➤ Résultats des lésions tissulaires.....	99
➤ Discussion des résultats des lésions tissulaires.....	103
4.2.1.3. Mesure des taux de vitamines B12 et B9.....	105
➤ Objectifs de l'étude.....	105
➤ Dosage des vitamines B12 et B9.....	105
➤ Résultats du dosage des vitamines B12 et B9.....	107
4.2.2. Histologie et altération des tissus musculaires.....	109
4.2.2.1. Objectifs de l'étude.....	109
4.2.2.2. Matériels et méthodes.....	113
➤ Animaux et préparation des tissus.....	113
➤ Marquage histochimiques et biologiques.....	113
4.2.2.3. Résultat de l'activité métabolique tissulaire	
musculaire.....	114
➤ La masse musculaire linguale.....	114
➤ Le muscle masséter.....	116
➤ Le muscle fléchisseur superficiel de l'extrémité de la	
patte postérieure.....	117
4.2.2.4. Discussion.....	119
5. Analyse avec les pathologies humaines.....	121
5.1. L'ataxie de Friedreich.....	121
5.2. La sclérose en plaques.....	123

III. TROUBLES STRUTURAUx ET FONCTIONNELS DU SYSTEME MANDUCATEUR DANS LE CAS DE DEAFFERENTATION AIGUES OU DEGENERATIVES.....	124
1. Lésions dégénératives.....	125
1.1. Ataxie de Friedreich.....	125
1.1.1. Troubles de la phonation.....	125
1.1.2. Répercussions sur la santé bucco-dentaire.....	127
1.2. Sclérose en plaques.....	128
1.2.1. La douleur.....	128
1.2.2. Les paresthésies.....	129
1.2.3. Les spasmes musculaires.....	129
1.2.4. La mastication.....	129
1.2.5. La dysphagie.....	129
1.2.6. La phonation.....	130
1.2.7. Les soins dentaires.....	130
2. Lésions aiguës.....	130
2.1. Accidents nerveux lors d'avulsions de dents de sagesse.....	131
2.1.1. Lésions du nerf alvéolaire inférieur.....	131
2.1.2. Lésions du nerf lingual.....	132
2.1.3. Lésion du nerf mentonnier.....	132
2.2. Accidents nerveux lors d'ostéotomies maxillaires ou mandibulaires...	132
2.3. Le zona trigéminal.....	135
2.3.1. Pathogénie.....	135
2.3.2. Les formes cliniques.....	136
➤ Le zona ophtalmique.....	136
➤ Le zona maxillaire.....	136
➤ Le zona mandibulaire.....	136
➤ Les algies.....	137
2.3.3. Histologie des lésions nerveuses.....	137
CONCLUSION.....	139
BIBLIOGRAPHIE.....	140

INTRODUCTION

En odontologie, les lésions par compression, étirement ou section du nerf trijumeau sont des complications graves des soins chirurgicaux et plus particulièrement des avulsions des dents de sagesse mandibulaires. Ce type de traumatisme est responsable au niveau périphérique d'une déafférentation partielle ou totale, transitoire ou permanente. Il en résulte des troubles de la sensibilité donnant parfois des douleurs chroniques et paroxystiques. Cependant, si la littérature relate des troubles fonctionnels, comme une déficience du broyage physiologique, elle ne rapporte pas de troubles moteurs caractéristiques de cette perte sensitive.

Par contre, dans certaines maladies neurodégénératives qui touchent le versant sensitif de la motricité, la répercussion fonctionnelle motrice est importante et touche le système manducateur au même titre que le système locomoteur.

La souris « *Dystonia musculorum* » (Dst^{dt-J}) est un modèle animal qui, en affectant les voies afférentes sensitives du système nerveux périphérique et central donne une ataxie sensitive sévère. Ce modèle présente une lésion dégénérative du système nerveux sensitif touchant principalement les fibres de gros diamètre, fortement myélinisées, véhiculant la proprioception et le tact épicrotique. Au cours d'un travail de D.E.A. effectué au sein du laboratoire de Pathologie Moléculaire et Cellulaire des Nutriments (INSERM U 724) et du laboratoire de Microscopie Électronique de la Faculté de Médecine de Nancy, nous nous sommes intéressés aux répercussions de ces lésions sensitives sur les fonctions motrices trigéminales et spinales. Des études structurales et neurochimiques d'une part, et comportementales d'autre part, ont été effectuées par l'équipe du laboratoire et sont exposées dans ce travail.

La première partie s'attache à poser les bases fondamentales de la sensorimotricité et à situer le contexte scientifique de l'étude. Les principales pathologies humaines de déafférentation et les modèles animaux qui servent à leur étude y sont décrits.

La deuxième partie présente l'ensemble des résultats structuraux et fonctionnels obtenus à ce jour chez la souris Dst^{dt-J} par l'équipe du laboratoire.

Une étude comparative de ce modèle animal étudié avec des pathologies aiguës et dégénératives retrouvées chez l'homme fait l'objet de la troisième partie.



- PREMIERE PARTIE –

**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA
SENSORIMOTRICITÉ**

1. La sensorimotricité.

1.1. Rappels anatomo-physiologiques.

1.1.1. Définition.

La sensorimotricité regroupe des fonctions qui permettent à l'individu d'évoluer et de réagir dans son environnement. Elle est sous le contrôle du système nerveux central.

La sensorimotricité découle du rapport perpétuel entre la reconnaissance des informations (la gnosie) et l'élaboration d'un acte moteur (la praxie). La gnosie s'effectue par l'acheminement des informations par les voies afférentes qui arrivent au niveau de l'aire somesthésique principale (sentir) et des aires associatives (interpréter les informations). La praxie s'effectue à l'aide des voies réflexes partant du niveau segmentaire et des voies automatiques et volontaires partant du niveau supra-segmentaire. En dehors des mouvements réflexes, les mouvements volontaires sont largement perfectibles par l'apprentissage.

Le système nerveux est divisé en deux parties : 1) le système nerveux périphérique comprenant les récepteurs, les nerfs périphériques, les racines rachidiennes ou crâniennes ainsi que leurs ganglions respectifs; 2) le système nerveux central qui comprend les centres métamériques ou segmentaires (substance grise de la moelle épinière et noyaux des nerfs crâniens au niveau du tronc cérébral), les centres suprasegmentaires sous-corticaux dont les principaux sont la formation réticulée, le thalamus, le cervelet, le noyau rouge et les noyaux gris de la base), et le cortex cérébral sensorimoteur fronto-pariétal.

1.1.2. Les différentes sensibilités.

Les voies ascendantes (sensitives) commencent au niveau de récepteurs sensitifs spécifiques situés dans la peau (sensibilité superficielle ou extéroceptive) qui correspond au tact épicrotique, protopathique, à la sensibilité thermique et douloureuse. Les récepteurs sont

aussi situés dans les capsules articulaires, les muscles, ou les tendons (sensibilité profonde ou proprioceptive) correspondant à la sensibilité consciente (impressions spatiales, position du corps dans l'espace), inconsciente (sensibilité nécessaire pour réguler le tonus musculaire), et vestibulaire (impressions d'équilibre, de posture).

1.1.3. Structure et organisation des récepteurs sensitifs

Il existe plusieurs catégories fonctionnelles de sensibilité. Chacune d'elle possède, à son origine des récepteurs spécifiques. Pour des raisons de terminologie fonctionnelle et clinique, il est commode de classer ces différentes sensibilités, en fonction de leur trajet dans le névraxe. Les unes montent dans les cordons dorsaux de la moelle, atteignent la moelle allongée du tronc cérébral, et se regroupent pour former une voie sensitive majeure appelée lemnisque médian. Ainsi, **la sensibilité tactile précise épicrotique**, la sensibilité proprioceptive consciente, la baresthésie et la pallesthésie constituent le *système des sensibilités lemniscales*. Les autres montent dans le cordon latéral de la moelle (**sensibilités tactile diffuse protopathique**, thermique et algésique). Dans la moelle allongée elles sont situées en dehors du lemniscus. **Elles constituent le système des sensibilités extra-lemniscales.**

Enfin, un dernier groupe de sensibilité se rapporte à la **sensibilité proprioceptive inconsciente**. Leur trajet va de la moelle épinière au cervelet. **Elles sont appelées sensibilités spino-cérébelleuses.**

En bref, les différents modes de sensibilités peuvent être regroupés en trois catégories, en fonction de leur trajet dans le névraxe :

- 1) sensibilités lemniscales,
- 2) sensibilités extra-lemniscales,
- 3) sensibilités spino-cérébelleuses.

1.2 Les centres segmentaires de la sensorimotricité.

Avant d'étudier les trajets des différentes voies de la sensibilité, nous allons faire une description des deux centres segmentaires sensitifs de relais entre le système nerveux périphérique (protoneurone de la voie) et les centres supra-segmentaires du système nerveux central.

1.2.1. La moelle épinière.

➤ Morphologie externe.

C'est un cordon de tissu nerveux situé dans le canal vertébral et s'étendant de la première vertèbre cervicale (C1) à la deuxième vertèbre lombaire (L2). **La moelle présente deux renflements : un renflement cervical et un renflement lombaire** qui correspondent à la naissance des 2 plexus (brachial et lombo-sacré). La partie la plus inférieure de la moelle s'appelle le cône terminal, prolongé par le *filum terminal*. Elle est placée dans une enveloppe à double épaisseur formant les méninges.

La surface de la moelle épinière est parcourue par des sillons verticaux. Le plus large, placé sur la face ventrale, est appelé fissure médiane ventrale. Sur la face dorsale, il existe un sillon médian dorsal. Enfin, latéralement il existe des sillons collatéraux ventraux et dorsaux qui correspondent à l'émergence des fibres nerveuses qui forment les racines d'un nerf spinal.

Il existe 31 paires de nerfs rachidiens qui naissent de la moelle épinière. **Ce sont les nerfs périphériques pour le corps. Ils possèdent près de la moelle deux racines. La racine dorsale, sensitive, est pourvue d'un ganglion spinal dans lequel se trouve les corps cellulaires des neurones sensitifs (cellules en T). La racine ventrale, motrice est formée des axones des neurones moteurs. Le nerf spinal est donc un nerf mixte.**

En raison de la croissance différentielle de la moelle épinière et du canal vertébral, la disposition des racines, dans ce canal, varie selon le niveau considéré. Au niveau cervical, les racines sont pratiquement horizontales. Elles deviennent progressivement de plus en plus obliques le long de la moelle thoracique puis de plus en plus verticales au niveau de la moelle

lombo-sacrée. Globalement, la moelle épinière donne naissance à 8 nerfs spinaux cervicaux (de C1 à C8), 12 nerfs rachidiens thoraciques (T1 à T12), 5 nerfs spinaux lombaires (L1 à L5), 5 nerfs rachidiens sacrés (S1 à S5), 1 nerf spinal coccygien (C1). En tout, il existe donc 31 paires de nerfs spinaux.

La moelle épinière est formée par un noyau de substance grise entourée par la substance blanche. Au centre de la substance grise se trouve le canal de l'épendyme. La substance grise est formée par des amas de corps cellulaires des neurones, leurs dendrites et leurs synapses formant des noyaux. Ces amas cellulaires sont organisés en couches superposées que REXED (1952) numérote de I à X de la corne sensitive à la corne motrice. C'est le centre nerveux de la moelle. Cette substance grise, à la coupe, a la forme d'un papillon, permettant de reconnaître des expansions antérieures appelées cornes ventrales qui ont une fonction motrice, et des expansions postérieures appelées cornes dorsales qui ont une fonction sensitive. De part et d'autre du canal de l'épendyme se trouve la commissure grise antérieure et la commissure grise postérieure.

La partie centrale péri-épendymaire a une fonction végétative et synaptique. Cette région contient un grand nombre de courts neurones interposés entre les voies de la sensibilité et les voies de la motricité. Ils sont appelés : interneurones.

➤ Structure de la corne ventrale et de la corne dorsale.

La corne ventrale a une fonction motrice. Elle contient les **motoneurones** dont les axones forment les fibres motrices des nerfs périphériques. **Ces motoneurones sont groupés en noyaux moteurs.** Les uns, en situation médiale, sont responsables de l'innervation des muscles axiaux (muscles spinaux). Les autres, en situation latérale, sont responsables de l'innervation des muscles des membres. Les noyaux intermédiaires sont responsables de l'innervation des muscles des ceintures et proximaux des membres. Enfin, le plan le plus antérieur correspond aux muscles extenseurs et le plan postérieur, aux muscles fléchisseurs. Il existe donc une somatotopie de la corne ventrale de la substance grise.

La corne dorsale a une fonction sensitive. Ses neurones sont regroupés en trois noyaux principaux qui sont le noyau de Clarke, le noyau de Betcherew et le noyau propre de la corne dorsale. Les deux premiers noyaux sont des relais sur les voies de la sensibilité proprioceptive inconsciente (fuseaux neuro-musculaires et organes neurotendineux de Golgi). Le dernier noyau est un relais sur la voie des sensibilités thermiques et douloureuses. Les trois noyaux constituent des centres sensitifs pluri-segmentaires au niveau des renflements médullaires.

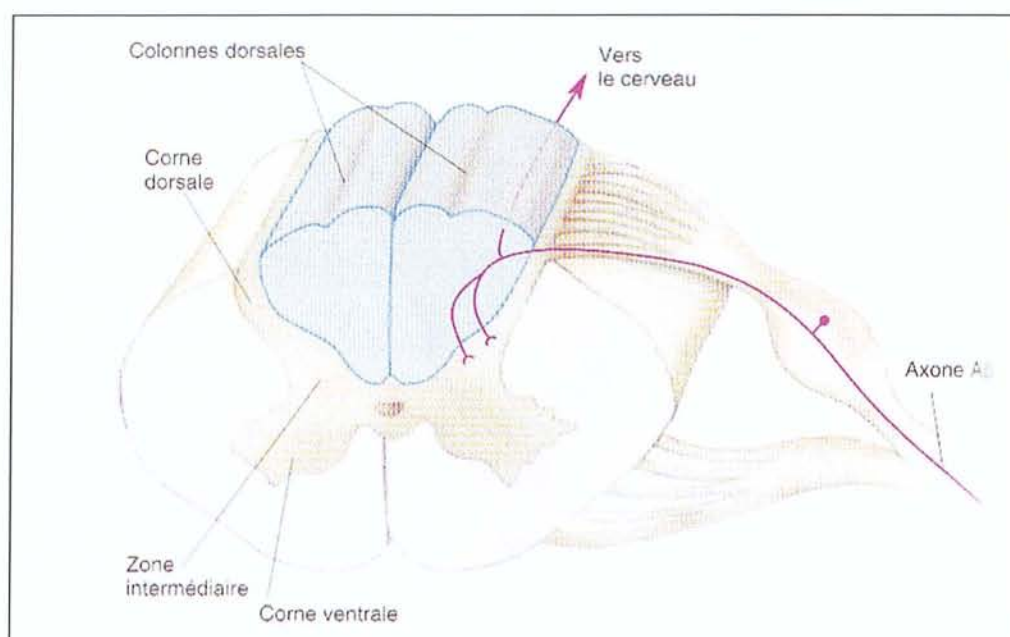


Figure 1. : Représentation schématique des voies sensitives primaires au niveau de la moelle épinière [Bear et col., 2002].

➤ Substance blanche proprement dite.

Elle est formée par les fibres nerveuses recouvertes de leurs gaines et groupées en faisceaux. Les fibres sensibles montent dans la moelle vers les centres supérieurs. Les fibres motrices descendent vers les motoneurones. La substance blanche est donc une zone de passage. On distingue dans la substance blanche un certain nombre de faisceaux de fibres regroupés dans les cordons ventraux, latéraux et dorsaux.

1.2.2. Le complexe nucléaire sensitif du nerf trijumeau.

Le ganglion trigéminal contient des cellules pseudo-unipolaires. **Il reçoit des informations de ses trois branches** qui sont : le nerf ophtalmique (V1), le nerf maxillaire (V2), et le nerf mandibulaire (V3) formé d'une composante sensitive qui participe à la formation du ganglion, et d'une composante motrice qui passe sous le ganglion.

➤ Vue d'ensemble.

Il faut noter que toutes les sensibilités de la face et du crâne se projettent sur le complexe nucléaire sensitif du nerf trijumeau.

Le complexe nucléaire sensitif du nerf trijumeau est un noyau segmentaire des nerfs crâniens situé à proximité du quatrième ventricule dans le tronc cérébral. Les fibres afférentes somatiques générales du système trigéminal assurent l'innervation sensitive de la face, de la cavité orale et de la dure-mère supratentorielle. Seule la zone du pavillon de l'oreille présente une innervation complexe assurée par les différents nerfs crâniens de l'appareil branchiomérique (V, VII, X, IX).

➤ Morphologie du complexe sensitif.

Le complexe sensitif du trijumeau (Figure 2), comprend trois noyaux qui sont les noyaux spinal, principal et mésencéphalique.

Le noyau spinal prolonge la corne dorsale de la moelle ; très étendu il traverse toute la hauteur du bulbe. Il est lui-même divisé en trois sous-noyaux, le caudal, l'oral et l'interpolaire.

Le noyau principal beaucoup plus petit est situé dans le pont à proximité du noyau moteur du V. **Le noyau mésencéphalique, formé de grappes de cellules, qui s'étendent de la partie pontique à la partie la plus antérieure du tronc cérébral. Il récupère toutes les informations proprioceptives inconscientes des muscles masticateurs et une partie de celles du ligament alvéolo-dentaire.**

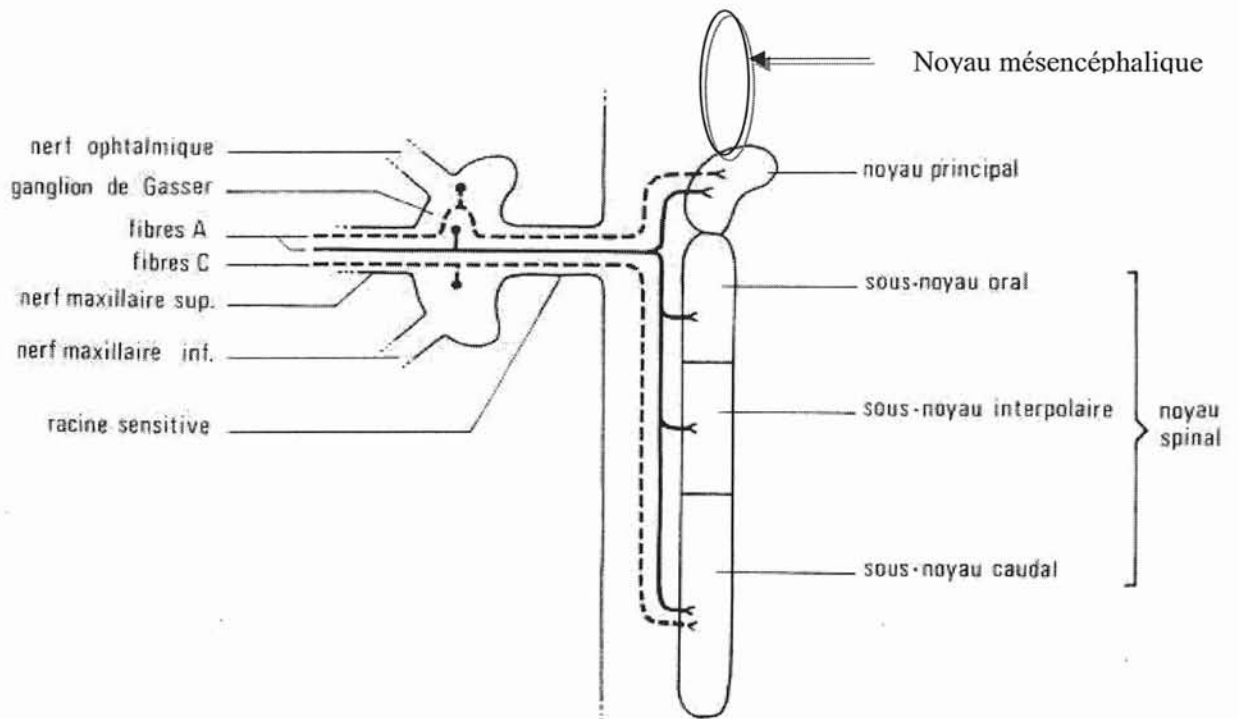


Figure 2 : Schéma sur une coupe longitudinale du complexe sensitif du trijumeau et de ses afférences [Woda modifié, 1983].

1.3. Organisation générale des voies.

1.3.1. Les voies sensibles.

Les voies sensibles montent de la moelle ou du complexe nucléaire trigéminal, les unes vers le cervelet, les autres vers le cerveau. Elles sont formées d'une chaîne de 4 neurones successifs.

➤ Origine et trajet des sensibilités empruntant le lemnisque médian.

Les voies lemniscales transportent la sensibilité tactile épicrotique et la sensibilité proprioceptive consciente.

- **la sensibilité tactile épicrotique possède ses propres récepteurs sensitifs** spécifiques situés dans l'épiderme (disques de Merkel et terminaisons sensibles annexées aux poils). Dans l'hypoderme se trouvent les corpuscules de **Pacini** et les corpuscules de **Golgi**. Ils enregistrent la sensibilité à la pression sur la peau (baresthésie).

- la sensibilité proprioceptive consciente correspond aux récepteurs sensibles des ligaments et des capsules articulaires et renseignent les centres nerveux sur la position des segments de membres dans l'espace (sens articulaire ou sens des positions ou *sensibilité profonde* des cliniciens).

- Ces voies contiennent aussi la sensibilité vibratoire ou pallesthésie dont les récepteurs sont situés dans le périoste des os.

Le protoneurone qui véhicule ces sensibilités est une fibre nerveuse du groupe II. Il se dirige vers le centre segmentaire, dans les troncs nerveux périphériques. Son corps cellulaire est dans le **ganglion spinal** de la racine dorsale de la moelle épinière ou le **ganglion trigéminal** pour la sensibilité de la face. **L'axone pénètre dans la moelle. Il monte directement dans la substance blanche des cordons dorsaux en formant les faisceaux gracile et cunéiforme. Ils se terminent au-dessus de la moelle, au niveau de la moelle allongée, dans les noyaux segmentaires gracile et cunéiforme.**

A noter que ces protoneurones abandonnent, en pénétrant dans la moelle, des collatérales destinées à la corne dorsale de la substance grise, et plus spécialement, à la substance gélatineuse de Rolando (notion de Gate Control : filtrage de la douleur au niveau segmentaire). Le phénomène est le même pour le filtrage de la douleur au niveau du complexe nucléaire du ganglion trigéminal.

-Le deutoneurone part des noyaux segmentaires et il participe à la formation du lemnie médian. Il va se projeter sur des noyaux spécifiques du thalamus et plus particulièrement, le noyau ventro-postéro-latéral ou VPL pour les informations d'origine somatique, et le noyau ventro-postéro-médian ou VPM pour les informations d'origine céphalique.

- le troisième neurone ou neurone terminal s'articule avec le précédent et se termine dans l'écorce du cerveau. C'est le neurone de projection corticale. Il forme les faisceaux thalamo-corticaux.

-le quatrième neurone est intracortical.

➤ Origine et trajet des sensibilités empruntant les voies extra-lemnisciales.

Dans la peau, les terminaisons nerveuses libres de l'épiderme sont le point de départ des sensations cutanées douloureuses et des sensations thermiques. **Les corpuscules de Meissner, dans les papilles du derme, sont le point de départ d'une sensibilité tactile grossière approximative appelé tact protopathique.**

Ces informations sensibles vont transiter par les voies extra-lemnisciales. Le **protoneurone** en relation avec le récepteur, est une fibre du groupe III à conduction lente qui chemine dans les troncs nerveux périphériques et dans la racine sensitive du nerf correspondant au territoire d'innervation. Le corps cellulaire est localisé dans le ganglion sensitif du système nerveux périphérique. La fibre nerveuse proximale se termine dans le centre segmentaire correspondant au noyau de la tête de la corne dorsale pour la moelle épinière, et au noyau spinal (partie orale et caudale) du trijumeau pour l'innervation de la face.

Le deutoneurone part du centre segmentaire, croise la ligne médiane et va constituer, dans le cordon latéral de la moelle, **les faisceaux spino-thalamiques ou trigémino-thalamiques** qui transportent ainsi vers l'encéphale la sensibilité thermo-algésique et la

sensibilité tactile grossière (**tact protopathique**). On distingue deux parties dans ce faisceau spino-thalamique et trigémino-thalamique ventral et dorsal :

-le faisceau ventral (ou paléo-thalamique) qui transporte la sensibilité protopathique dont l'excès de stimulation donne une sensation douloureuse profonde, confuse et imprécise s'accompagnant éventuellement de réactions végétatives (pâleur et nausées). Ce faisceau donne des rameaux collatéraux à la substance réticulée du tronc cérébral.

-le faisceau dorsal (ou néo-thalamique) il transporte les sensations thermiques et les sensations douloureuses, brèves et précises (douleur superficielle).

Ces faisceaux montent dans le cordon latéral de la moelle épinière puis dans le **tronc cérébral** pour atteindre les **noyaux VPM et VPL du thalamus et les noyaux du thalamus diffus**. Une partie seulement des fibres gagne le thalamus, le reste aboutissant par de nombreuses collatérales à la substance réticulée du tronc cérébral (faisceau spino - réticulo - thalamique). Cette dernière voie est impliquée dans la transmission de la douleur.

En bref, les deux faisceaux des voies extra-lemnisciales donnent des branches collatérales à la substance réticulée, dans le tronc cérébral.

➤ Particularité des voies trigémino-thalamiques.

Les voies trigémino-thalamiques sont composées du tractus trigémino-thalamique ventral et du tractus trigémino-thalamique dorsal.

Le tractus trigémino-thalamique ventral assure la transmission des sensations thermo-algésiques de la face et de la cavité orale. **Les neurones de premier ordre** sont localisés dans le **ganglion trigéminal**. Leurs axones descendent par le tractus spinal trigéminal et font synapse avec les neurones de second ordre situé dans ce tractus. Les neurones de second ordre sont localisés dans le **tractus spinal trigéminal**. Leurs axones croisent la ligne médiane et se terminent dans le noyau ventral postéro-médial du thalamus. Les neurones de troisième ordre occupent le **noyau ventro-postéro médial du thalamus**. Ils se projettent sur la région de la face du **cortex somesthésique** (aire 1, 2 et 3 de Brodmann°, par l'intermédiaire du bras postérieur de la capsule interne.

Le tractus trigémino-thalamique dorsal rassemble les influx nés dans les mécanorécepteurs précis de type de Meissner et de Pacini. Il permet la transmission de la discrimination tactile et des sensations de pression originaires de la face et de la cavité orale. Les neurones de premier ordre se trouvent dans le ganglion trigéminal. Ils font synapse dans le noyau sensitif principal. Les neurones de second ordre sont localisés dans le noyau sensitif principal du V. Ils relayent les influx vers le noyau VPM du thalamus homolatéral. Les neurones de troisième ordre sont situés dans le noyau VPM du thalamus. Ils se projettent sur la région de la face du cortex somesthésique (aire 1, 2 et 3 de Brodmann), par l'intermédiaire du bras postérieur de la capsule interne. [Fix, 2002]

Les voies proprioceptives trigéminales conscientes rejoignent la voie tactile épicrotique, et empruntent la voie lemniscale (Figure 3).

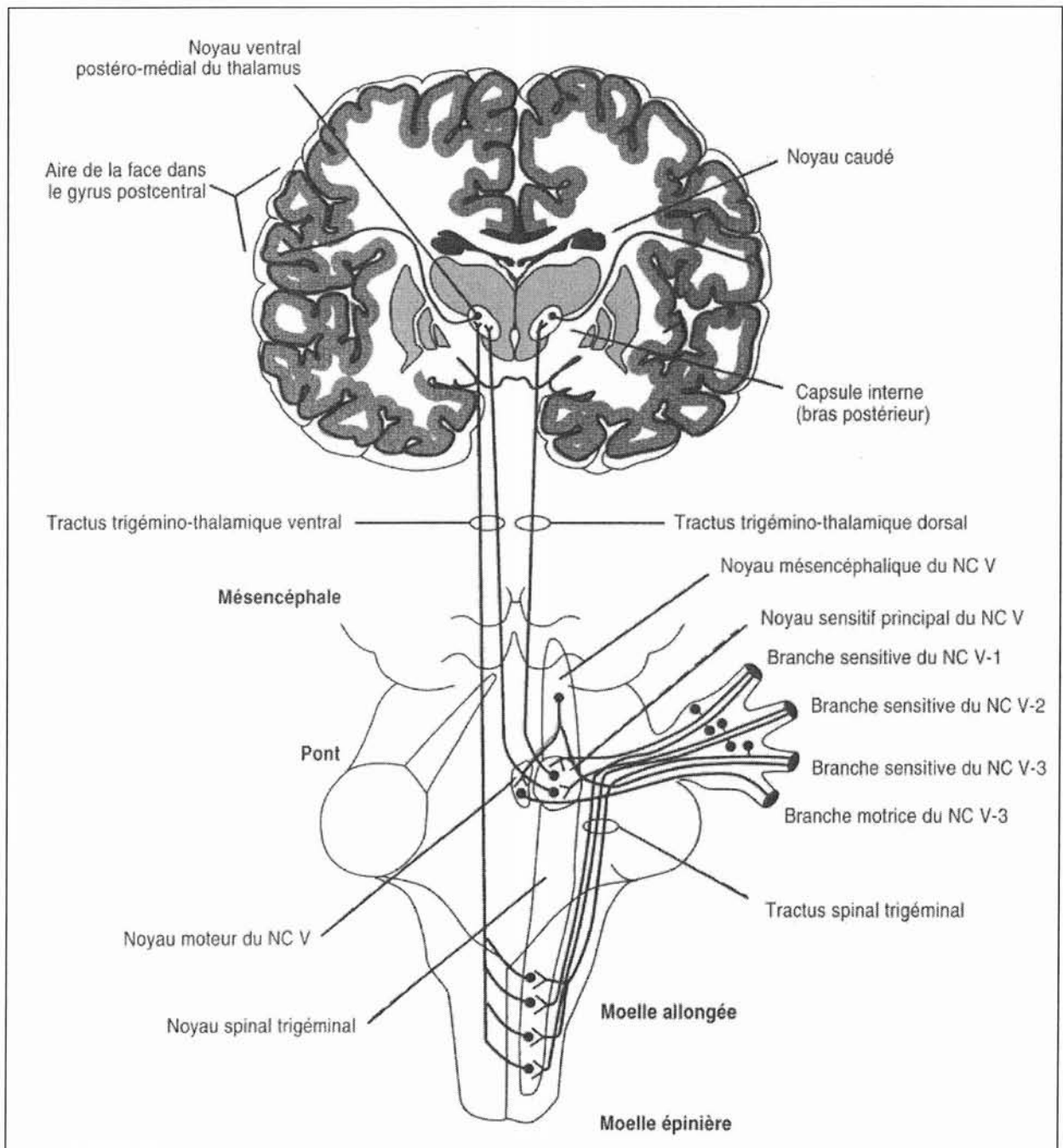


Figure 3 : Schéma représentant des voies trigémino-thalamiques ventrales (thermo-algésique) et dorsales (discrimination tactile) [Fix, 2002].

➤ Origine et trajet des sensibilités spino et trigémino-cérébelleuses.

Ces voies transportent vers le cervelet les sensibilités proprioceptives inconscientes des muscles et des tendons (état de tension). Ce sont les voies spino et trigémino-cérébelleuses.

Les récepteurs de la tension musculaire sont **les fuseaux neuro-musculaires**. Répartis au sein des fibres musculaires squelettiques, ils se comportent comme un dynamomètre et sont sensibles à l'étirement. Ils ont approximativement 1 à 2 mm de long. Ils n'ont pas d'action dynamique directe sur les segments squelettiques, mais **participent au réglage du tonus musculaire**. Ils possèdent dans leur région centrale une dilatation en forme de fuseau dans laquelle sont disposées les terminaisons nerveuses spiralées comme un ressort. Ces formations nerveuses spiralées sont les extrémités terminales du protoneurone et de la proprioceptivité inconsciente. Les extrémités du fuseau reçoivent une innervation particulière provenant des **motoneurones gamma, responsables du réglage du tonus musculaire**. En raison de cette disposition, la formation nerveuse spiralée se distend en deux occasions :

-lorsque le corps musculaire subit une élongation passive (les muscles antagonistes, dans une flexion)

-lorsque les fibres musculaires du fuseau se contractent par activité du motoneurone γ .

L'influx nerveux engendré par l'étirement de la formation nerveuse spiralée renseigne les centres nerveux sur l'état de tension du muscle. Il chemine tout au long du protoneurone qui est une fibre de type Ia (gros diamètre et vitesse rapide) [Figure 4].

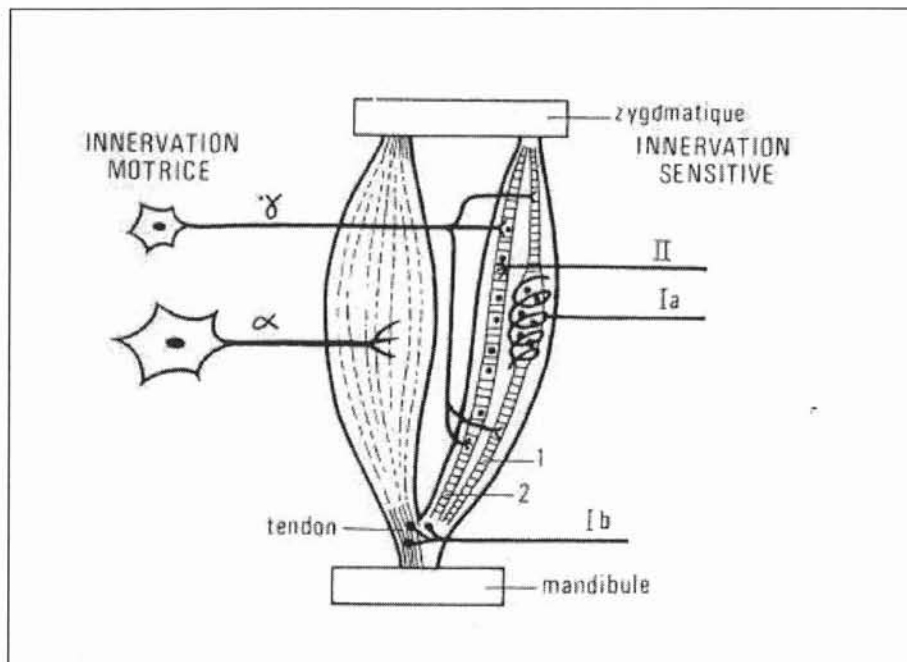


Figure 4 : Schéma des deux unités fonctionnelles directement concernées par le contrôle nerveux. A gauche, l'unité motrice ; à droite, le fuseau neuromusculaire.(1) : fibre fusoriale à sac nucléaire ; (2) : fibre fusoriale à chaîne nucléaire [Woda, 1983].

Il existe deux variétés de fuseaux neuro-musculaires :

- les fuseaux neuro-musculaires primaires à fonction phasique. Ils participent au réglage du tonus musculaire au cours du mouvement. Ils sont à l'origine de la boucle gamma, dont la fonction réflexe s'élabore au niveau spinal et segmentaire.

- les fuseaux neuro-musculaires secondaires à fonction tonique. Ils sont responsables du réglage du tonus musculaire de base. Ils sont à l'origine de la boucle cérébelleuse, dont la voie intra-névrique est formée par les faisceaux spino-cérébelleux.

Les récepteurs neuro-tendineux de Golgi renseignent les centres nerveux sur l'état des tractions enregistrées au niveau des tendons. La fibre nerveuse qui en fait partie est du type Ib.

- Ces protoneurones montent dans les nerfs périphériques et dans la racine dorsale des nerfs spinaux. Leur corps cellulaire est dans le ganglion spinal. Les cylindraxes pénètrent dans la moelle épinière et se terminent dans les deux noyaux du col de la corne dorsale, ou noyaux propres.

Pour les faisceaux spino-cérébelleux et trigémino-cérébelleux directes, les deutoneurones, gagnent le cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur. Il transporte la sensibilité proprioceptive inconsciente des membres inférieurs, du tronc et de la face.

Pour les faisceaux spino-cérébelleux et trigémino-cérébelleux croisés, les deutoneurones croisent la ligne médiane et gagnent le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur. Ils transportent la sensibilité proprioceptive inconsciente du membre supérieur et de la cavité buccale. Pour l'innervation de la face, ce faisceau part du noyau mésencéphalique du V. Il intéresse les fonctions proprioceptives émises des muscles de la face et du ligament alvéolo-dentaire. De ce fait, le faisceau n'est présent que dans le segment cervical de la moelle.

En bref, on voit que les nombreuses modalités sensibles sont regroupées en trois systèmes, fondés sur leur trajet dans le névraxe et, en conséquence, sur leur physiopathologie.

1.3.2. Les voies de la motricité.

Il existe deux systèmes moteurs qui sont le système pyramidal et le système extrapyramidal.

➤ La voie motrice pyramidale.

C'est une voie directe **cortico-spinale**. Elle est issue des cellules de **Betz** situées dans l'aire 4 de Broadmann (aire motrice primaire ou M1). Cette voie motrice principale est responsable de la **motricité volontaire**. Elle descend du cortex cérébral en formant le faisceau pyramidal, traverse la capsule interne et se dirige verticalement vers le tronc cérébral et la moelle épinière. Dans la traversée verticale du tronc cérébral, au niveau de la moelle allongée, le faisceau pyramidal, pour sa plus grande partie, croise la ligne médiane (**décussation pyramidale**) et descend dans la moelle du côté opposé à l'hémisphère cérébral d'origine. Ainsi se trouve individualisé dans le cordon latéral de la moelle, le volumineux faisceau pyramidal croisé. Un faible contingent de fibres motrices pyramidales ne subit pas la décussation et descend dans la moelle du même côté que celui de son origine : c'est le faisceau pyramidal direct placé dans le cordon ventral, le long de la fissure médiane de la moelle. C'est une voie à

deux neurones ; le premier neurone allant de l'aire M1 au centre segmentaire moteur et le deuxième neurone étant le motoneurone qui forme les contingents moteurs des nerfs périphériques.

➤ Les voies motrices extra-pyramidales.

Elles sont responsables de l'activité motrice globale consciente ou non qui se manifeste dans le cadre du mouvement. Elles sont **responsables de mouvements semi-automatiques** et associés. Elles mettent en oeuvre des groupes musculaires entiers d'où leur appellation très évocatrice sur le plan fonctionnel, de voie motrices holocinétiques (voies motrices globales).

Elles proviennent des différents centres moteurs du cerveau et du tronc cérébral et parcourent verticalement les cordons de substance blanche de la moelle. Elles partent de trois niveaux pour la régulation de la coordination spatio-temporelle des mouvements : **le niveau cortical (aires associatives et pré-motrices), le niveau striatal (néostriatum) et le niveau cérébelleux (régulation du tonus, maintien de la station debout par le cervelet)**. Elles sont associées à des structures du tronc cérébral comme la réticulée bulbo-pontique, le noyau rouge, le tectum et les noyaux vestibulaires.

➤ Terminaison des voies motrices.

Les axones moteurs centraux des voies pyramidales et extra-pyramidales s'articulent au niveau de chaque neuromère, dans la corne ventrale avec les motoneurones périphériques. Le corps du motoneurone donne un axone moteur qui quitte la moelle par la racine ventrale des nerfs spinaux puis pénètre dans les troncs nerveux périphériques. L'axone présente une arborisation terminale. Chaque branche apporte l'innervation motrice à une fibre musculaire striée, au niveau de la plaque motrice. Un motoneurone, son corps cellulaire, son axone et les fibres musculaires qui en dépendent constituent une **UNITE MOTRICE** (ou grappe neuromyotique).

-Structure de la plaque motrice ou synapse neuro-musculaire.

C'est l'organe au niveau duquel l'influx nerveux arrive au contact du muscle et provoque sa contraction. Chaque branche de l'arborisation terminale du neurone s'applique sur la face latérale d'une fibre musculaire au niveau d'un épaississement appelé plaque motrice. Au voisinage de la plaque motrice, le rameau nerveux perd sa gaine de myéline et se subdivise en plusieurs petits boutons pédiculés, appelés boutons synaptiques, qui s'implantent dans le sarcoplasme de la fibre musculaire. Entre la paroi du bouton (membrane pré-synaptique) et la paroi de la fibre musculaire (membrane post-synaptique), il existe un petit espace appelé espace synaptique. A l'intérieur du bouton pré-synaptique, des vésicules de neurotransmetteurs libèrent leur contenu dans l'espace inter-synaptique. Il en résulte une **dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire qui se traduit par la contraction de la fibre**. Ce mécanisme de transmission de l'influx nerveux au contact de la fibre musculaire peut être bloqué par le curare.

On peut distinguer une motricité volontaire et une motricité automatique. La première impliquant l'intervention d'une intention consciente, la seconde s'effectuant mécaniquement. Classiquement, on considère que la motricité volontaire est liée à une activité corticale et qu'elle s'effectue par l'intermédiaire de la voie pyramidale. Le contrôle de la motricité automatique a besoin des informations somesthésiques, sensibles et proprioceptives, qui interagissent sur le message moteur au moyen de boucles de contrôles impliquant plusieurs centres nerveux segmentaires ou supra-segmentaires.

1.4. Réflexe myotatique et motricité réflexe.

1.4.1. Définition.

Le réflexe myotatique est l'ensemble des mécanismes segmentaires programmés génétiquement qui concourent à l'élaboration d'une effection stéréotypée, obligatoire, indépendante de la volonté en réponse à un stimulus donné. Elle représente une activité motrice purement tonique permettant de maintenir une position du corps dans l'espace.

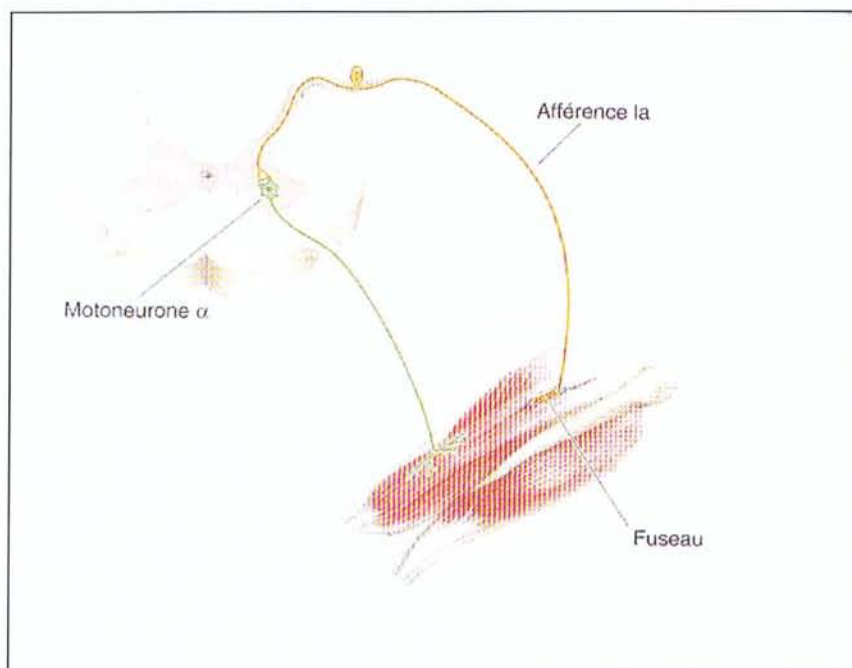


Figure 5 : Vision schématique du réflexe myotatique. Les motoneurones α doivent recevoir en permanence des informations du muscle issues des fuseaux neuromusculaires. [Bear et col., 2002]. Cette représentation schématique explique le rôle indispensable des récepteurs tactiles pour avoir une motricité normale. Le maintien d'une tension tonique par notamment les fuseaux neuromusculaires est indispensable.

Les voies de l'arc réflexe sont comprises dans les centres métamériques de la moelle et du tronc cérébral, elles comprennent un versant afférent représenté par le protoneurone ; et un versant efférent représenté par le motoneurone pour la musculature striée, et éventuellement un ou plusieurs interneurones. Cette motricité réflexe est stéréotypée, obligatoire, indépendante de la volonté, car typiquement la réponse survient identique à elle-même pour chaque stimulation et ne peut être empêchée par des influences suprasegmentaires.

1.4.2. Voies du réflexe myotatique.

La percussion du tendon rotulien ou du menton provoque l'étirement passif du muscle considéré et donc l'excitation des formations annulo-spirales ce qui entraîne l'émission d'un **train de potentiel d'action** qui se propage le long des voies réflexes et aboutit à la **contraction du muscle ayant subi l'étirement**.

Les voies sont **monosynaptiques** et donc composées de deux neurones. Les voies des réflexes myotatiques spinal et trigéminal sont représentées dans les figures 6 et 7. **Certaines particularités des voies du réflexe myotatique du V peuvent être notées : le protoneurone emprunte la racine. La localisation du corps cellulaire du protoneurone dans le noyau mésencéphalique donne à ce noyau intracérébral la signification d'un véritable ganglion périphérique.**

C'est le seul exemple d'une structure contenant les corps cellulaires de protoneurones qui soit contenue dans le système nerveux central.

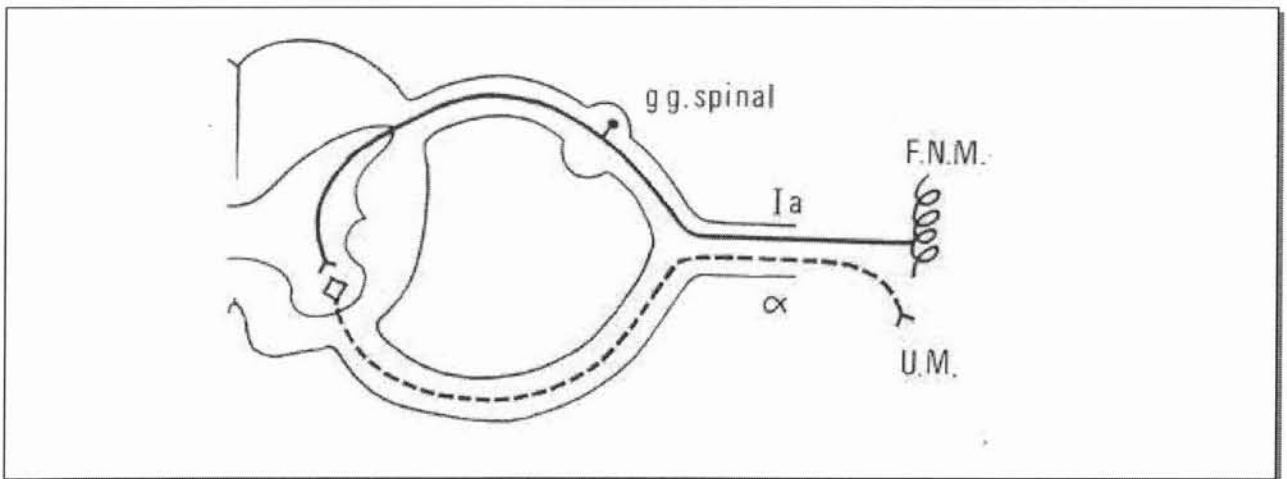


Figure 6 : Schéma des voies du réflexe myotatique au niveau spinal [Woda, 1983]. U.M. :
Unité Motrice et F.N.M. : Fuseau Neuro-Musculaire.

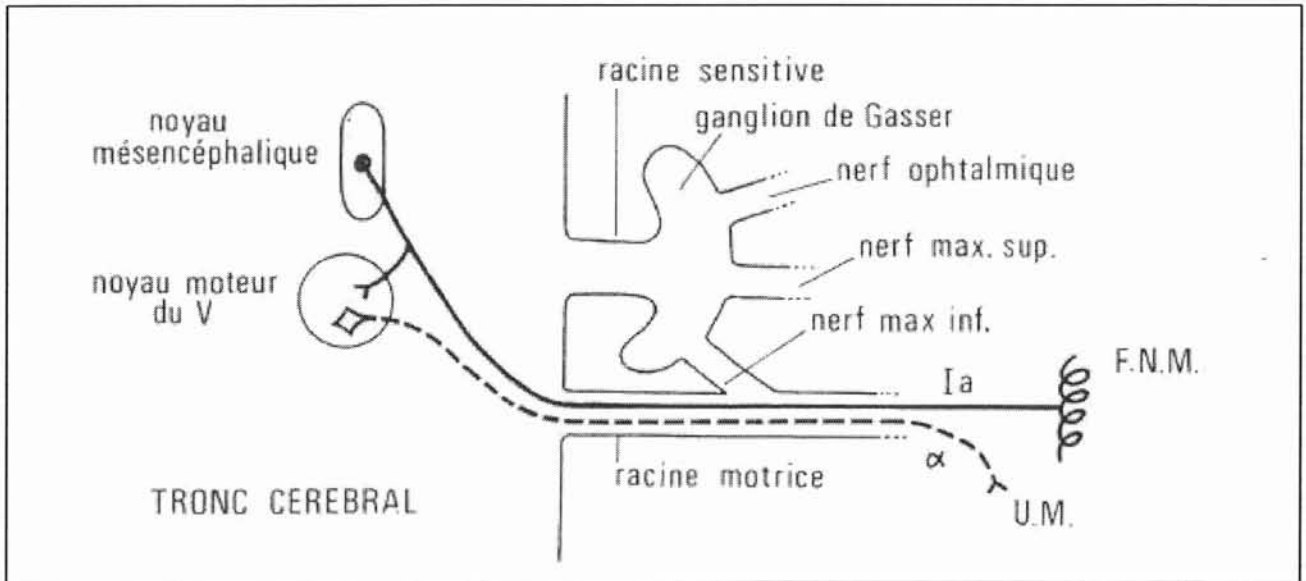


Figure 7 : Schéma des voies du réflexe myotatique trigéminal [Woda, 1983].

1.4.3. La motricité et son contrôle.

La motricité est à la fois un acte volontaire, automatique et réflexe.

La motricité, c'est d'abord le mouvement volontaire. Il est l'expression d'une intention, d'une volonté affirmée exprimant un désir ou une émotion. Ce mouvement se caractérise par le fait qu'il est largement perfectible par l'apprentissage. Il est commandé au niveau du cortex frontal (aire motrice primaire) et il se projette sur le motoneurone responsable du mouvement par l'intermédiaire de **la voie pyramidale** (cortico-spinale ou cortico-nucléaire). Mais cette commande motrice n'est jamais isolée. Pour que le mouvement commandé soit efficace et atteigne parfaitement son but, il doit être accompagné par les **mouvements automatiques associés** à tout mouvement volontaire. La réalisation d'un mouvement volontaire implique donc plusieurs structures corticales et sous-corticales. Les aires pariétales postérieures, intégrant des informations sensorielles de plusieurs sources (somesthésiques, visuelles et auditives), permettent d'apprécier une situation environnementale et éventuellement une cible pouvant être le but à atteindre par le mouvement. Ces informations sont transmises au cortex frontal. Là, avec l'aide du striatum, un comportement est conçu. Sa composante motrice est transmise aux aires prémotrices et supplémentaires. Celles-ci établissent le programme moteur nécessaire (recrutement musculaire, forces musculaires, durée des

contractions, coordinations) avant de le transmettre aux noyaux moteurs qui déclenchent l'exécution. Pendant le mouvement, une régulation en temps réel permet d'ajuster les contractions en force et en longueur, grâce notamment aux informations somesthésiques et aux informations cérébelleuses. Tous les centres de la coordination motrice relèvent du **système extra-pyramidal** formé par l'association de structures de commande motrice comme le cortex moteur associatif, le striatum et le cervelet.

- **La motricité, c'est également, des commandes motrices rythmiques organisées** (grattage, respiration, déglutition, locomotion, mastication). La programmation du mouvement est dans ce cas assurée par un ou plusieurs réseaux spécialisés de neurones localisés dans la moelle épinière ou le tronc cérébral, et communément désignés par l'expression anglo-saxonne, "**central pattern generator**" ou "centre générateur pré-programmé" (CGP). Ces CGP peuvent, dans certaines conditions expérimentales particulières, fonctionner de manière autonome. Mais les activités motrices générées sont très stéréotypées et, en général, parfaitement inadaptées aux conditions imposées par le milieu, surtout quand celles-ci s'écartent trop des conditions standard. Pour que le mouvement soit parfaitement adapté à l'environnement, il faut modifier constamment les informations contenues dans le message moteur et qui se rapportent à l'amplitude, à la durée, à la force et aux coordinations des contractions musculaires. Ce contrôle en ligne du mouvement automatique a besoin des informations somesthésiques, sensorielles et proprioceptives en particulier, qui interagissent sur le message moteur au moyen de **boucles de contrôles impliquant plusieurs centres nerveux segmentaires ou supra-segmentaires**.

Enfin, la motricité intervient sur un tableau de fond de motricité permanente, le tonus de posture des muscles striés, statique mais aussi dynamique car elle exige une adaptation de tous les instants. Le contrôle de la posture constitue un exemple de coordination d'activités réflexes multiples s'intégrant sur un schéma comportemental. L'activité motrice posturale a trois fonctions essentielles:

- lutter contre les effets de la gravité.
- assurer l'équilibre du corps immobile lorsqu'une force externe s'ajoute aux effets de la gravité
- coordonner le maintien de l'équilibre du corps avec l'exécution d'un mouvement ou d'un déplacement.

Les centres nerveux contrôlant le tonus musculaire et les ajustements posturaux sont, pour l'essentiel, **les noyaux vestibulaires, la formation réticulée et le cervelet**.

-Conclusion

Les informations sensibles sont nécessaires pour assurer le contrôle du mouvement. Le cervelet et le striatum contrôlent les systèmes d'élaboration motrice du cortex cérébral et du tronc cérébral. Le cortex moteur agit sur les motoneurones, directement par la voie pyramidale et indirectement par l'intermédiaire des réseaux moteurs du tronc cérébral. **Les motoneurones des centres segmentaires moteurs sont capables de régulation sous l'influence des informations sensibles et sensorielles venant de la périphérie et sous l'influence d'un contrôle supra-segmentaire (voies corticales descendantes)**

2. Physiopathologie des déafférentations.

Dans les troubles de la sensorimotricité, le versant sensitif est primordial pour une fonction motrice normale. Nous allons rapidement décrire des pathologies nerveuses touchant les afférences sensitives, qui sont la sclérose en plaques et l'ataxie de Friedreich (pathologies de déafférentation).

2.1. Pathologies humaines.

2.1.1. Description des lésions et symptomatologie clinique.

2.1.1.1. La sclérose en plaques.

La sclérose en plaques (SEP) atteint préférentiellement les sujets jeunes en pleine période de projets d'existence personnels, familiaux, professionnels. Elle est **source de handicap** puisque la moitié des patients aura une gêne ambulatoire après huit ans d'évolution, aura besoin d'utiliser une canne après quinze ans d'évolution et utilisera un fauteuil roulant après trente ans. Ainsi la vie quotidienne nécessitera souvent des adaptations pour que les objectifs de vie du patient soient le plus possible respectés.

➤ Description des lésions.

La SEP est une maladie de l'adulte jeune, plus fréquente chez la femme que chez l'homme, affectant la substance blanche du système nerveux central. Elle se limite à cette cible. Dans de telles conditions, un début avant 15 ans ou après 60 ans est possible mais rare. De même, des signes témoignant d'une atteinte du système nerveux périphérique peuvent se rencontrer dans d'authentiques SEP. Il s'agit d'atypies. Il en est de même pour les signes témoignant d'une atteinte corticale cérébrale.

Au terme d'un siècle d'efforts continus, les facteurs influençant le risque de développer une SEP sont mieux cernés. Les facteurs génétiques représentent, au plus 30% du risque. Une dizaine de régions différentes du génome seraient impliquées, parmi lesquelles

seules celle du complexe majeur d'histocompatibilité est universellement admise. Des facteurs présents dans l'environnement interviennent durant les 15 premières années de la vie mais sont mal connus.

On en arrive ainsi au concept d'une **maladie démyélinisante** inflammatoire du système nerveux central, se développant dans un contexte génétique propice, sous l'effet de facteurs exogènes, possiblement multiples et infectieux, et faisant intervenir des phénomènes inflammatoires, possiblement auto-immuns, sorte de voie finale commune dont la cause première est inconnue et peut-être multiple, voire différente selon les malades.

➤ Le diagnostic.

Le diagnostic s'appuie sur trois critères :

- la preuve de l'existence d'au moins deux lésions distinctes dans la substance blanche du système nerveux central, c'est le « critère de dissémination spatiale »
- la preuve d'au moins deux épisodes distincts dans l'évolution de la maladie, c'est le critère de « dissémination temporelle »
- la preuve de l'inflammation chronique du système nerveux central apportée par l'analyse du liquide céphalo-rachidien, c'est le « critère inflammatoire ».

La dissémination spatiale peut être prouvée par l'analyse clinique mais aussi par examen IRM de l'encéphale. La dissémination temporelle n'est prouvée que sur des bases cliniques. Le critère inflammatoire est placé sur un pied d'égalité par rapport au deux autres. La SEP correspond à des lésions de démyélinisation inflammatoire disséminées dans la substance blanche du système nerveux central. Elles associent inflammation, démyélinisation, relative préservation axonale, gliose et remyélinisation. Chacune de ces lésions évolue pour son propre compte. S'agissant d'une maladie chronique, de telles lésions apparaissent plus ou moins régulièrement, la vie durant [Confavreux et col., 2001].

➤ Symptomatologie clinique.

La douleur.

La douleur dans la SEP est une **symptomatologie majeure**, par sa fréquence, par ses multiples aspects, par ses conséquences sur la qualité de vie des patients.

Les douleurs sont, soit d'origine neurogène centrale liées aux lésions du système nerveux à proprement parler, soit secondaires à des excès de stimulus nociceptifs, conséquences d'attitudes spastiques, d'ostéoporose et de tassements vertébraux induits par des traitements corticoïdes au long cours.

Parmi les douleurs neurogènes la **névralgie du trijumeau qui survient dans 2% des cas**, peut être le symptôme d'entrée dans la maladie, secondaire à une lésion inflammatoire soit au niveau de la zone d'entrée radiculaire du trijumeau, soit en amont au sein des voies centrales protubérantielles [Gass et col., 1997]. Sur le plan symptomatique, la névralgie trigéminal dans la SEP ne se distingue pas des névralgies du type « tic douloureux de la face de Trousseau » : habituellement unilatérale, pouvant intéresser les trois branches mais plus fréquente au niveau des territoires maxillaires inférieurs ; souvent déclenchée par un stimulus dans une zone gâchette et ne s'accompagnant d'aucun signe déficitaire sensitif permanent dans la zone douloureuse. La fréquence des accès est variable ; elle peut être très élevée.

L'âge de survenue sera important à prendre en compte dans le diagnostic positif et surtout différentiel du mécanisme déclenchant les douleurs. En effet, une névralgie trigéminal intervenant chez un sujet de moins de 40 ans fait évoquer un processus lésionnel et en particulier une poussée inflammatoire d'une SEP ; à l'inverse, dans le cadre d'une SEP connue, la survenue d'une névralgie trigéminal chez un sujet de plus de 50 ans évoque une nouvelle localisation de la maladie ou une névralgie « essentielle » liée à un conflit vasculo-nerveux.

Sur le plan thérapeutique, la réponse au traitement médicamenteux par carbamazépine réduit la symptomatologie douloureuse dans un grand nombre de cas.

Les tremblements et les mouvements anormaux au cours de la SEP.

Dans la sclérose en plaques, une **grande variété de mouvements anormaux**, notamment des **tremblements**, peut être observée à des stades différents de l'évolution de la maladie. L'impact de ces **dyskinésies** est habituellement important. Parmi les différentes variétés de tremblements, ceux qui sont observés correspondent 1) aux tremblements cérébelleux dont la composante intentionnelle prédomine, 2) au tremblement de Holmes avec des composantes de repos et posturale et 3) au tremblement vélo-palatin.

En dehors des tremblements, les dyskinésies paroxystiques, encore appelées **spasmes toniques** sont parmi les mouvements anormaux les plus fréquemment décrits. Les épisodes sont répétés (plus de 10 fois par jour) et peuvent être déclenchés par un mouvement volontaire, un stimulus tactile ou sonore inattendue, ou encore par l'hyperpnée. La sémiologie consiste en des postures dystoniques variées affectant tout ou partie d'un hémicorps, avec un élément douloureux lié à la contracture et parfois une aura paresthésique. Les dyskinésies paroxystiques apparaissent au cours d'une SEP connue, ou peuvent être un symptôme inaugural [Berger et col., 1984].

D'autres manifestations sémiologiques à caractère paroxystique, telles que les accès de prurit ou de **dysarthrie-ataxie**, sont considérées comme des équivalents cliniques.

Des mouvements anormaux de type choréïque ont été rapportés plus rarement au cours de la SEP.

Des dystonies de divers types (focale, segmentaire, généralisée) ont été également rapportées au cours de la SEP et sont considérées comme une association fortuite avec cette pathologie [Transchant et col., 1995] compte tenu de la prévalence élevée des dystonies [Nutt et col., 1988]. **Des myoclonies sont décrites**, en dehors de la localisation vélo-palatine faisant partie des tremblements ; toutefois, les myoclonies rythmiques isolées au niveau de la musculature squelettique restent exceptionnelles.

Les perturbations cognitives et les manifestations psychiatriques de la SEP sont connues de longue date. Les manifestations psychiatriques incluent principalement la dépression et l'anxiété. La dépression est le plus souvent légère et modérée, mais le risque de suicide paraît beaucoup plus élevé que dans la population générale. L'euphorie, le rire et les

pleurs peuvent être associés ; ils sont plus fréquents dans les stades évolués de la maladie. Les troubles cognitifs sont observés dans la moitié des cas à un moment donné de la maladie. Ils concernent principalement la mémoire de travail, et à long terme, les fonctions exécutives et l'attention, alors que l'efficacité intellectuelle globale n'est que plus tardivement altérée.

2.1.1.2. La maladie de Friedreich.

Il s'agit d'une maladie dégénérative, progressive de la moelle épinière, caractérisée par une dégénérescence des faisceaux spino-cérébelleux, des cordons postérieurs et des faisceaux cortico-spinaux.

➤ Description des lésions.

Histologie

La biopsie de nerf **montre une perte axonale touchant surtout les fibres myélinisées de grand diamètre avec démyélinisation** et diminution des distances internodales [MacLeod, 1971].

Neuropathologie

L'atteinte principale associe une dégénérescence sévère des fibres des cordons postérieurs, touchant plus le faisceau gracile que le cunéiforme, s'étendant aux noyaux du même nom, mais rarement au-delà, avec gliose intense à travers laquelle persistent des axones dégénérés.

Cette atteinte des fibres sensibles de gros diamètre est responsable de l'ataxie, de la perte de la connaissance de la position spatiale des articulations ainsi que de la perte des sensations tactiles discriminatives et de la baresthésie (sensibilité à la pression) [Dick et col., 1971]. **L'atteinte primitive se ferait au niveau des axones et remonterait progressivement vers le corps cellulaire.** En effet il est décrit une dégénération axonale distale qui affecte les fibres des cordons postérieurs (tractus spino-cérébelleux) [Mott, 1907 ; Spiller, 1910] mais aussi **les fibres sensibles de gros diamètre du système nerveux**

périphérique. Le mécanisme pathologique aboutissant à la modification des nerfs du système nerveux périphérique est controversé. Dick et Lais en 1973 considèrent que l'atrophie axonale suivie d'une dégénérescence segmentaire, précède la dégénérescence axonale distale. La gaine de myéline d'une épaisseur anormale pour le diamètre de l'axone.

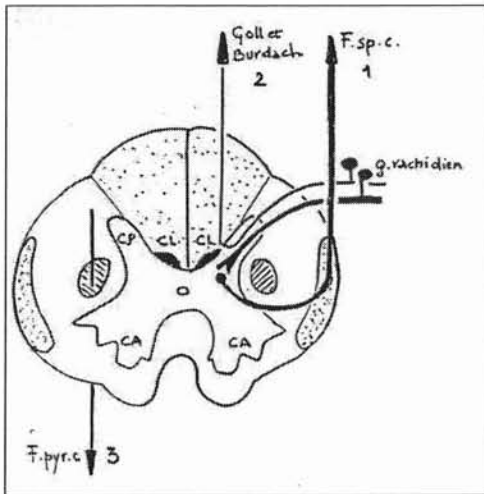


Figure 8 : Schéma représentant une coupe de la moelle épinière. On peut observer les structures atteintes dans la maladie de Friedreich qui sont les ganglions rachidiens, les faisceaux de gracile et cunéiforme ainsi que les faisceaux spino-cérébelleux. [Bigot et Coirault, 1977]

On observe une **dégénérescence des racines dorsales et des ganglions rachidiens postérieurs**, une dégénérescence des faisceaux pyramidaux croisés au niveau du tronc cérébral, une **dégénérescence des faisceaux spino-cérébelleux**, une atrophie extrême des colonnes de Clarke avec destruction extensive. Au niveau cérébelleux, il est décrit une perte des cellules de Purkinje, et une dégénérescence du noyau dentelé et des pédoncules cérébelleux supérieurs (perte de myéline).

Les atteintes supra-spinales sont situées au niveau des olives bulbaires, des noyaux du pont, des noyaux vestibulaires, des noyaux moteurs des nerfs crâniens ; les noyaux du système auditif peuvent être touchés.

Une observation des lésions a été réalisée en 1993 sur un patient atteint de la maladie de Friedreich, 52 années après la découverte des premiers symptômes. L'observation macroscopique de **l'encéphale** montre une apparence normale mais laisse apparaître des **régions atrophiées** et plus particulièrement dans **le vermis supérieur et le noyau dentelé du cervelet ainsi que dans la moelle épinière** où les racines ventrales et dorsales apparaissent fines.

Une perte partielle ganglionnaire, ainsi qu'une perte sévère du second neurone sensitif a été observée, incluant le noyau dorsal de la moelle épinière, et les noyaux spinaux et principaux de la colonne nucléaire sensitive du trijumeau. A ce niveau le pédoncule cérébelleux supérieur est atrophié. Il est observé une perte neuronale dans les ganglions des racines dorsales au niveau cervical, thoracique et lombaire ainsi qu'une perte de myéline des fibres nerveuses des racines dorsales.

La moelle épinière est rétrécie tout au long des faisceaux dorsaux dégénérés. Les faisceaux ventraux sont affectés par cette diminution de diamètre mais dans une moindre mesure. Une coloration argentique révèle une perte des axones dans les faisceaux gracile et cunéiforme. Les noyaux gracile et cunéiforme, le noyau accessoire ainsi que le noyau spinal trigéminal montrent une perte sévère de neurones et une astrocytose. Le système vestibulaire est moins sévèrement affecté. L'olive inférieure apparaît intact.

Au niveau du pont le faisceau cortico-spinal (faisceau pyramidal) est indemne ; par contre le noyau principal de la colonne sensitive trigéminal (Figure 9) et le noyau de l'olive supérieure présentent une gliose et un nombre réduit de neurones. Le noyau mésencéphalique est indétectable car la perte cellulaire est très sévère. Le système sensitif trigéminal est affecté, ceci étant confirmé par une perte de neurone dans le noyau principal et le noyau mésencéphalique. Ceci laisse supposer l'atteinte des afférences émanant des trois branches sensitives trigéminales (nerf ophtalmique, maxillaire et mandibulaire) ainsi qu'une perte neuronale dans le ganglion trigéminal. Opppenheimer et Esiri en 1992 évoquent une dégénérescence « trans-synaptique en chaîne » par la perte du second neurone sensoriel. Le noyau rouge est intact.

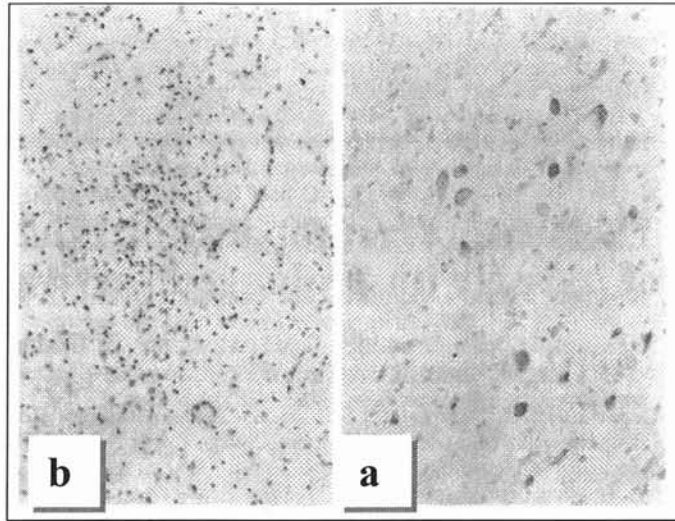


Figure 9 : Photos en microscopie optique. Coloration argentique X63.représentant le noyau principal de la colonne sensitive trigéminal. **a** : Malade atteint de l'ataxie. Aucun neurone visible. **b** : Le même noyau au même niveau de coupe chez un patient contrôle [Jitpimolmard, 1993].

L'observation du cervelet confirme une réduction du nombre des cellules de Purkinje et une perte importante du nombre des neurones dans le noyau dentelé. Dans les régions corticales, les aires motrices sont normales.

Une étude morphométrique de la racine du premier nerf sacré montre une perte importante des fibres nerveuses de gros diamètre fortement myélinisées. Cette perte de myéline est facilement visible sur des coupes transverses de nerf sciatique (Figure 9). Cette perte est plus marquée dans les fibres de gros diamètre en distale de ceux-ci. En microscopie électronique, les composants du cytosquelette (neurofilaments et microtubules) apparaissent normaux [Jitpimolmard et col., 1993]

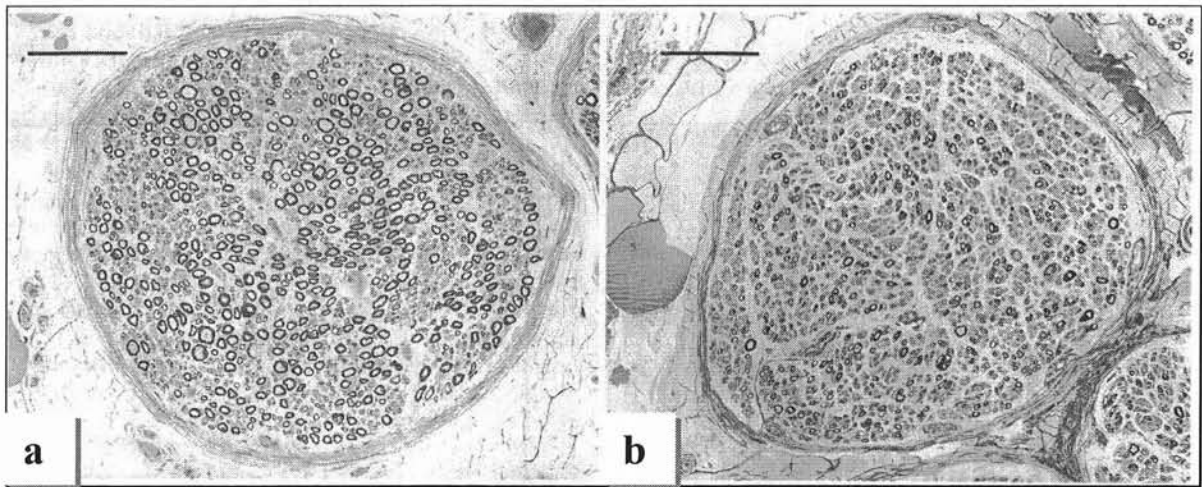


Figure 10 : a : coupe transverse du nerf sciatique du contrôle. **b** : coupe transverse du nerf sciatique du malade [Jitpimolmard, 1993].

Said en 1986 trouve aussi que la taille des fibres myélinisées diminue au début de la maladie et considère que cela est dû à un déficit de maturation (hypotrophie) suivi d'une dégénérescence axonale distale. **Il est évoqué un trouble affectant une protéine structurale axonale.**

Lamarche en 1982 montre la présence d'une accumulation anormale de neurofilaments et de microtubules dans les axones des racines dorsales d'un patient atteint de l'ataxie de Friedreich.

➤ Symptomatologie clinique.

Sa définition est plus ou moins stricte selon les auteurs ; elle se résume en une dégénérescence lente de la partie postero-latérale de la moelle épinière, à début juvénile (un peu avant la puberté), évoluant vers le décès en une quinzaine d'années, héritée selon le **mode autosomique récessif**. **L'ataxie de Friedreich est causée par la mutation du gène FRDA** [Chamberlain, 1988].

Le trouble de la marche est le premier signe : elle devient hésitante, avec des embardées et des chutes, la course est impossible. L'enfant se plaint parfois de crampes douloureuses et de faiblesse des membres inférieurs. **Un déficit moteur, des difficultés à se**

chausser, une scoliose, une maladresse des mains ou une dysarthrie apparaissent plus tardivement. Des sensations vertigineuses ne sont pas inhabituelles au début, et des modifications de l'écriture, et une baisse du rendement scolaire peuvent être constatée tôt.

L'**ataxie** est le signe essentiel. Friedreich évoquait en 1963 que : « marcher sans support est encore possible, mais seulement avec des pas incertains et titubants, et des mouvements violents des jambes, surtout évidents à la montée des escalier. Les mouvements les plus compliqués sont les plus perturbés, et, par exemple, enfiler une aiguille n'est possible qu'avec effort et après beaucoup d'échecs. Si le patient doit attraper un objet devant lui, il n'y arrive que par détours, par des mouvements instables, saccadés du bras et de la main. Il faut y ajouter un tremblement du tronc en position assise ou debout et des pertes d'équilibre apparaissant à la fermeture des yeux. Ce type d'ataxie est complexe ; l'élément cérébelleux semble dominer sur l'élément cordonal postérieur, mais un **déficit vestibulaire** [Thiebaut et col., 1961] et une faiblesse des muscles de la hanche interviennent aussi [Makin, 1958]. Les déformations des pieds et le déficit moteur contribuent aux troubles de la marche.

Un **déficit moteur** distal, variable, touchant surtout les membres inférieurs, finit par évoluer vers une paraplégie. Il s'y associe une amyotrophie en général tardive de même distribution.

Des **troubles sensitifs** subjectifs sont fréquents, sous forme de paresthésies, crampes à l'exercice, douleurs en éclair dans les membres inférieurs, plus rarement des troubles du schéma corporel. Sur le plan objectif, **la sensibilité vibratoire et la sensibilité positionnelle sont déficitaires précocement** conduisant vers une astéréognosie ; les sensibilités tactiles et thermo-algésique ne sont touchées que tardivement.

Les réflexes cutanés plantaires se font en extension : le signe de Babinski existerait dans tous les cas précocement.

Le **tonus musculaire** est le plus souvent diminué avec hyperpassivité musculaire et hyperlaxité ligamentaire.

Les signes dysautonomiques sont diversement appréciés : les troubles sphinctériens sont rares ; l'impuissance masculine est fréquente. Une dysphagie oesophagienne, des

désordres respiratoires, des troubles salivaires et sudoraux ont été décrits. Les troubles vasomoteurs avec acrocyanose et froideur des extrémités sont fréquents, en relation avec la neuropathie périphérique. Sur le plan ophtalmologique, les signes sont variables : l'atrophie optique est la complication la plus grave.

L'atteinte cochléo-vestibulaire n'est pas exceptionnelle : l'hypoacousie est rare, et encore plus rarement remarquée par le patient. Une sensation d'instabilité est fréquente, des vertiges souvent signalés mais de signification discutable. Par contre, les épreuves labyrinthiques montrent une hyporéflexivité très fréquente, de même que des anomalies du nystagmus provoqué en rapport avec l'atteinte cérébelleuse.

Selon Friedreich, la **dysarthrie** était constante avec une discussion maladroite, indistincte et lente, et des interruptions fréquentes. Par contre, aucun trouble des autres fonctions oro-faciales n'est décrit, malgré la perte des cellules proprioceptives du noyau mésencéphalique du trijumeau.

Les troubles mentaux sont rares, intéressant certaines familles et existant alors dès le début de la maladie, semblant avoir une évolution indépendante.

Des atteintes des nerfs crâniens font partie des anomalies associées plus rares, en particulier du VII et du XII. Une dysphagie par atteinte des dernières paires crâniennes est assez rare.

Des malformations sont fréquentes, touchant la région crânio-faciale (asymétrie surtout, anomalie du palais), et particulièrement les extrémités : doigts de longueur anormale, contractures fixées, mains de tailles inégales avec parfois des anomalies congénitales et des anomalies du développement sexuel.

Il existe plusieurs formes cliniques, et il existe des formes de maladie de Friedreich qui se résument à une aréflexie des membres inférieurs avec des pieds creux et parfois une cyphoscoliose mais qui n'évoluent pas. Il est décrit dans certaines fratries des tableaux de paraplégie, d'ataxie cérébelleuse avec aréflexie ou avec signes pyramidaux. Une atteinte de type Friedreich peut s'associer à l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse réalisant une dégénérescence spino-ponto-cérébelleuse. Un syndrome Parkinsonien peut être observé.

Les premiers signes de l'ataxie sont détectés dans l'enfance, l'adolescence ou chez le jeune adulte. On assiste à une progression sans rémission évidente, une ataxie des 4 membres accompagnée du signe de Babinski bilatéral et d'un déficit de la sensibilité vibratoire et positionnelle des membres inférieurs. Une aréflexie est observée dans presque tous les cas, ainsi que des pieds creux et une histoire familiale fréquente (40% des cas).

2.2. Modèles animaux de déafférentation.

Ces modèles animaux permettent de comprendre les mécanismes pathologiques constatés chez l'homme, et ainsi, d'ouvrir des perspectives de recherche pour la découverte d'une thérapeutique. **Ils miment la pathologie humaine sur le plan comportemental et histologique, permettant de connaître plus en détails les mécanismes physiopathologiques et neurochimiques.** Ces modèles animaux ont des atteintes histologiques et des troubles cliniques correspondants aux pathologies humaines. Par conséquent, les hypothèses émises chez l'animal peuvent être utilisées chez l'homme.

2.2.1. Déafférentation par lésion trigéminal.

Des modèles de déafférentation sont créés chirurgicalement par section partielle ou totale du nerf trigéminal, à différentes périodes de la vie (pré ou post natale). **On recrée ainsi certains troubles de déafférentation observés dans des pathologies humaines.**

Certains modèles permettent d'étudier le développement et la croissance des voies nerveuses et notamment des voies ascendantes. L'organisation anatomique des axones est régie par un contrôle génétique, par des interactions tissulaires et sous l'influence de facteurs environnementaux. Les possibilités de suppléance nerveuses sont différentes en fonction du stade de la neurogenèse [Rhoades et col., 1989 ; Renehan et col., 1994]. Il est montré que la section néonatale du nerf infraorbital modifie l'organisation du ganglion et du nerf trigéminal [Jacquin et col., 1993]. Les informations afférentes semblent donc nécessaires au développement du système trigéminal. Il est observé en microscopie électronique, une diminution du diamètre des fibres nerveuses myélinisées, sans modification des fibres amyéliniques, ainsi qu'une réduction sévère des cellules trigéminales correspondant à la zone

sectionnée sans modification de la distribution et du diamètre des cellules ganglionnaires restantes [Klein et col., 1988]. Le même type de lésion est fait sur des rats auxquels on administre du facteur de croissance nerveuse (NGF). Il n'est pas observé de réduction du nombre de cellules [Henderson et col., 1993]. Cette étude suggère qu'à la suite d'une perte de certaines afférences trigéminales (section du nerf infraorbital), des cellules du ganglion trigéminal peuvent être préservées grâce à une augmentation du taux de NGF.

Des modèles de déafférentation par lésion trigéminal peuvent aussi être utilisés pour déterminer la contribution et le rôle des afférences trigéminales dans le contrôle de la faim et de la soif [Zeigler et col., 1984]. Cette étude suggère que les afférences trigéminales sont impliquées dans le contrôle de la motivation à la nourriture et dans la programmation des mouvements permettant l'ingestion. En effet une déafférentation trigéminal de la cavité orale chez le rat réduit la réaction à la nourriture et à l'eau. **Celle-ci altère la coordination motrice, plus particulièrement au niveau de l'ouverture de la mâchoire et de la protrusion linguale, indispensables à l'ingestion alimentaire ou liquidienne.** Ainsi, le comportement face à la nourriture est modifié, la déafférentation réduisant la motivation à aller vers la nourriture.

Le rôle des informations sensibles orales dans la fonction masticatrice est également étudié par des modèles de déafférentation trigéminal. **Une section bilatérale des nerfs alvéolaires maxillaires et mandibulaires chez le lapin [Inoue et col., 1989] montre une modification importante à la fois des paramètres qualitatifs et quantitatifs des trajets mandibulaires dans le cycle masticatoire.** Les amplitudes des mouvements sont diminuées, les trajets sont irréguliers, le nombre de cycles et le débit augmentent, l'activité des muscles de fermeture diminue. **Tous ces résultats indiquent que la déafférentation trigéminal a réduit la force masticatoire.**

A l'opposé, une ablation bilatérale de centres nerveux, telles que l'aire corticale masticatoire ou la région thalamique ventro-postérieure impliquée dans la fonction masticatrice ainsi qu'**une section périphérique de nerfs impliqués dans des territoires externes à la cavité buccale n'affecte pas les trajets mandibulaires du cycle confirmant ainsi l'importance de la sensibilité intra-orale dans la fonction de mastication.** Celle-ci, peut être à l'origine d'une action facilitatrice au niveau du muscle masséter lors de l'adaptation du cycle à la consistance et la dureté du bol alimentaire [Komuro et col., 2001].

2.2.2. Déafférentation résultant de mutation génétique.

Certains modèles dérivent de la recherche. Le génome de la souris étant entièrement connu, il est ainsi possible de créer des mutations génétiques par modification artificielle du génome. Il en résulte des souris transgéniques, *knock-out* ou *knock-in*, pouvant servir de modèle à certaines pathologies.

D'autres modèles peuvent résulter d'une mutation spontanée. Ce type de modèle est issu d'une sélection d'animaux porteurs d'un gène spécifique grâce à une mutation spécifique donnant un phénotype unique. Cette mutation survient par hasard de façon spontanée sans aucune manipulation du génome. La mutation peut se transmettre en mode récessif ou dominant.

L'utilisation de ces modèles animaux permet de conduire à la découverte des bases génétiques, moléculaires et cellulaires des pathologies humaines.

-DEUXIEME PARTIE -

LA SOURIS

« *DYSTONIA MUSCULORUM* »

L'utilisation d'un modèle animal permet à la fois d'étudier avec précision la symptomatologie structuro-fonctionnelle (analyse anatomo-pathologique, atteintes des voies de la neurotransmission, atteinte des voies métaboliques et atteinte des voies de signalisation, analyses comportementales), et de mettre en évidence les gènes impliqués et leurs expressions, en fonction des facteurs de risques environnementaux.

1. Description générale de la mutation.

La souris « *Dystonia musculorum* » (Dst^{dt-J}) est un modèle animal de maladies humaines affectant principalement les voies afférentes sensitives primaires du système nerveux périphérique et les afférences secondaires cérébelleuses et thalamiques. Ces dégénérescences sont à l'origine d'une sévère ataxie sensitive.

Certaines neuropathies humaines, comme la sclérose en plaques et l'ataxie de Friedreich ont des altérations similaires à ce modèle.

Cette pathologie neurodégénérative résulte d'une mutation autosomale récessive d'apparition spontanée, survenue pour la première fois à l'Institut d'animaux génétiques d'Edimbourg [Duchen et col., 1964].

Élevé à l'animalerie centrale de la Faculté de Médecine de Nancy depuis 1996, ce modèle a été utilisé pour notre étude.

Les conditions d'élevage se sont avérées difficiles car la souris Dst^{dt-J} souffre de nombreux déficits moteurs qui sont la cause d'un décès précoce intervenant parfois avant même la période de sevrage. La souris est heureusement « maternée » par ses congénères.

Celle-ci adopte un comportement très social vis-à-vis des opérateurs, sans doute parce qu'elle a l'habitude que l'on s'occupe d'elle. Ce comportement la rend d'ailleurs très « attachante ». Cette absence de compétitivité par rapport aux autres congénères de la fratrie la rend néanmoins très vulnérable, ce qui diminue d'autant sa durée de vie.

2. Étude comportementale.

2.1. Phénotype de la souris Dst^{dt-J} .

La souris Dst^{dt-J} semble normale à la naissance et son comportement est indiscernable de la souris contrôle.

➤ Dès l'âge de 7 à 10 jours, elle a un phénotype comportemental caractérisé par des réflexes posturaux anormaux : lorsqu'elle est tenue par la queue, elle adopte une position en « chauve-souris », membres antérieurs et postérieurs repliés sous le tronc, attitude qui la différencie alors des autres souris de la fratrie [Duchen et col., 1964].

➤ On constate une détérioration dramatique des fonctions motrices à partir de la deuxième semaine, avec une rapide incoordination des mouvements, accompagnée par des postures anormales des membres. Au repos, l'animal est couché sur le ventre, les quatre membres écartés par rapport au reste du corps. Pour se déplacer, l'animal est en général sur le ventre et effectue des mouvements de « crawl » les pattes situées latéralement par rapport au tronc.

➤ A 10-12 jours post-natal, la démarche devient saccadée, et les mouvements incoordonnés. La locomotion devient difficile avec des spasmes musculaires, des flexions bizarres et une posture anormale des membres (dystonie musculaire). La souris éprouve de grandes difficultés à se mouvoir en raison de cette posture anormale des membres [Duchen et col., 1964]. Le tronc se tord dans tous les sens, ce qui entraîne de fréquents retournements.

A l'âge de 3 à 4 semaines les symptômes sont complètement développés. Les spasmes musculaires sont tellement présents que les mouvements des membres deviennent inefficaces pour la locomotion. La souris tourne en rond en se tordant dans tous les sens (Figure 11).

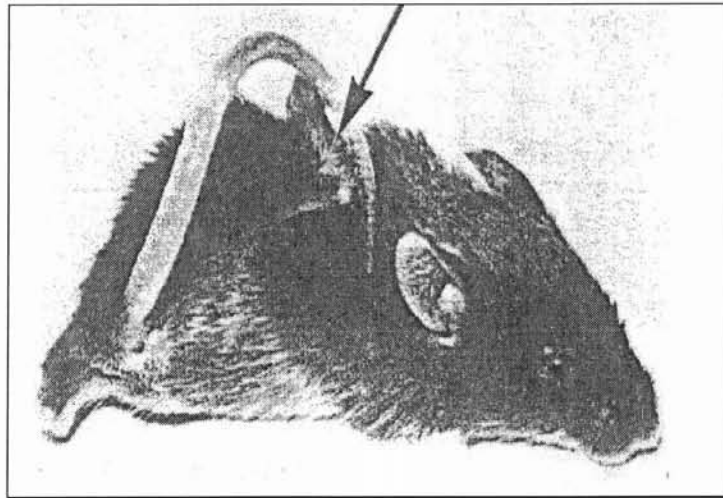


Figure 11 : Souris Dst^{dt-J} âgée de quatre mois. Celle-ci prend des positions anormales, complètement recroquevillées sur elle-même, les membres parfois en extension [Duchen, 1976].

Le syndrome semble alors se stabiliser : on observe une ataxie des membres antérieurs et postérieurs, une hypotonie musculaire, une perturbation des réflexes posturaux [Lalonde et col., 2005], ainsi que des troubles de la coordination motrice observés dans les tests de la poutre, du cintre ou de la grille verticale [Lalonde et col., 1994]. Par contre, les souris Dst^{dt-J} ont une trajectoire normale lorsqu'elles se dirigent vers une plate-forme visible dans le labyrinthe aquatique [Lalonde et col., 1993], signe d'une acuité visuelle normale et d'une absence de troubles vestibulaires.

2.2. Conditions d'élevage.

Les études ont été réalisées sur 24 souris de souche B6C3Fe^a/a-*Dst*^{dt-J}, âgées de 42 à 54 jours.

Élevées à l'animalerie centrale de la Faculté de Médecine de Nancy, ces souris sont initialement issues du laboratoire « Jackson » (Bar Harbor, Maine, USA). Les animaux sont dans une salle à température et humidité contrôlées.

Issues de même fratrie, elles sont réparties en deux lots : 11 souris dystoniques homozygotes (*Dst*^{dt-J} / *Dst*^{dt-J}, soit 6 mâles et 5 femelles), et 13 souris contrôles (+/+ ou +/*Dst*^{dt-j}, soit 7 mâles et 6 femelles). Étant donné un phénotype semblable, les homozygotes normales et les hétérozygotes sont regroupées en un seul groupe « contrôle ».

Comme les souris homozygotes sont stériles ou inaptes à l'accouplement, des souris hétérozygotes sont utilisées pour obtenir des souris homozygotes (25%).

2.3. Comportement sensorimoteur.

2.3.1. Observation dans la cage avant le sevrage.

La période de sevrage correspond à 21 jours pour les souris. Il faut alors séparer les petits du couple parental.

Pendant la première semaine post-natale, il est impossible de différencier les souris *Dst*^{dt-J} des autres souris de la fratrie.

Au cours de la deuxième semaine, Les premiers signes de l'anomalie observés sont inconstants et intermittents.

A 7-10 jours, on commence à identifier les souris mutantes par un comportement moteur typique (troubles posturaux).

Le déficit moteur s'aggrave très rapidement et l'état général devient très rapidement médiocre.

Lorsqu'on change les litières, tandis que les souris normales s'échappent vigoureusement, les souris *Dst^{dt-J}* peinent à suivre leurs congénères et se déplacent en rampant péniblement sans vouloir véritablement nous fuir (Figure 12).



Figure12 : Photos représentant une souris dystonique en haut et une souris contrôle en bas, issues de la même fratrie. Notons la différence de taille préfigurant une différence de poids importante. La souris dystonique est aplatie sur le sol, les quatre pattes en extension et la queue en « Z » caractéristique [Lalonde et col., 2005].

En effet, dès la deuxième semaine de vie, de nombreuses perturbations apparaissent dans la mutation, tant au niveau de la posture que de la locomotion (Figure 13).

La souris *Dst^{dt-J}*, suspendue par la queue, fléchit les quatre membres contre le tronc (attitude dite « en chauve-souris ») alors que la souris normale étend ses membres antérieures et postérieures cherchant toujours un appui pour s'agripper. La souris *Dst^{dt-J}* atterrit sur le museau sans préhension préalable de la grille des cages au moyen des pattes antérieures (Figure 13).

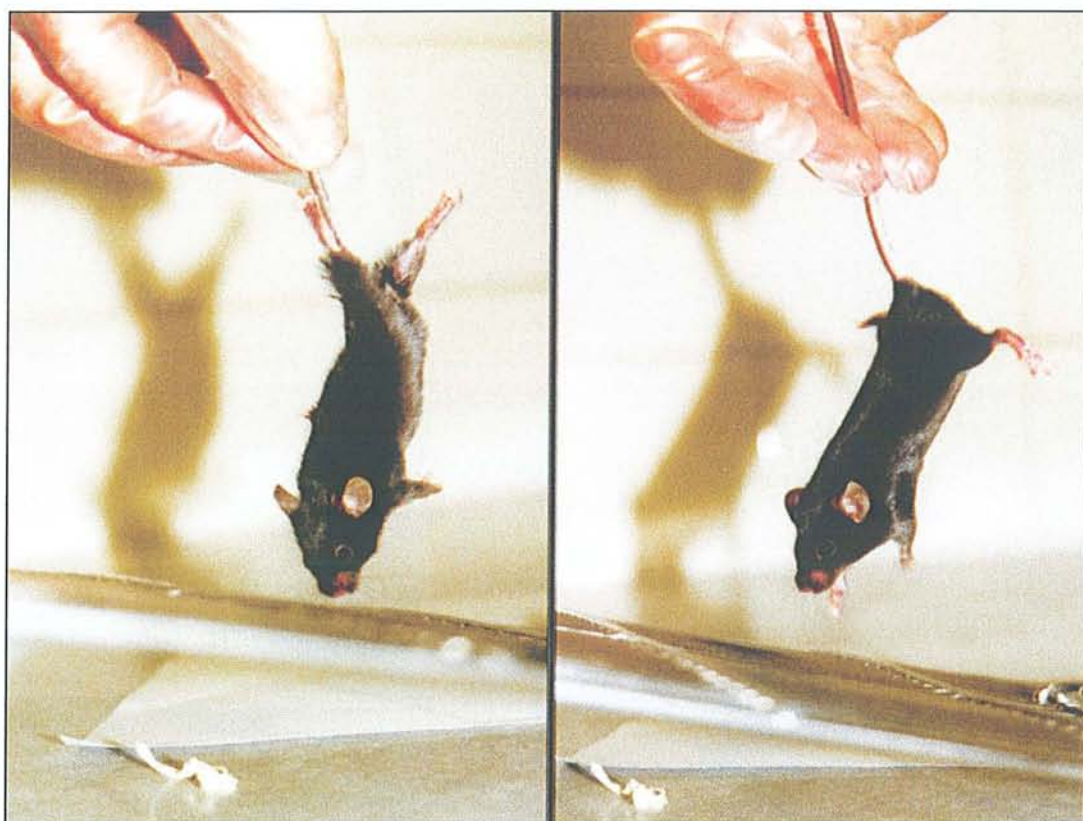


Figure 13 : Photos représentant le réflexe postural chez la souris *Dst^{dt-J}* à gauche et celui de la souris contrôle à droite. La souris *Dst^{dt-J}* est sur le point d'atterrir sur le museau sans préhension préalable du support au moyen des pattes antérieures, la souris contrôle a les pattes antérieures en extension. Notons également la rigidité des pattes postérieures chez la souris *Dst^{dt-J}*.

Parfois, nous devons isoler le mâle, car celui-ci peut déranger la mère, en l'empêchant d'allaiter correctement ses petits, accentuant d'autant la compétition entre les membres de la fratrie. La souris *Dst^{dt-J}*, peu compétitive, est la première lésée.

De plus, on peut assister à des phénomènes de cannibalisme venant de la mère ou du père qui descendent sans doute une anomalie de leurs petits.

Des conditions spécifiques d'élevage sont mises en place avant le sevrage pour essayer de palier au défaut de compétition des souris *Dst^{dt-J}*. Au 18^{ème} jour post-natal, de la nourriture sèche et dure, ainsi que de la nourriture pâteuse sont disposées directement dans la cage et des distributeurs d'eau à long bec sont mis en place car la souris *Dst^{dt-J}* n'est pas capable de se tenir sur ces deux pattes postérieures pour accéder au portoir des croquettes ou au biberon d'eau normal.

Malgré tous ces soins, les souris Dst^{dt-J} sont petites et chétives. Leur poil est hérissé et terne au lieu d'être lisse et brillant. Comme elles sont incapables de se nettoyer, elles sont sujettes aux infections et particulièrement au niveau ophtalmique, ce qui entraîne parfois la perte de la vision.

Environ 30% d'entre elles ne survivent pas jusqu'au sevrage.

2.3.2. Observation dans la cage après le sevrage.

A 21 jours post-natal, on sépare les parents des petites souris de la fratrie. Les souris sont alors élevées en paire : une souris Dst^{dt-J} avec une souris contrôle. Dans ces conditions, les animaux mutants survivent grâce aux soins apportés par les souris contrôles.

Après la période de sevrage, les souris Dst^{dt-J} sont capables de se nourrir, mais ont des difficultés de préhension des croquettes. Leur croissance, en taille et en poids est affectée de façon importante.

L'auto-toilettage est difficile, les souris Dst^{dt-J} ne pouvant atteindre avec leur museau que leurs deux pattes antérieures, en se calant difficilement contre une paroi de la cage. Malgré les soins apportés par l'autre souris, les souris perdent rapidement l'aspect luisant de leur poil.

Leur espérance de vie dépasse rarement 3 mois. Cette mort prématurée survient le plus souvent de façon inattendue. Des infections ou des troubles végétatifs ou cardiaques pourraient en être la cause.

2.4. Les études neuro-comportementales.

Les études neuro-comportementales ont permis d'évaluer de façon globale les fonctions sensitives, motrices et certaines fonctions végétatives des souris *Dst^{dt-J}*. Plusieurs tests ont été utilisés. Ils n'ont pu être que partiellement réalisés, étant donné la sévérité des troubles moteurs constatés.

Ces tests ont été effectués sur une période de 3 jours et ont consisté en :

- une exploration de l'activité motrice dans un « open-field » (test du « champs ouvert ») pendant 5 minutes pour chaque souris ;
- une évaluation de la coordination motrice par mesure de l'activité locomotrice sur une poutre rectangulaire (4 fois 1 minute pendant 2 jours),
- une évaluation globale par un SHIRPA.

2.4.1. Etude du SHIRPA.

Le SHIRPA (Smith Beecham Pharmaceuticals – Harwel, MRC Mouse Genome Centre and Mammalian Genetics Units – Imperial College School of Medicine at St Mary's – Royal London hospital, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine – Phenotype – Assessment) est réalisé le deuxième jour de l'évaluation.

**Il comporte une série de tests offrant une expertise globale et rapide de l'animal.
Il dure une dizaine de minutes par animal.**

Ce test a été adapté en fonction du matériel disponible au laboratoire.

Compte tenu de l'état général médiocre des souris dystoniques, seuls certains tests étaient réalisables et ont été retenus.

Les paramètres évalués sont quantifiés d'après une grille de scores pré-établis (Figure 14). La procédure expérimentale est fournie sur le site web du « MRC Mammalian Genetics Unit » <http://www.mgc.har.mrc.ac.uk/mutabase/>).

- Position du corps : scores de 0 (souris couchée sur le flanc) à 5 (souris sautillant sur les pattes arrières). Le score normal est de 4.
- Elévation pelvienne : scores de 0 (l'abdomen touche le sol) à 3 (l'abdomen est à une distance de 3 mm du sol).
- Cyphose dorsale : 0 si absence et 1 si présente.
- Réflexe d'agrippement : 0 si absence et 1 si présente.
- Anticipation du contact au sol : scores de 0 (pas de réponse) à 4 quand la souris tend les pattes bien avant de s'approcher du sol.
- Réflexe de retournement : score de 0 si absence et de 1 si présent.
- Evitement au toucher : scores de 0 si la souris ne bouge pas à 3 quand la souris s'écarte rapidement avant qu'on réussisse à la toucher. Le score normal est de 1.
- Stimulation auriculaire : scores de 0 (absence de réponse) à 2 quand la réponse est présente et vigoureuse. Le score normal est de 1.
- Retrait de la patte après pincement : scores de 0 en l'absence de réponse à 4 quand la réponse est brusque et que l'animal étend et fléchit sa patte plusieurs fois. Le score normal est 2.
- Force d'agrippement : scores de 0 (force nulle) à 4 (force importante). Le score normal est 3.
- Test de la grille verticale : scores de 0 quand la souris tient et escalade la grille à 4 quand elle chute immédiatement.
- Ouverture palpébrale : score de 0 quand l'œil est complètement ouvert à 2 quand il est entièrement fermé.
- Etat du pelage : 0 quand le pelage n'est pas toiletté et 1 quand il est entretenu.
- Réponse au bruit : score de 0 quand il n'y a pas de réponse de la souris à 3 quand la souris effectue un saut de plus de 1 cm en réponse au bruit. Le score normal est 1.
- Morsure provoquée : score de 0 si absence et de 1 si présence.
- Emission d'un cri : score de 0 si absence et de 1 quand la souris émet un cri lorsqu'on la saisit par la queue.

Figure 14 : Scores définis par Rogers et al. (1999) pour les différents facteurs utilisés dans le SHIRPA modifié.

Ils regroupent une évaluation : 1) des réflexes posturaux au repos, lors de la déambulation et lors d'une préhension de la souris par la queue, ainsi qu'un réflexe vestibulaire de retournement ; 2) des réflexes de défense après stimulation sensorielle (évitement au toucher, retrait de la patte après pincement, réflexe palpébral et réflexe auriculaire déclenché à l'aide d'un pinceau fin) ; 3) de la tonicité musculaire par la mesure de la force d'agrippement et la coordination motrice par le test de la grille verticale ; 4) de l'état général de l'animal (état du pelage et degré d'ouverture palpébrale) ; 5) de l'agressivité (morsure provoquée) et de l'état d'anxiété (évitement, réponse à un son de 90 db et émission d'un cri). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1.

2.4.1.1. Réflexes.

La majorité des réflexes semblent être présents chez l'animal pathologique, pourtant, la souris *Dst^{dt-J}* présente des troubles posturaux très importants.

A l'état vigile elle a une position pelvienne très basse par rapport à la souris contrôle, son abdomen touchant le sol, ses 4 membres étant écartés du tronc.

Lorsque la souris est tenue par la queue, elle adopte une posture dite en « chauve-souris », déjà décrite précédemment, les pattes postérieures et antérieures en flexion sur le ventre, confirmant la description faite par Duchon [1964]. Elle ne présente pas de lordose lombaire, ni d'extension des pattes antérieures comme la souris normale lorsqu'on la rapproche d'une surface d'agrippement. **La tonicité musculaire est très faible.** Par contre, la souris *Dst^{dt-J}* conserve ses réflexes de défense en réponse à des stimulations sensorielles et sensibles (voir ci après).

2.4.1.2. Facteurs biologiques.

Le poids est en moyenne de $8,56g \pm 0.5$ pour les souris Dst^{dt-J} et de $20,6g \pm 0.7$ pour les souris contrôles. Cette différence de poids étant due en grande partie à un défaut de compétition pour la prise alimentaire des souris dystoniques par rapport aux autres souris de la fratrie.

La quantité réduite d'excréments dans la mutation laisse supposer une atteinte du système végétatif parasympathique (X) ou une ingestion alimentaire réduite.

L'état général des souris Dst^{dt-J} est très détérioré, le pelage étant hérissé et l'ouverture palpébrale incomplète.

La crainte normale est diminuée comme l'évitement au toucher, et il n'y a pas d'agressivité.

2.4.1.3. Evaluation sensorielle.

-Oùïe.

La réponse au bruit est diminuée. Elle peut s'expliquer par une baisse de l'acuité auditive, par une faiblesse musculaire ou par une augmentation du temps de réaction.

L'absence de résultats significativement différents obtenus sur les autres réflexes à point de départ sensitif confirme l'hypothèse d'une perte de l'acuité auditive. Celle-ci est renforcée par l'observation faite lors de l'élevage des souris. Les souris Dst^{dt-J} ne réagissent pas à notre venue dans la salle d'animalerie, alors que les souris contrôles se réveillent spontanément au bruit que nous faisons.

-Douleur.

Le « test de la pince » révèle une réponse à la douleur sensiblement identique entre les deux lots de souris. Il semblerait donc que la sensibilité tactile protopathique (intégrité des fibres de petits diamètres) correspondant ici aux fibres nerveuses faiblement myélinisées de type A δ et à sensibilité douloureuse (fibres A δ et C) ne soit pas affectée dans la mutation. Selon Duchon en 1976, l'animal pathologique répond à un stimulus douloureux mais plus tardivement et de façon moins vive.

Tableau 1 : Tableau représentant les moyennes et écarts-types des performances obtenues dans le SHIRPA pour les souris *Dst^{dt-J}* (n=10) et les souris contrôles (n=11) [Lalonde et col, 2005].

	Contrôles	<i>Dst^{dt-J}</i>
Position du corps	4	2.4±0.2***
Élévation pelvienne	2	0***
Cyphose dorsale	1	0***
Réflexe d'agrippement	1	0.5±0.2**
Anticipation du contact au sol	2.2±0.1	0.8±0.2***
Réflexe de retournement	1	0.9±0.1
Evitement au toucher	0.8±0.2	0.2±0.1*
Stimulation auriculaire	1±0.1	0.6±0.2
Réflexe palpébral	1±0.1	0.8±0.2
Retrait patte après pincement	1.8±0.1	1.1±0.4
Force d'agrippement	2.3±0.1	0.3±0.2***
Test grille verticale	0	4***
Ouverture palpébrale	0	0.7±0.2***
Etat du pelage	0	0.9±0.1***
Réponse au bruit	0.9±0.1	0.2±0.1***
Morsure provoquée	0.4±0.2	0*
Emission d'un cri	0.2±0.2	0.1±0.1

*P<0.05 vs contrôles; **P<0.01 vs contrôles ; ***P<0.001 vs contrôles.

2.4.2. Evaluation de l'activité motrice.

Le test de l'open field ou champ ouvert, ainsi que le test de la poutre a permis d'analyser l'activité locomotrice de l'animal pathologique.

2.4.2.1. L'open-field.

L'animal est introduit au centre d'une enceinte transparente close, disposé sur une base rectangulaire quadrillée, de 35 centimètres de longueur sur 20 cm de largeur.

La souris est observée pendant cinq minutes durant lesquelles diverses mesures sont réalisées : 1) le nombre de rectangles parcourus ; 2) le nombre et le temps de passage dans la zone centrale ; 3) le temps d'activité (temps durant lequel l'animal ne se trouve pas immobile ou « figé » sur ses quatre pattes) ; 4) le nombre de mouvements verticaux ; 5) le nombre de séquences d'auto-toilettage ; 6) la quantité d'urine et de défécation (nombres de crottes) ; 7) l'existence de tremblements ou de comportements particuliers [Voir résultats dans Tableau 2].

Tableau 2 : Moyennes et écarts-types pour le test de l'open-field pour les souris *Dst^{dt-J}* (n=10) et les souris contrôles (n=11) [Lalonde et coll., 2005].

	Contrôles	<i>Dst^{dt-J}</i>
Nombre de rectangles traversés	156±22.5	9.9±1.8***(-93%)
Nombre de passages centraux	15±2.8	0.1±***(-99%)
Temps au centre	33.4±7.4	0.3±0.3***(-99%)
Temps d'activité	859.7±10.5	524.7±63.7***(-39%)
Mouvements verticaux	82.5±9.7	0.7±0.3***(-99%)
Nombre d'auto-toilettages	21.2±2.7	8.4±2.3**(-61%)
Temps d'auto-toilettage	44.3±5.5	30.25±8.9***(-32%)
Quantité d'urine	0.9±0.2	0.2±0.1**(-77%)
Nombre de crottes	6.9±0.8	1.8±0.7***(-70%)

P<0.01 vs contrôles ; *P<0.001 vs contrôles

L'open-field nous a permis d'observer la curiosité d'exploration et l'anxiété des souris lors d'un changement d'environnement.

Les résultats ont montré que tous les paramètres caractérisant le déplacement dans le sens horizontal ou dans le sens vertical sont diminués de plus de 95% chez la souris *Dst^{dt-J}*. Par contre, les souris étant introduites dans la zone centrale, conservent leur réaction première de rejoindre le bord de la cage. D'autre part, les temps d'activité sont diminués mais de manière moindre par rapport aux déplacements. Les souris *Dst^{dt-J}* alternent entre des périodes d'activité et des périodes de récupération nécessaires car elles peuvent montrer un grand essoufflement.

Les souris sont capables d'induire un auto-toilettage quand elles réussissent à se caler contre une paroi de la cage. Malgré ces difficultés, elles persévèrent dans le nettoyage du museau et de la face. Il semblerait que ce soit l'atteinte motrice importante qui ne leur permettent pas de poursuivre l'activité vers d'autres parties du corps.

Enfin, la défécation semble altérée, les crottes étant moins nombreuses et plus petites. Des tremblements et des grincements de dents sont notés pour 4 souris sur 10.

2.4.2.2. Le test de la poutre.

La souris est placée au milieu d'une poutre de 110 cm de longueur sur 8 cm de largeur, situé à 1,20 mètre du sol, divisée en 11 segments identiques. Elle est déposée, alternativement vers la gauche puis vers la droite, au centre de la poutre. Les mesures effectuées sont : le nombre de segments parcourus et la latence de la chute [Voir résultats dans le Tableau 3].

Tableau 3 : Moyennes et écarts-types pour le test de la poutre dans le groupe des souris *Dst^{dt-J}* (n=10) et les souris contrôles (n=11) [Lalonde et coll., 2005].

	Contrôles	<i>Dst^{dt-J}</i>
Latence avant chute	720	335.7±46***(-53%)
Nombre de segments parcourus	66.7±15	1.3±0.6** (-98%)
Tremblements	0	0.4±0.1***

P<0.01 vs contrôles ; *P<0.001 vs contrôles

Les souris *Dst^{dt-J}* ont beaucoup de mal à se déplacer sur la poutre. Les mouvements désordonnés et maladroits de leurs membres sont généralement inefficaces pour la locomotion.

Dans la majorité des cas, les souris *Dst^{dt-J}* tombent de la poutre avant la fin des 60 secondes. Leurs déplacements maladroits et leurs retournements sont en grande partie responsables de ces chutes. Il est possible que ces chutes soient la conséquence d'une perte d'équilibre due à l'atteinte du cervelet.

2.5. Comportement social des souris *Dst^{dt-J}*.

La souris *Dst^{dt-J}* adopte un comportement social particulier vis-à-vis de ses congénères et vis-à-vis des opérateurs.

Face à ses congénères, la souris *Dst^{dt-J}* ne témoigne aucune agressivité. Elle est par conséquent beaucoup moins compétitive et est dépendante du comportement des autres souris de la fratrie. Il faut donc que les autres souris de la fratrie l'acceptent, d'où la grande difficulté d'élevage. De ce fait, elle n'a aucune crainte des opérateurs, une crainte qui serait normale. Au contraire, elle leur porte un grand intérêt : dans les différents tests comportementaux, comme le SHIRPA, les souris *Dst^{dt-J}* ont tendance à rechercher nos mains alors que les souris contrôles s'en écartent.

3. Expression génique de la mutation.

3.1. La dystonine.

Les désordres neuromusculaires observés chez la souris *Dst^{dt-J}* sont causés par la mutation spontanée d'un gène situé sur le chromosome 1, appelé « dystonine » (*dt*) découvert en 1995 par Brown et col. La souris dystonique est homozygote.

Ce gène code pour plusieurs protéines différentes en fonction du tissu où ils se trouvent dont la dystonine pour le système nerveux (Figure 15). Le premier isoforme découvert est l'isoforme épithélial, le bullous pemphigoïde antigène 1 ou *bpag1* de 230 kDA situé dans la jonction dermo-épidermique de la peau. Il est responsable du pemphigoïde bulleux si des auto-anticorps antiBpag1 sont présents [Brown et col., 1995 ; Guo et col., 1995].

Dans le système nerveux il code pour deux protéines similaires qui diffèrent seulement par leur extrémité N-terminale.

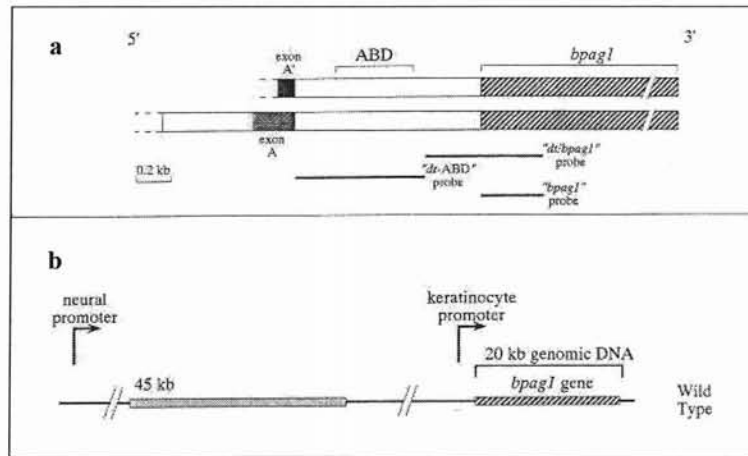


Figure 15 : a : Représentation schématique des ARNm des isoformes du gène *dt* qui possèdent certaines unités de transcription identiques au gène *bpag1*. b : représentation de l'organisation génomique du gène *dt*. Le gène *bpag1* est localisé en 3'. A partir du promoteur neuronal deux isoformes du gène *dt* sont transcrits, générés par un épissage différent d'exon en 5' avec la portion N-terminale commune [Brown et col., 1995].

Leurs expressions prédominent dans les principaux sites de dégénérescence [Bernier et col., 1995].

Les deux isoformes neuronales connus du gène « *dt* » sont dérivés de la protéine *bpag1* et possèdent un domaine de liaison à l'actine à l'extrémité N-terminale, et une séquence correspondant à la protéine hémidesmosomale (*Bpag1*) à l'extrémité C-terminale (Figure 16).

Protéine du cytosquelette, elle lie les filaments intermédiaires et les filaments d'actine à la membrane cellulaire [Yang et col., 1996 ; Dalpé et col., 1998]. Elle est essentielle au maintien de l'intégrité de l'architecture neuronale, ainsi qu'au transport axonal [Dalpé et col., 1998 ; De Repentigny et col., 2003].

Il existe un haut degré de similitude entre les séquences de *dt* (partie N-terminale et C-terminale) chez la souris et celles retrouvées chez l'homme (96% de similitude). Le gène *bpag1* de la souris dystonique se trouve en position identique à celle du gène chez l'homme [Brown et col., 1995].

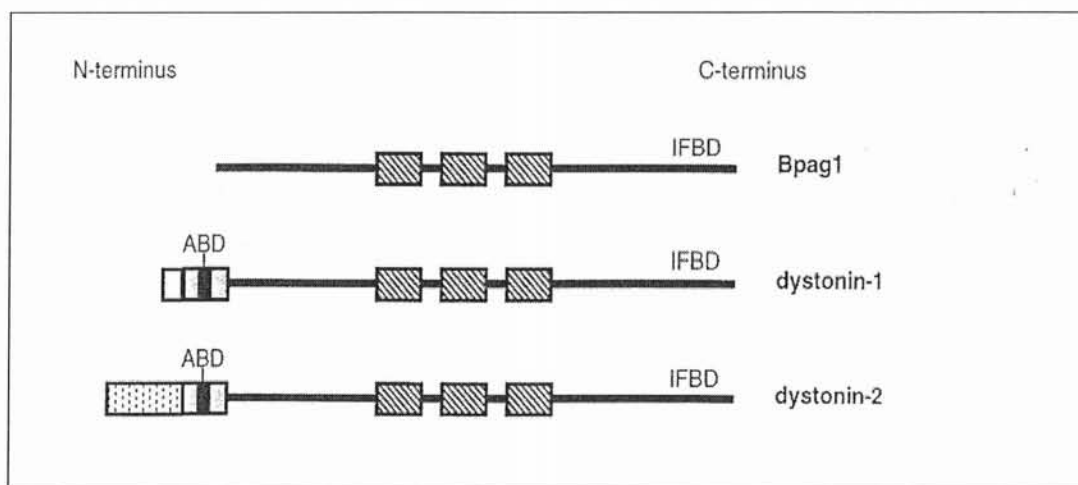


Figure 16 : Représentation schématique de la structure protéique de *Bpag1* et des deux isoformes neuronales de la dystonine. Les isoformes diffèrent uniquement par leur extrémité N-terminale. ABD : actin-binding domain (domaine lié à l'actine) ; IFBD : intermediate filament-binding domain (domaine lié aux filaments intermédiaires) [Dalpé et col., 1998].

La transcription du gène *dt* est altérée chez la souris *Dst^{dt-J}* [Brown et col., 1995]. Les produits de transcription de la dystonine sont diminués de 2 à 3 fois dans ces souris et peuvent être altérés [Bernier, 1995].

Par ailleurs, si on inactive le gène *Bpag1* par un gène cible chez des souris normales ou si on supprime le gène (souris « *knock-out* »), les souris fabriquées ont les mêmes caractéristiques phénotypiques que les souris *Dst^{dt-J}* [Guo, 1995].

Le problème semble être intrinsèque à la cellule neuronale. Ceci exclurait la possibilité qu'une défaillance des cellules gliales soit responsable des « gonflements » dans les axones du système nerveux central et périphérique que nous décrivons ci-après.

L'expression de *bpag1n* se retrouve dans de nombreuses régions, elle n'est pas restreinte aux voies afférentes sensibles du système nerveux périphérique et central ; cela suggère que les différents neurones répondent différemment à l'absence ou la déficience de *bpag1n*.

3.2. Localisation normale de la dystonine.

La protéine est présente dans les différents compartiments des neurones (corps cellulaires, dendrites, axones) ainsi que dans toutes les régions qui sont riches en actine et en filaments intermédiaires (cytosquelette).

Avec une sonde spécifique, Bernier montre par hybridation « in situ » que **la dystonine est normalement exprimée de façon variable dans de nombreuses structures du système nerveux périphérique et central dont les corps cellulaires des fibres nerveuses sensibles, dans les ganglions des racines dorsales, dans le ganglion trigéminal ainsi que dans les ganglions crâniens de la septième, neuvième et dixième paires des nerfs crâniens [Bernier et col., 1995] ; dans la colonne nucléaire sensitive du nerf trijumeau, dans les couches 1 à 7 (classification de Rexed) de la moelle épinière, les noyaux cochléaires, le lemisque latéral, dans le gyrus denté et les parties CA1, CA2, CA3 de l'hippocampe, dans les noyaux subthalamiques et ventraux postéro-latéraux (relais du tractus spino-thalamique) du thalamus et enfin, dans le cervelet [Bernier et col., 1995].**

Par ailleurs une détection avec **des anticorps anti-bpag1** marqués sur des coupes de moelle épinière montre une **coloration importante des cordons postérieurs en contraste avec l'absence de marquage en ventral** [Yang et col., 1996]. Cette donnée prouve que les altérations motrices observées sont secondaires aux atteintes structurales strictement localisées au niveau du réseau sensitif.

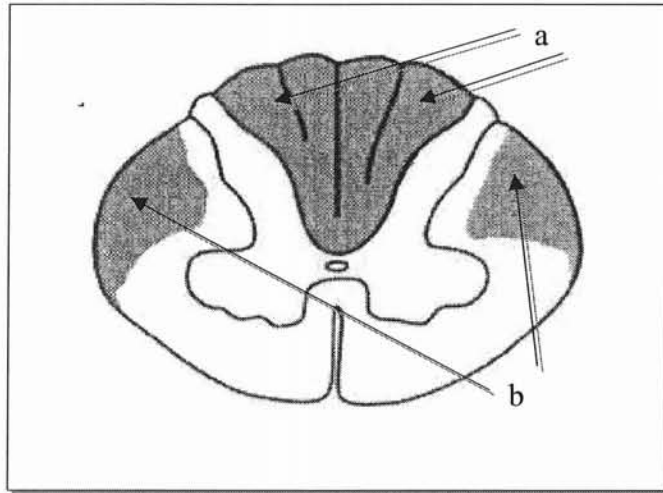


Figure 17 : Schéma représentant une coupe de moelle épinière chez l'homme.

Celui-ci permet de différencier les zones atteintes par la mutation, en foncé. Elles sont représentées par des structures où le gène *dystonine* est transcrit qui correspondent ici, aux cordons postérieurs (a) et aux faisceaux spino-thalamiques et spino-cérébelleux (b), en contraste avec les autres structures non colorées (absence de marquage en ventral) [Fix, 2002].

La mutation ou l'absence du gène *dt* donne une architecture axonale modifiée avec une désorganisation du cytosquelette allant jusqu'à une interruption du transport axonal [De Repentigny et col., 2003], qui aboutit à une accumulation d'organites et de neurofilaments. Ce phénomène commence durant l'embryogenèse [Brown et col., 1995], on observe alors la formation de **gonflements axonaux** ou « swelling » décrit par Janota en 1972. Il est intéressant de noter que l'accumulation de neurofilaments est un trait caractéristique de nombreuses maladies neurodégénératives [Goldmann et Yen, 1986].

Ces désordres contribuent, dans un stade ultime, à la neurodégénérescence par accumulation des composants cytoplasmiques et à la mort neuronale. Ce gène est aussi exprimé dans les cellules de Schwann, ce qui expliquerait en partie l'anomalie de myélinisation dans le système nerveux périphérique [Bernier et col., 1998]. La sensibilité à la

mutation est variable suivant les populations neuronales ; elle est particulièrement importante pour les neurones sensitifs de gros diamètre.

Cette même protéine dystonine est essentielle à l'établissement et au maintien de l'architecture des muscles squelettiques et cardiaques [Dalpé et col., 1999].

4. Etude histologique et neurochimique.

L'étude comportementale a montré que la souris *Dst^{dt-J}* souffrait d'une déficience motrice importante, accompagnée d'une atteinte des fonctions sensitives. On a vu que les résultats vont dans le sens d'une hypotonie et d'une hypoactivité motrice associée à une dystonie importante.

Nous allons voir que cette déficience motrice est l'expression d'une atteinte, à des degrés divers, du pôle sensitif tactile et proprioceptif périphérique.

4.1. Lésions tissulaires.

4.1.1. Système nerveux périphérique.

4.1.1.1. Lésions ganglionnaires.

Le processus dégénératif débute par l'atteinte **des ganglions sensitifs** vers la deuxième semaine, sites des corps cellulaires des neurones sensitifs primaires [Duchen et col., 1964 ; Janota, 1972 ; Sotelo et Guénet, 1988].

Déjà, Duchen, en 1963, avait remarqué une réduction du nombre de cellules nerveuses dans les ganglions sensitifs. Cette supposition est confirmée par une analyse sur coupe des ganglions dorsaux qui montre une diminution de leur taille chez les souris *Dst^{dt-J}* comparées au souris contrôles [Bernier et Kothary, 1998].

Cette diminution de taille est associée à des changements ultrastructuraux. Les neurones présents dans les ganglions spinaux diffèrent de la normale et montrent des modifications

évoquant une **neurodégénérescence**. Une chromatolyse est observée dans les cellules nerveuses avec un noyau excentrique et une perte des corps de Nissl, une interruption du réticulum endoplasmique, une accumulation de neurofilaments et, une altération de la matrice mitochondriale [Al Ali et Al Zuhair, 1989].

Les ganglions dorsaux des nerfs crâniens sont affectés également ; c'est le cas des nerfs V, VII, IX, X qui présentent des signes de dégénérescence.

Par ailleurs, dans le **noyau mésencéphalique du trijumeau, homologue d'un ganglion spinal**, Duchen a découvert l'existence d'excroissances nerveuses signant une dégénérescence des fibres afférentes. A l'instar des lésions spinales décrites, des altérations du système trigéminal pourraient être à l'origine d'une atteinte des fonctions manducatrices.

La fonction de locomotion semble être bien plus affectée que la fonction d'alimentation mais des altérations fonctionnelles masticatrices peuvent être suspectées puisqu'il existe des grincements dentaires chez les souris Dst^{dt-J} détectés durant les études comportementales. Ces altérations pourraient expliquer l'usure anormale de leurs dents observées en microscopie à balayage (résultats du laboratoire, non publiés pour le moment).

Après le sevrage, les souris Dst^{dt-J} sont capables de se nourrir, mais elles ont beaucoup de difficultés à ronger des croquettes solides. Ce déficit moteur pourrait être dû à une mauvaise coordination motrice (préhension de la croquette) mais peut aussi être en rapport avec un déficit de la fonction masticatrice. Il n'existe cependant pas de test comportemental pour évaluer cette fonction.

4.1.1.2. Lésions des fibres nerveuses.

Après l'atteinte des ganglions dorsaux, la dégénérescence gagne les prolongements neuronaux périphériques et centraux [Duchen et col., 1964 ; Janota, 1972 ; Sotelo et Guénet, 1988].

L'atteinte histologique correspondant à l'apparition des premiers symptômes cliniques (septième jour en post-natal) se situe **dans les nerfs sensitifs primaires** du système nerveux périphérique [Duchen et col., 1963].

Des gonflements axonaux affectant les voies de gros diamètre myélinisées à conduction rapide sont à l'origine d'une interruption du transport axonal. On observe une désorganisation des microtubules et une accumulation d'organites. On assiste à une perte des fibres myélinisées, parallèlement à une augmentation des fibres de collagène [Al Ali et Al Zuhair, 1989].

Ces phénomènes dégénératifs touchent non seulement les afférences médullaires mais également les afférences sensitives des nerfs crâniens, et plus particulièrement le nerf trijumeau. Les nerfs olfactifs, optiques et cochléo-vestibulaires semblent par contre épargnés par la dégénérescence [Duchen, 1976 ; Sotelo et Guénet, 1988].

Il a été démontré qu'un axone prélevé chez une souris normale et greffé au niveau d'une souris *Dst^{dt-J}* ne modifie pas sa structure, prouvant ainsi l'absence d'influence du milieu extérieur (matrice extra-cellulaire ou cellules gliales) dans l'apparition de la pathologie. La dégénérescence est bien intrinsèque au neurone. [Campbell et Peterson, 1992 ; De Repentigny et col., 2003]. Chez le jeune animal l'axone conserve sa continuité, alors que chez l'animal plus âgé, l'axone disparaît en distal du gonflement. Il ne reste alors qu'un cylindre vide entouré complètement ou partiellement de myéline. Au bout de la quatrième semaine la myéline a quasiment complètement disparu surtout au niveau des racines sensitives [Janota, 1972].

À l'intérieur des gonflements, l'observation en microscopie électronique montre une grande quantité de filaments solides accompagnés de nombreux organites. Quelques microtubules sont retrouvés dans la périphérie du gonflement, accompagnés de corps

membraneux lysosomiaux homogènes, de mitochondries s'agréant au centre et à la périphérie.

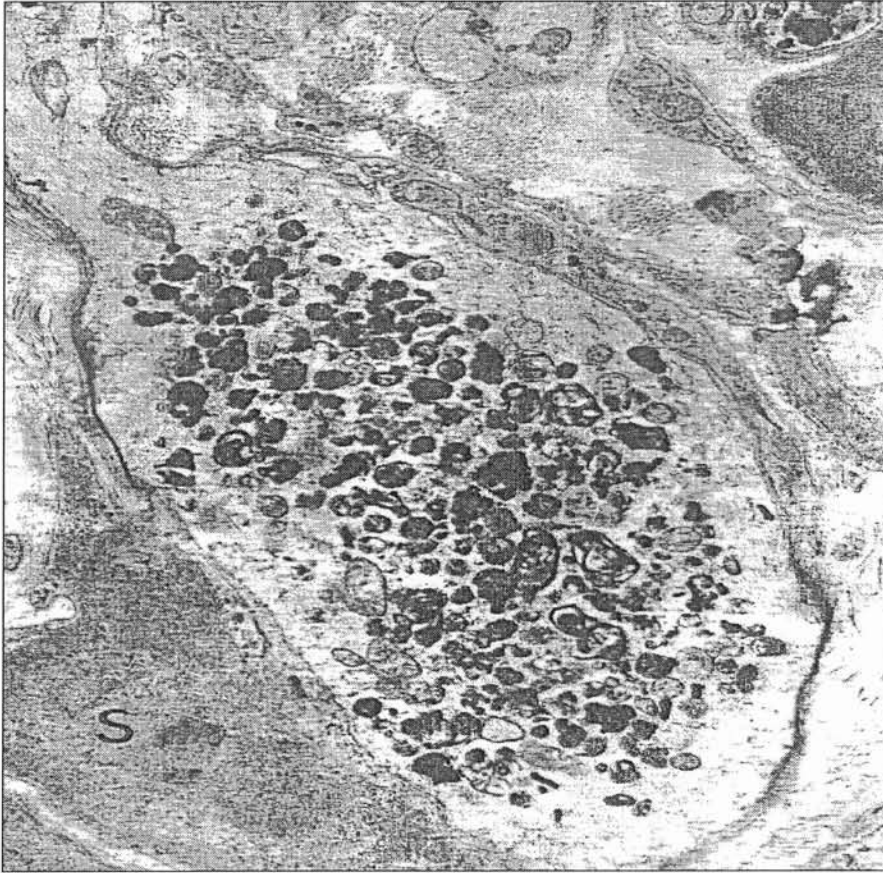


Figure 18 : Visualisation d'un gonflement axonal (« swelling axonal ») avec la présence de nombreux corps denses. Microscopie électronique X 44000 [Janota, 1972].

4.1.1.3. Lésions des cellules gliales.

Le système nerveux périphérique est touché également par une anomalie intrinsèque de la **cellule de Schwann**.

Dans cette cellule de Schwann, la **dystonine**, protéine essentielle de son **cytosquelette**, est présente en quantité importante. Or, cette cellule est responsable de la myélinisation du système nerveux périphérique au même titre que l'oligodendrocyte dans le système nerveux central [Bernier, 1998]. La myélinisation dépend de l'interaction qui existe entre la cellule de Schwann et l'axone. Elle se fait par l'intermédiaire du cytosquelette et les liaisons existant entre la dystonine et les filaments intermédiaires, les filaments d'actine et les

microtubules [Bunge et col., 1982]. L'anomalie de la dystonine confère une architecture cytosquelettique anormale qui entrave les phénomènes de myélinisation

De plus, il est observé dans la cellule de Schwann une augmentation du nombre de noyaux. En culture la cellule présente une morphologie anormale, elle apparaît arrondie, rétractée avec un réseau de microtubules perturbés [Bernier et col., 1995]. Il est observé un phénotype intermédiaire chez les hétérozygotes : la myélinisation est défectueuse mais de façon moindre que chez la souris homozygote. La myélinisation semble donc dépendre de la dose de protéine normale encore présente de moitié chez les souris hétérozygotes.

4.1.1.4. Lésions des récepteurs sensitifs.

Une atteinte des récepteurs sensitifs proprioceptifs et extéroceptifs et particulièrement **des fuseaux neuromusculaires** est observée plus tardivement dans la mutation [Sotelo et Guénet, 1988]. Dans les muscles du tronc et des membres, les fuseaux neuro-musculaires sont réduits en nombres et sont de diamètres plus petits que la normale. Cette lésion joue un rôle important dans l'apparition du phénotype. Les autres récepteurs altérés sont normalement activés par des stimulations tactiles épicrotiques et proprioceptives des tendons et des articulations. Ce sont principalement les récepteurs de Pacini, Golgi et Ruffini [Brown et col., 1995].

4.1.2. Système nerveux central.

4.1.2.1. Lésions de la moelle épinière.

Suite à l'atteinte des afférences sensitives du système nerveux périphérique, une atteinte plus modérée apparaît secondairement dans les voies ascendantes de la moelle épinière, particulièrement au niveau des prolongements centraux des afférences sensitives primaires, fibres de gros diamètre, fortement myélinisées, véhiculant la proprioception et le tact épicrotique (faisceaux gracile et cunéiforme du cordon postérieur de la moelle épinière).

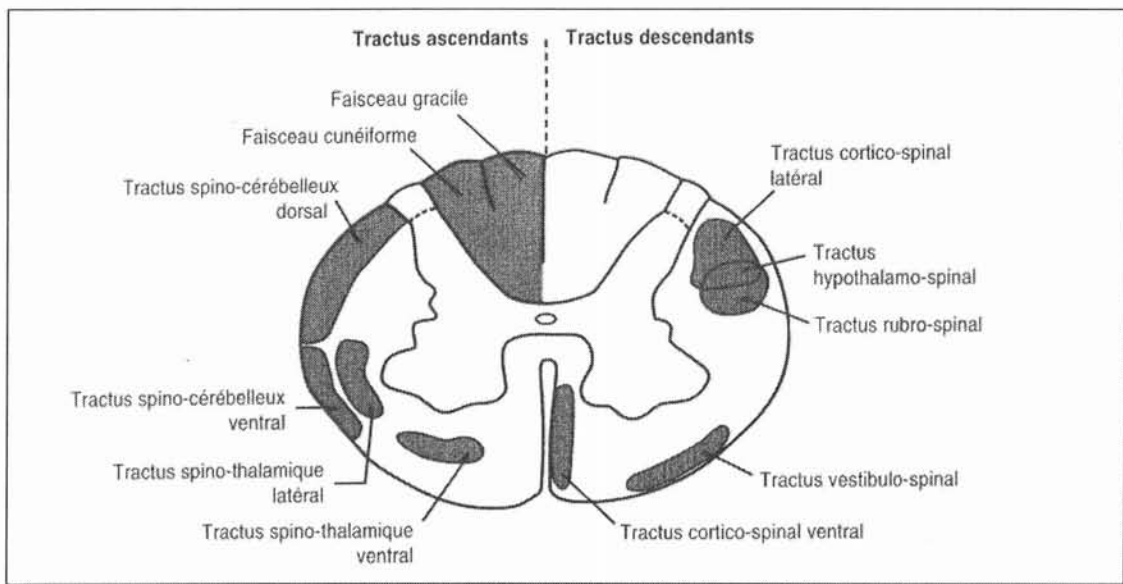


Figure 19. Représentation schématique des principales voies ascendantes et descendantes de la moelle épinière chez l'homme [Fix, 2002]. Les tractus sensitifs ascendants sont indiqués à gauche, les tractus moteurs descendants, à droite.

Les afférences secondaires représentées par les voies spino-cérébelleuses et spino-thalamiques sont également atteintes [Duchen, 1976 ; Sotelo et Guénet, 1988] (Figure 19).

Ses changements apparaissent sur toute la hauteur de la corne dorsale de la moelle épinière dans les segments lombaires, thoraciques et cervicaux.

La plus évidente anomalie visible en microscopie électronique est la présence ubiquitaire de **dégénérescence myélinique** axonale dans les cordons dorsaux (faisceaux gracile et cunéiforme) de la substance blanche alors qu'aucune dégénérescence n'est observée, au niveau des voies pyramidales véhiculant la motricité. En effet, en dépit d'une sévère atteinte motrice observée chez ces souris, les racines ventrales ne sont pas affectées par la dégénérescence [Duchen et col., 1964]. Toutefois, une atteinte de celle-ci peut apparaître dans les stades tardifs de la pathologie [Sotelo et Guénet, 1988].

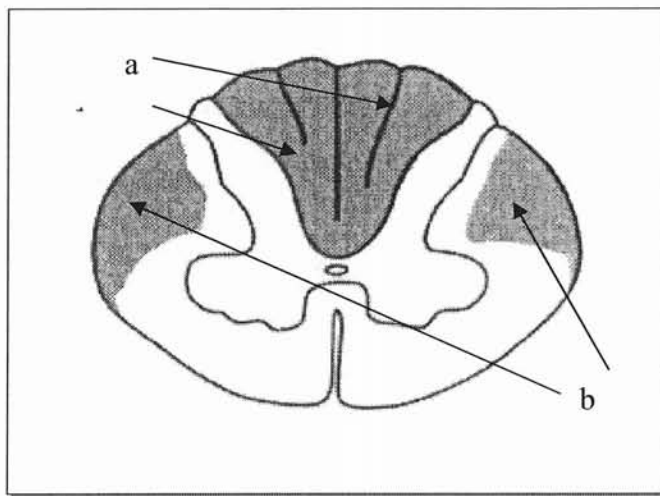


Figure 20 : Schéma représentant les zones atteintes chez la souris dystonique sur une coupe de moelle épinière. Nous pouvons observer les afférences secondaires représentées par les tractus spino-cérébelleux et spino-thalamiques (b), ainsi que les afférences primaires qui sont les faisceaux gracile et cunéiforme (a) [Fix, 2002].

Sur le plan histopathologique, la dégénérescence des fibres nerveuses a les mêmes caractéristiques que les lésions trouvées dans les fibres nerveuses du système nerveux périphérique (Figure 21 et 22). Ces lésions sont représentées par une dégénérescence myélinique surtout présente au niveau des cordons dorsaux (faisceaux gracile et cunéiforme).

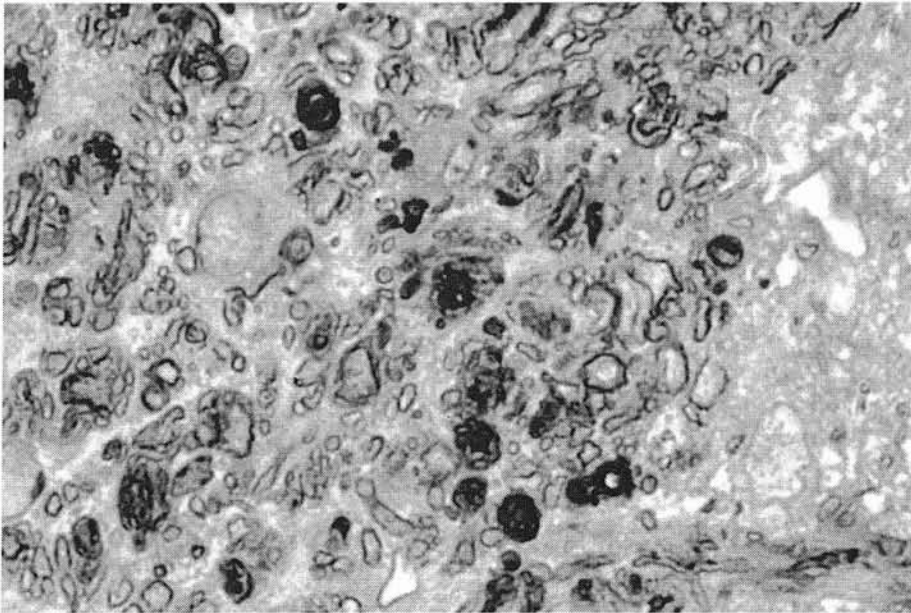
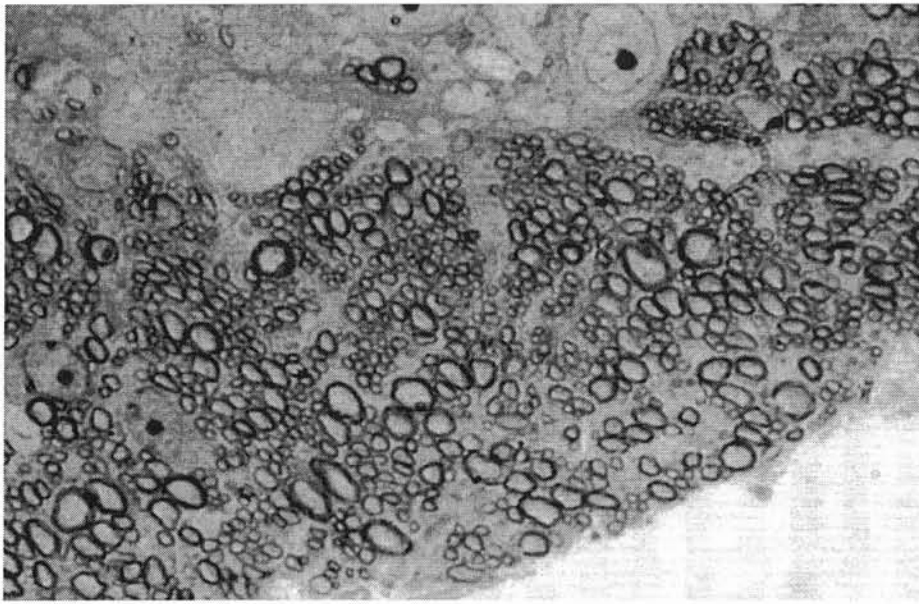


Figure 21 : Photos effectuées sur coupes semi-fines (2 μm d'épaisseur) représentant les cordons postérieurs sur des coupes de moelle épinière chez la souris *Dst^{dt-J}* en bas et la souris contrôle en haut. Nous pouvons observer la structure désorganisée du tissu nerveux de la souris *Dst^{dt-J}* ou l'on aperçoit des axones vides entourés complètement ou partiellement de myéline. A l'inverse, chez la souris contrôle, les axones sont entourés par une gaine de myéline bien épaisse, avec une organisation en faisceaux des fibres nerveuses [prêt C. Strazielle, Service de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine de Nancy].

Ces anomalies peuvent être dues à l'anomalie des oligodendrocytes, mais aussi à l'anomalie des interactions entre les oligodendrocytes et la matrice extra-cellulaire, par désorganisation du cytosquelette [Saulnier et col., 2002]. Les anomalies de myélinisation observées dans le système nerveux central sont moins sévères que dans le système nerveux périphérique [Bernier et Kothary, 1998].

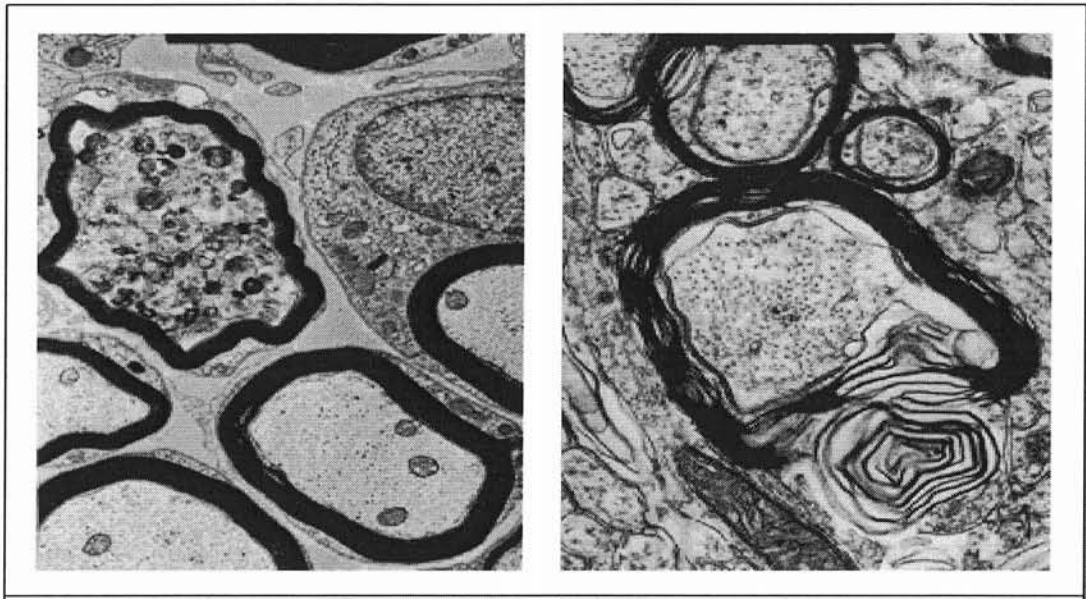


Figure 22 : photos de coupe transversale de moelle lombaire au niveau des faisceaux gracile et cunéiforme [prêt C. Strazielle, Service de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine de Nancy].

Ces photos représentent des faisceaux qui se regroupent en fibres entourées de myéline dans la moelle d'une souris dystonique à droite et d'une souris contrôle à gauche. Ces faisceaux regroupent les fibres afférentes primaires de la sensibilité épicrotisque et proprioceptive consciente, normalement fortement myélinisées. On peut noter que les fibres perdent leur forme arrondie et se rétractent. La désorganisation de la gaine de myéline est importante et semble toucher toutes les fibres avec des lamelles dissociées et déchirées à certains endroits [prêt C. Strazielle, Service de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine de Nancy].

4.1.2.2. Lésions de l'encéphale.

Il est observé d'importantes lésions dans les noyaux gracile et cunéiforme ainsi que dans le noyau principal et spinal de la colonne nucléaire sensitive du trijumeau. La dégénérescence est modérée dans les noyaux moteurs, notamment dans le noyau moteur du V, où l'on peut observer une dégénérescence au niveau des terminaisons dendritiques des motoneurones [Sotelo et Guénet, 1988].

Au niveau des centres supra-segmentaires, les lésions dégénératives sont moindres et intéressent **le cervelet** dans lequel une dégénérescence partielle des fibres moussues a été observée dans le lobe antérieur du vermis [Sotello et Guénet, 1988], et le **noyau rouge**, dans lequel une perte des neurones magnocellulaires est décrite [Stanley et col., 1983]. Cette perte sévère de cellules pourrait expliquer en partie le déficit moteur d'après Stanley en 1983. En effet, le noyau rouge, situé dans le tegmentum du mésencéphale, constitue un relais avec les centres segmentaires moteurs, il reçoit ses afférences du cortex moteur primaire et des centres sous-corticaux extra-pyramidaux, comme le cervelet. Il est à l'origine du faisceau rubro-spinal impliqué dans le tonus et la posture [Stanley et col., 1983].

Au cours des premières observations, Duchén en 1964 n'avait décelé de changements pathologiques ni dans le cervelet et ni dans le système extra-pyramidal.

4.1.3. Muscles.

Initialement, cette pathologie, découverte par Duchén en 1964, fut nommée « *dystonia musculorum* » car un trouble de la tonicité musculaire semble être la cause des mouvements anormaux des souris. Il se trouve que **ses mouvements anormaux sont l'interprétation d'une sévère ataxie sensitive.** Cette sévère ataxie est le résultat de la dégénérescence des fibres sensitives particulièrement celles véhiculant la proprioception et le tact épicrotique des fuseaux neuro-musculaires et des corpuscules de Pacini. D'ailleurs, les observations de Sotelo et Guénet en 1988 indiquent que les **fibres afférentes venant des fuseaux neuro-musculaires, des tendons ou des mécanorecepteurs sont les plus affectées et correspondent aux lésions initiales** [Sotelo et Guénet, 1988].

En dépit de l'atteinte motrice constatée dans la mutation, les motoneurones ne sont pas affectés [Duchen et col., 1964 ; Janota, 1972 ; Duchen, 1976 ; Al-Ali and Al-Zuhar, 1989], sauf dans les stades tardifs du processus dégénératif [Duchen et col., 1976]. En effet, une analyse histologique des animaux affectés révèle une dénervation partielle des motoneurones à 6 mois post-natal. Cette observation suggère la possibilité d'atteinte de quelques motoneurones à un stade avancé de la maladie, et toujours secondairement à la dégénérescence des neurones sensitifs [Duchen et col., 1964 ; Duchen, 1976].

Parallèlement à cette atteinte nerveuse, Dalpé et col. en 1999 ont montré que la **dystonine, protéine de liaison entre l'actine et les filaments de desmine**, joue également un rôle dans la configuration des muscles squelettiques. L'observation des muscles de la souris *Dst^{dl-J}* en post-natal montre une désorganisation de la cytoarchitecture. Celle-ci serait responsable d'une accumulation et d'une distribution anormale de mitochondries, de matériels denses et d'une désorganisation du réseau des myofibrilles. En effet, certains auteurs observent une accumulation des mitochondries à la périphérie des cellules musculaires, phénomène inexistant chez la souris adulte contrôle. Cette accumulation serait à l'origine d'une mauvaise fonction mitochondriale [Milner et col., 2000] et pourrait contribuer à la diminution de la résistance à la fatigue musculaire [Dalpé et col., 1999]. Les muscles seraient donc plus fragiles et plus fatigables. De plus, la perte de la dystonine entraîne un épaississement et une désorganisation des stries Z [Granger et Lazarides, 1979]. Ce phénomène n'est jamais observé chez les souris normales.

A 10 jours post-natal, les myoblastes des souches sauvages peuvent se contracter normalement tandis que les myoblastes de souris dystoniques n'arrivent qu'à de faibles contractions. La contractibilité isométrique des muscles des souris dystoniques est plus faible. Leurs muscles sont plus faibles et fragiles. En culture, les myocytes des souris dystoniques sont caractérisés par un agencement anormal qui aboutit à une désorganisation du réseau de myofibrilles. Ces anomalies du cytosquelette se retrouvent dans les pathologies humaines comme des myopathies héréditaires ou des cardiomyopathies [Dalpé et col., 1999].

Figure 23 : Synthèse des lésions tissulaires et leurs principales répercussions comportementales présentes chez la souris *Dst^{dt-J}*.

Structures	Lésions Histologiques	Voies Impliquées (Dégénérescence)	Répercussions Comportementales
Système nerveux périphérique (Atteinte primaire)	-Fibres nerveuses de gros diamètre (neurodégénérescence, gonflements axonaux). -Ganglions sensitifs.	Contingents afférents sensitifs primaires et secondaires.	-Perte de la proprioception consciente et du tact épicrotique. -Ataxie sensitive. -Troubles posturaux.
Récepteurs	-Récepteurs encapsulés (Golgi, Pacini, Ruffini). -Fuseaux neuro-musculaires.	Voies proprioceptives et tactiles.	
Cellules gliales (Cellules de Schwann, oligodendrocytes). (Atteinte primaire)	Atteinte de la gaine de myéline (désorganisation).	Voies myélinisées.	Ralentissement de la conduction de l'influx nerveux (latences plus importantes).
Système nerveux central (Atteinte secondaire)	Neurodégénérescence et perte cellulaire au niveau : -du noyau mésencéphalique du V. -des noyaux gracile et cunéiforme. -les fibres moussues de certains lobes du cortex cérébelleux. -du noyau rouge.	-Voies spino et trigémino-cérébelleuses. -Voies spino et trigémino-thalamiques.	-Atteinte motrice : -Tonus -Posture -Coordination motrice. -Troubles sensitifs.
Muscles (Atteinte propre indirecte)	-Stries Z épaissies. -Mitochondries altérées. -Cytosquelette anormal des myocytes.	-Recepteurs des fuseaux neuro-musculaires. -Fibres Ia, Ib et II.	Hypotonie. Muscle plus fatigable.

4.2. Etudes expérimentales.

4.2.1. Tissus nerveux.

4.2.1.1. Etude de l'activité métabolique

Les troubles fonctionnels du système nerveux central seront étudiés par la mesure de l'activité métabolique régionale grâce **au marquage histochimique du cytochrome oxydase.**

➤ La cytochrome oxydase : marqueur de l'activité métabolique tissulaire.

La cytochrome oxydase (CO) est une enzyme présente dans la membrane interne des crêtes mitochondriales de tous les eucaryotes. Elle est constituée de 13 sous unités chez les mammifères : les trois premières, codés par l'ADN mitochondrial, sont les pièces fondamentales catalytiques ; les autres sous-unités ont une fonction de régulation et sont codées par l'ADN nucléaire. La CO est la dernière enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale (enzyme du complexe IV) et participe donc directement à la phosphorylation oxydative.

En 1989, **Wong-Riley** montre **l'étroite corrélation qui existe entre le taux de CO révélé par histochimie et l'activité métabolique des neurones.** N'étant pas stocké dans la cellule, le CO est fabriqué en fonction des besoins énergétiques de la cellule, représentant ainsi un index fiable du métabolisme énergétique des cellules travaillant en aérobie. Il sera donc, au niveau du système nerveux central, un index fonctionnel spécifique du neurone, la glie étant basée sur des mécanismes énergétiques anaérobiques. L'activité CO est également corrélée avec les autres indices du métabolisme cérébral comme le 2-déoxyglucose. Cependant, si ce dernier est un très bon marqueur d'un état «aigu», le CO est **un marqueur «chronique»**, mieux adapté à l'étude des mécanismes dégénératifs lents [Wong-Riley, 1989].

Sa révélation par histochimie (oxydoréduction dont le produit de la réaction est révélé au 3,3'diaminobenzidine) permet une bonne précision de marquage. Sa quantification, mise au point par Gonzalez-Lima et Jones [1994], permet d'estimer l'activité de l'enzyme en fonction de la densité optique du marquage obtenu par histochimie.

- Objectifs de l'étude du marquage au cytochrome oxydase.

Dans cette étude, nous avons effectué une analyse histochimique de l'activité métabolique régionale du système nerveux central pour étudier les répercussions centrales des troubles sensorimoteurs de la souris *Dst^{dt-J}*.

Une cartographie de l'activité neuronale régionale mise en évidence par marquage histochimique de l'activité du cytochrome oxydase, ainsi qu'un marquage des lésions tissulaires du système nerveux central ont été effectués pour déterminer les altérations structurales et fonctionnelles responsables des troubles sensori-moteurs caractéristiques de la mutation.

Nous avons vu précédemment que la dystonine, protéine du cytosquelette, s'exprime non seulement dans les neurones sensitifs primaires mais aussi dans de nombreuses structures sensitives et motrices du système nerveux central sans pour autant induire de lésions dégénératives. Nous allons voir si ces régions exprimant normalement la dystonine présentent plus spécifiquement des altérations fonctionnelles.

- Matériels et méthodes du marquage au cytochrome oxydase.

-Animaux.

Les mêmes animaux que ceux utilisés pour les tests comportementaux sont utilisés pour effectuer l'étude soit 11 souris *Dst^{dt-J}* et 13 souris contrôles, de sexe équilibré.

-Préparation des tissus.

Les animaux sont rapidement endormis à l'Isoflurane (Foréne®) puis euthanasiés par décapitation. Celle-ci se fait au niveau des premières vertèbres dorsales de façon à pouvoir prélever la moelle cervicale en même temps que l'encéphale.

Les tissus sont congelés rapidement en les précipitant dans un récipient rempli de 2-N-méthylbutane refroidi dans de la carboglace à une température comprise entre -40° et -50°C. Ils sont ensuite conservés dans un congélateur à -80°C.

Des coupes sériées sont réalisées dans un plan frontal au cryostat à une température de -15/-16°C. Dix séries de coupes de 20 µm d'épaisseur et 3 séries de 10 µm d'épaisseur sont réalisées. Elles sont montées sur des lames gélatinées (0,5 % de gélatine de bœuf + 0,05 % de potassium-chrome-sulfate) celles-ci permettant une meilleure adhérence des coupes. Les lames sont alors conservées au congélateur à -80°C jusqu'à leur utilisation.

-Marquage du cytochrome oxidase.

Révélation histochimique.

La révélation de l'activité du cytochrome oxidase (CO) est faite sur une série de coupes de 20 µm d'épaisseur de chaque cerveau selon le protocole de Wong-Rilley (1989) modifié par Strazielle et col. (1998). Des coupes de standards de même épaisseur sont incubées en même temps.

Après avoir ramené les lames à température ambiante (séchage sous hotte pendant 30 minutes dans des portoirs), les lames sont incubées à 37°C pendant 40 minutes, à l'obscurité, sur agitateur, immergées dans une solution de tampon phosphate 0,1 M à pH 7,4 contenant, pour 180 ml de solution, 40 mg de cytochrome c (cytochrome c de coeur de cheval, Sigma), 100 mg de 3,3'diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB), 36 mg de catalase et 8 g de sucrose. Un contrôle négatif (absence de marquage) est obtenu sans DAB, ou après avoir ajouté du cyanide de potassium 0,01M dans la solution d'incubation.

Après incubation, la réaction histochimique est arrêtée par rinçage des lames au tampon phosphate froid sucrosé à 10% pendant 5 minutes, puis fixées dans un bain de formaldéhyde à 4 % tamponné pendant 30 minutes. Puis, les lames sont rincées au tampon phosphate 3 fois durant 5 minutes puis déshydratées dans une série de bains d'alcool de degré croissant de 50°, 70°, 96°

(3 minutes chacun), et 100° (2 fois 5 minutes) et deux bains de xylène (5 minutes chacun). Les lames sont montées à l'Eukitt.

Préparation des standards CO.

Les standards sont préparés par broyage manuel d'encéphales de souris jusqu'à obtention d'un homogénat. Ce dernier est conservé dans des microtubes cylindriques au congélateur à -80°C jusqu'à ce qu'ils soit coupé au cryostat en séries d'épaisseur croissante (10, 20 et 30 microns).

Par ailleurs, une petite partie de l'homogénat sert à mesurer l'activité enzymatique des standards par spectrophotométrie à la longueur d'onde de 500 nm selon le protocole décrit par Strazielle et al. (1998). Les standards sont conservés au congélateur à -80°C et il a été démontré que l'activité spécifique mesurée (38,2 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) reste stable pendant plusieurs mois.

-Analyse densitométrique.

L'intensité du marquage CO est quantifiée par **mesure de l'absorbance des différentes régions étudiées au moyen d'un analyseur d'images MCID®** assisté par ordinateur (St Catharines, Ont, Canada). L'analyse des standards permet de convertir directement les absorbances obtenues en activité enzymatique (en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu).

Une cartographie de l'ensemble de l'encéphale (120 régions environ) est effectuée pour chaque animal. Un encéphale entier et la moelle cervicale sont contenus sur une série de deux lames, avec sur chacune d'entre elles 15 à 20 coupes de 20 μm d'épaisseur, chaque coupe étant séparée de la suivante par un intervalle de 300 μm . Les régions ont été identifiées à l'aide de l'atlas stéréotaxique de la souris [Franklin et Paxinos, 1997]. Pour chaque région et chaque animal, de multiples mesures de densité optique (10 à 50) sont effectuées. Pour les structures hétérogènes, une analyse globale est faite à faible grossissement (x35), et complétée à plus fort grossissement (x70) par une analyse précise des sous-régions ainsi que de certaines populations cellulaires bien individualisées, comme les cellules du noyau mésencéphalique du trijumeau. Afin d'obtenir une évaluation homogène, toute l'analyse a été faite par les deux mêmes observateurs, les mesures étant effectuées sur un même niveau de coupe pour les différentes

régions étudiées. Chaque structure a été mesurée sur une ou plusieurs coupes, en fonction de son étendue. Onze souris mutantes ont été comparées à treize souris contrôles pour les principales régions, mise à part les régions manquantes et celles présentant des artéfacts histologiques, avec jamais moins de sept souris pour chaque région étudiée.

-Techniques de marquage tissulaire.

Ces techniques complémentaires nous permettent d'étudier les éventuelles altérations tissulaires dans la mutation *Dst^{dt-j}*.

Coloration histologique au bleu de méthylène.

Une coloration classique au bleu de méthylène à 1 % a été effectuée sur la série de coupes adjacentes à celles utilisées pour le marquage CO. Le bleu de méthylène est un colorant électif des protéines des structures cellulaires (membrane plasmique et nucléaire) qui nous permet d'estimer **le nombre de cellules** de ces régions, soit par mesure de densité optique du marquage, soit par quantification directe du marquage cellulaire au microscope.

Par conséquent, la mesure de l'absorbance est un indicateur de la densité cellulaire régionale et de la quantité des fibres afférentes se projetant sur la région.

Une quantification cellulaire du noyau mésencéphalique du trijumeau a été réalisée sur 6 animaux de chaque groupe. Le comptage a été effectué sur toutes les coupes où l'on observait le noyau (3 coupes pour chaque animal). Le nombre total de cellules par noyau a été estimé, dans un deuxième temps, par la **formule de Königsmark** [1970].

Une mesure de surface a été faite au niveau du nerf optique, des noyaux du pont et des cordons postérieurs (faisceaux gracile et cuneiforme) et latéro-ventraux (faisceaux spino-cérébelleux) de la moelle épinière.

L'association de ces deux mesures (évaluation de la densité cellulaire et mesure de surface) renseigne sur la nature de la lésion tissulaire : lorsqu'une atrophie tissulaire est constatée (diminution de surface), l'absorbance du marquage au bleu de méthylène peut varier : une

diminution de densité de marquage signe une perte cellulaire ; une augmentation de densité de marquage par contre, peut signifier une perte des fibres afférentes ou de passage sans perte cellulaire (la structure se contracte, les corps cellulaires se rapprochent les uns des autres augmentant la densité du marquage).

-Analyse statistique.

L'analyse des données quantitatives est faite au moyen du logiciel Statview 4.1. Un test *t* de Student est utilisé pour la comparaison des moyennes de marquages obtenus pour chaque région entre les deux groupes d'animaux contrôles et dystoniques. Étant donné le nombre important des régions étudiées, le seuil de significativité a été défini à $P < 0.01$.

➤ Résultats de l'activité neuronale.

- Marquage du cytochrome oxidase et étude histologique.

La CO permet d'appréhender l'activité métabolique des structures nerveuses du système nerveux central. Située en amont de la production d'A.T.P., elle est un marqueur de l'énergie utilisée. Elle permet de détecter cette activité au niveau tissulaire (régional) mais aussi au niveau intracellulaire.

Le marquage de l'enzyme révélée par histochimie nous a permis d'élaborer une cartographie détaillée de l'ensemble des régions de l'encéphale.

L'analyse quantitative de l'activité enzymatique du cytochrome oxydase dans les deux groupes de souris montre des différences d'activité métabolique dans des régions spécifiques de l'encéphale. La majeure partie des modifications est retrouvée dans la moelle épinière et dans le tronc cérébral où l'on observe une augmentation globale du marquage CO sauf pour le noyau mésencéphalique du trijumeau caractérisé par la seule diminution d'activité métabolique. Le système moteur extra-pyramidal est, par contre, peu touché par des altérations métaboliques. Les résultats sont présents dans les tableaux 4, 6, 7, 8, 9, 10.

Quelques exemples (Figures de 24 à 27) illustrent, la qualité et la précision du marquage histochimique CO. Ce marquage permet une analyse non seulement régionale mais aussi cellulaire, des structures étudiées. Lorsque le marquage régionale, est homogène, il caractérise principalement l'activité des terminaisons nerveuses synaptiques afférentes à la région étudiée; lorsque le marquage est hétérogène (distinction de cellules colorées au sein de la structure également colorée), il intéresse à la fois les corps cellulaires de la région étudiée et leur arborisation synaptique.

-Centre segmentaire.

-Niveau spinal.

Dans la moelle cervicale (Tableau 4)

La moelle cervicale des souris Dst^{dt-J} est de taille réduite par rapport à celle des souris contrôles : l'atrophie n'est pas située au niveau de la substance grise interne mais est causée par une perte de volume de la substance blanche périphérique (Figures 24a-b), touchant préférentiellement les cordons postérieurs (atrophie des faisceaux gracile et cunéiforme : -58%), et les cordons latéraux (atrophie des faisceaux spino-cérébelleux dorsaux et ventraux : -11%).

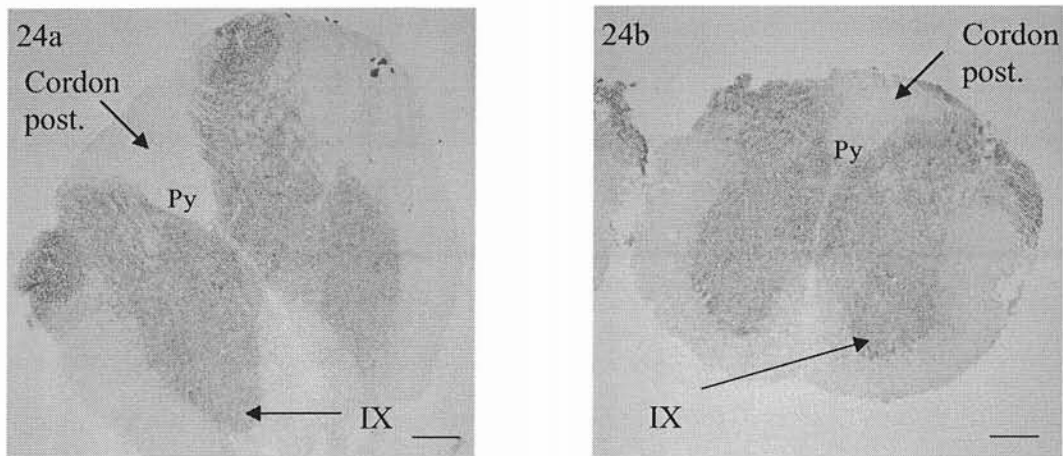


Figure 24 a-b : marquage CO au niveau de la moelle cervicale de la souris contrôle (a) et la souris *Dst^{dt}* (b). (Barre d'échelle = 250µm). Chez la souris *Dst^{dt}*, la réduction de surface du cordon postérieur est visible à l'œil nu. On peut également remarquer un marquage plus intense de la région 9 au niveau de la corne ventrale du segment de moelle.

L'atrophie reflète une atteinte des fibres sensibles primaires de gros diamètre, fortement myélinisées. Ces réductions de volume au niveau de la substance blanche sont associées à une augmentation du marquage CO pour les faisceaux gracile et cunéiforme. Une augmentation de l'activité métabolique est également observée dans la couche 9 de la corne ventrale de la souris *Dst^{dt-J}*, siège des motoneurones (Figures 24a-b); homogène, ce marquage est le reflet d'une activité globale, à la fois des corps cellulaires et des fibres afférentes au noyau. Par contre, l'activité métabolique reste équivalente à la normale dans les autres couches de Rexed.

-Tronc cérébral (Tableaux 4-6).

Les noyaux vestibulaires (Figures 25a-b) affichent tous une augmentation d'activité CO chez la souris *Dst^{dt-J}* (Tableau 4) : noyau vestibulaire latéral, parties parvocellulaires et medio-caudales du noyau vestibulaire médial, noyau vestibulaire spinal et noyau préposé. Excepté pour le noyau vestibulaire spinal, la densité du marquage au bleu de méthylène ne montre pas de variation significative; l'augmentation d'activité CO n'est donc pas le reflet d'une réorganisation tissulaire mais bien celui d'une activation neuronale.

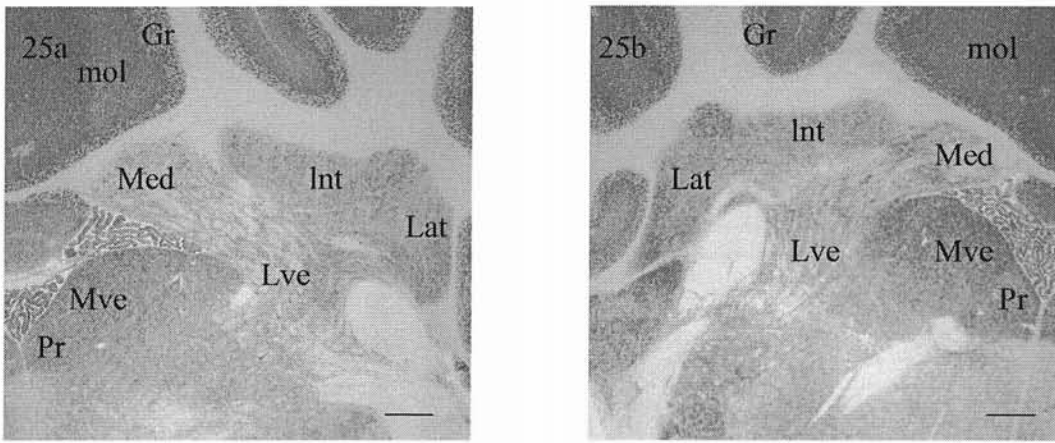


Figure 25 a-b: marquage CO d'une coupe frontale de cervelet passant au niveau des noyaux profonds (barre d'échelle = 250 μ m) chez la souris contrôle (a) et la souris *Dst^{dt}* (b). On peut observer un marquage plus intense chez la souris mutante dans les trois noyaux profonds, le dentelé ou latéral (Lat), l'interposé (Int), le fastigial, ou médian (Med) ainsi que dans les noyaux vestibulaires, le latéral (Lve), le médian (Mve) et le préposé (Pr). Par contre, les différentes couches granulaires (Gr) et moléculaires (mol) du cortex cérébelleux présentent un marquage similaire.

Tableau 4

Activité du cytochrome oxydase (moyenne et S.E.M. en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) dans les régions cérébelleuses et bulbaires chez la souris Dst^{dt-J} (n entre 8 et 11) et chez la souris contrôle (n entre 10 et 12). Grossissement x35, sauf quand indiqué [Lafon, 2005].

Régions	Contrôles	Dst^{dt}
Moelle épinière		
-couche 4 et 5 de la corne dorsale	59.91 \pm 1.5	60.20 \pm 1.0
-couche 6 et 7 de la corne dorsale	45.88 \pm 0.8	48.28 \pm 0.9
-couche 9 de la corne dorsale	51.72 \pm 1.1	58.07 \pm 0.8 * (+12.3%)
-tractus pyramidal	20.10 \pm 0.5	21.32 \pm 0.4
-faisceaux gracile et cunéiforme	16.55 \pm 0.4	19.32 \pm 0.5 ** (+16.7%)
-faisceaux spino-cérébelleux	17.64 \pm 0.7	20.51 \pm 1.0
Cortex Cérébelleux		
-couche granulaire (vermis)	61.66 \pm 1.2	63.90 \pm 0.9
-couche granulaire (hémisphère)	60.90 \pm 1.0	59.85 \pm 0.9
-couche moléculaire (vermis)	64.74 \pm 1.1	66.88 \pm 0.8
-couche moléculaire (hémisphère)	66.38 \pm 1.1	63.50 \pm 0.6
-Purkinje (hémisphère)	54.38 \pm 0.7	56.80 \pm 0.7
-Purkinje (vermis lobes 4 et 5)	56.13 \pm 0.7	59.36 \pm 0.8* (+5.5%)
-Purkinje (vermis lobes 7 et 8)	56.54 \pm 0.8	56.85 \pm 0.6
Noyaux Cérébelleux		
-fastigial	37.00 \pm 1.2	42.48 \pm 0.5 ** (+14.8%)
-interposé	48.37 \pm 0.8	53.84 \pm 0.9 ** (+11.3%)
-denté	54.01 \pm 1.0	58.80 \pm 0.8 * (+8.8%)
Système manducateur		
-noyau mésencéphalique du V (x70)	64.57 \pm 1.0	59.74 \pm 1.0 * (-7.4%)
-noyau principal du V	47.21 \pm 1.2	50.17 \pm 0.5
-noyau spinal oral du V	44.46 \pm 0.9	48.89 \pm 1.1 * (+9.9%)
-noyau spinal interpolaire du V	49.43 \pm 1.1	51.58 \pm 0.9
-noyau spinal caudal du V	54.67 \pm 1.4	57.22 \pm 0.3
-noyau moteur du V	43.47 \pm 1.3	49.18 \pm 1.0 * (+13.1%)
-noyau moteur du VII	49.10 \pm 1.2	54.75 \pm 0.8 ** (+11.5%)
-noyau ambigu	46.42 \pm 0.9	51.08 \pm 0.7 * (+11%)
-noyau moteur dorsal du X	57.80 \pm 1.4	55.50 \pm 0.7
-noyau moteur du XII	59.28 \pm 0.8	62.18 \pm 0.5 * (+4.9%)
-noyau solitaire	52.24 \pm 1.1	51.60 \pm 0.6
Noyaux vestibulaires		
-médial (parvocellulaire)	64.17 \pm 1.1	68.61 \pm 0.9 * (+6.7%)
-médial (médiocaudal)	46.24 \pm 1.5	51.70 \pm 0.7 * (+11.8)
-latéral	41.53 \pm 0.9	45.15 \pm 0.7 * (+8.7%)
-spinal	40.84 \pm 1.1	44.69 \pm 0.8 * (+9.4%)
-préposé	57.21 \pm 1.0	62.70 \pm 1.0 * (+9.6%)

*P<0.01 vs contrôles ; **P<0.001 vs contrôles.

Concernant les noyaux des nerfs crâniens impliqués dans l'innervation du système manducateur, une augmentation significative de l'activité CO est observée dans les principaux noyaux moteurs des souris *Dst^{dt-J}*, le noyau moteur du nerf trigéminal (Figures 26a-b), le noyau moteur du nerf facial le noyau ambigu, et le noyau moteur du nerf hypoglosse. Parallèlement, l'analyse du marquage au bleu de méthylène a révélé une augmentation d'absorbance au niveau du noyau moteur trigéminal.

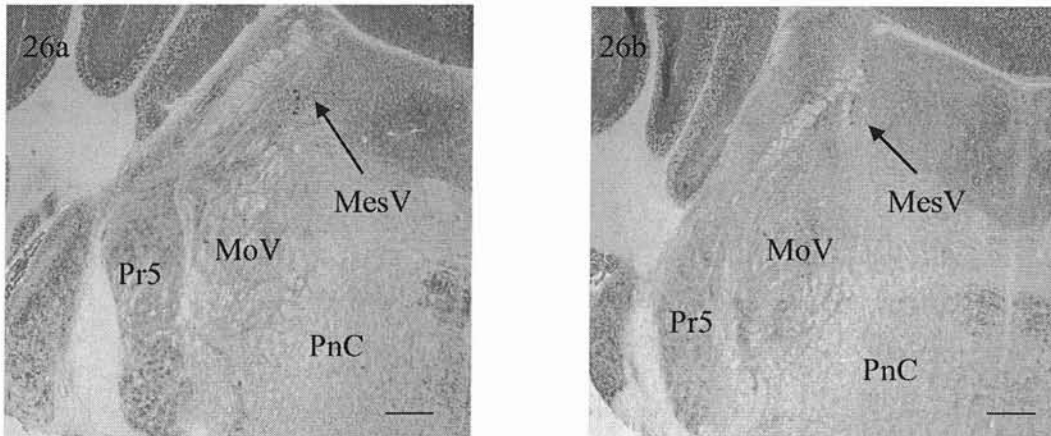


Figure 26a-b : marquage CO d'une coupe du pont passant au niveau des noyaux segmentaires du nerf trijumeau (barre d'échelle = 300µm) chez la souris contrôle (a) et la souris *Dst^{dt}* (b). Chez cette dernière, une augmentation significative de l'activité CO ainsi qu'une atrophie sont observées dans le noyau moteur (MoV) alors que le marquage est moins intense dans les cellules du noyau mésencéphalique (MesV).

PnC = formation réticulée pontique caudale ; Pr5 = noyau principal du nerf trijumeau.

Il est intéressant de noter que le noyau dorsal moteur du nerf vague ainsi que les noyaux oculomoteurs ne présentent aucune modification métabolique par rapport au groupe des souris contrôles.

La colonne nucléaire sensitive du nerf trijumeau représente le centre segmentaire de relais de toutes les afférences extéroceptives (tactiles épicrotiques et protopathiques, proprioceptives thermiques et douloureuses). Bien que de nombreuses fibres afférentes dégénérées soient présentes à ce niveau, **l'activité métabolique des différents noyaux reste inchangée par rapport à ceux du groupe des souris contrôles sauf pour la sous-région orale du noyau spinal, caractérisée par un hypermétabolisme.** Cependant, l'augmentation parallèle

d'absorbance dans la même région colorée au bleu de méthylène laisse à penser que **l'augmentation du marquage CO n'est que le reflet d'une atrophie tissulaire due à la perte des fibres afférentes à ce noyau.**

Le noyau mésencéphalique du trijumeau, l'homologue d'un ganglion sensitif pour la proprioception des muscles manducateurs (afférences des fuseaux neuro-musculaires) et partiellement pour celle du ligament alvéolo-dentaire, **présente la seule baisse d'activité CO, observée chez la souris *Dst^{dt-J}*** (Figures 27a-b).

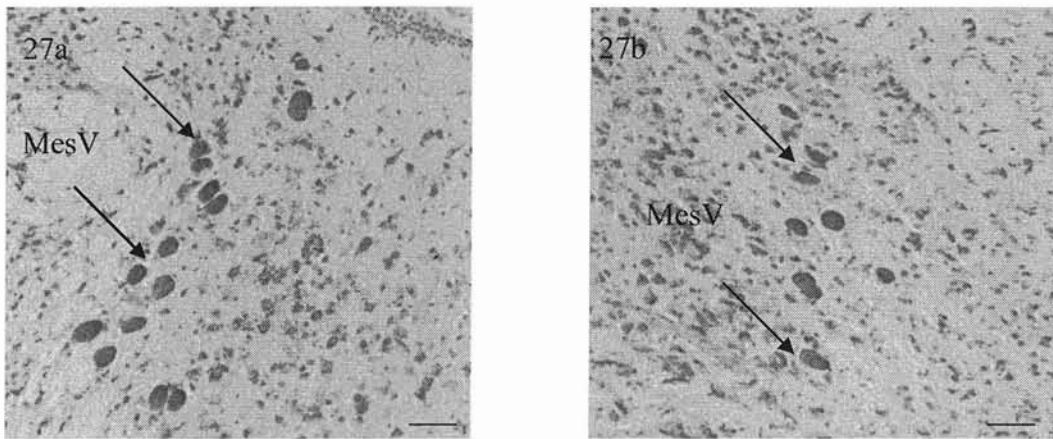


Figure 27a-b : fort grossissement (barre d'échelle = 100 μ m) du marquage CO au niveau des cellules mésencéphalique du nerf trijumeau (MesV, flèches) chez la souris contrôle (a) et la souris *Dst^{dt}* (b). Le marquage CO n'intéresse que les péricaryons permettant la quantification cellulaire du noyau. Chez la souris *Dst^{dt}*, on peut noter une diminution du nombre des cellules ainsi qu'une diminution du marquage enzymatique.

Conjointement à cette mesure, **une quantification des cellules du noyau mésencéphalique** a été faite sur six mutants *Dst^{dt-J}* et six animaux contrôles. Les cellules ont pu être quantifiées facilement grâce à leur volume important, à l'intensité du marquage CO et à la qualité du marquage qui colore essentiellement les corps cellulaires.

La quantification s'est effectuée sur 6-8 coupes pour chaque animal et la quantité totale de cellules a été estimée par la formule de Köningsmark :

$$N = n \cdot S \cdot s^{-1}$$

Avec N = nombre total de cellules estimées; n = nombre total de cellules comptées; S = nombre total de coupes histologiques intéressant le noyau mésencéphalique; s^{-1} = nombre de coupes utilisées lors du comptage.

Une perte cellulaire importante d'environ 55% est observée chez la souris Dst^{dt-J} . Par ailleurs, il semblerait que les cellules restantes soient d'un diamètre moindre.

Tableau 5

-Quantification cellulaire simple du noyau mésencéphalique des souris dystoniques (n=5) et des souris contrôles (n=6) [Lafon, 2005].

Régions	Contrôles	Dst^{dt}
Noyau mésencéphalique	720±65	395±74** (-55%)

**P<0.001 vs contrôles

Une augmentation de l'activité CO est retrouvée au niveau du tegmentum (Tableau 6) des souris Dst^{dt-J} intéressant plus particulièrement la partie médiale des noyaux du pont, une des plus importantes sources afférentes pour le cervelet, **la réticulée tégmentale**, et le noyau du raphé médian. **Une augmentation similaire d'activité enzymatique est observée chez la souris Dst^{dt-J} au niveau des noyaux bulbaires de la formation réticulée, la réticulée latérale et la réticulée gigantocellulaire.**

Par contre, l'activité métabolique du noyau rouge reste inchangée. Toutefois, l'absorbance tissulaire (marquage au bleu de méthylène) de la partie caudale magno-cellulaire du noyau rouge est augmentée chez la souris mutante (+10%).

Tableau 6

Activité du cytochrome oxydase (moyenne et S.E.M. en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissus) dans le tronc cérébral chez la souris dystonique (n entre 7 et 11) et chez la souris contrôle (n entre 9 et 12). Grossissement x35, sauf quand indiqué [Lafon, 2005].

Régions	Contrôles	<i>Dst</i> ^{dt}
Régions mésencéphaliques		
-noyau rouge pc (x70)	35.19 ± 0.9	35.76 ± 0.7
-noyau rouge mc (x70)	40.18 ± 0.9	42.08 ± 0.7
-substance P.A.G.	47.50 ± 0.6	45.63 ± 0.7
-noyaux oculomoteurs (III-IV)	51.10 ± 1.0	52.65 ± 1.2
-colliculus inférieur	51.39 ± 1.3	48.63 ± 0.7
-raphé dorsal	50.88 ± 0.9	48.49 ± 0.7
-raphé médian	38.01 ± 0.8	40.59 ± 0.5 * (+6.7%)
-noyau interpédonculaire	65.56 ± 1.4	70.27 ± 1.4
-noyau pontique (médial)	41.64 ± 0.8	45.62 ± 1.1 * (+9.5%)
-noyau pontique (latéral)	62.31 ± 1.0	62.37 ± 1.4
-colliculus supérieur	50.78 ± 0.9	51.41 ± 1.1
-colliculus inférieur	51.39 ± 1.3	48.63 ± 0.7
-S.N. (pars compacta)	44.14 ± 0.7	44.39 ± 0.8
-S.N. (par reticulata)	43.35 ± 0.8	44.10 ± 0.7
-aire tegmentale ventrale	35.54 ± 0.9	38.28 ± 0.9
-locus coeruleus	51.01 ± 1.7	49.03 ± 1.0
-noyaux parabrachiaux	45.11 ± 1.0	46.41 ± 0.8
Formation réticulée		
-tegmentale (x70)	31.84 ± 0.7	38.80 ± 0.7 ** (+21.8%)
-pontique	36.48 ± 0.8	37.60 ± 0.6
-paramédiale	38.12 ± 0.9	38.66 ± 0.9
-gigantocellulaire	36.61 ± 0.8	40.80 ± 0.6 ** (+11.4%)
-latérale	44.30 ± 0.6	48.13 ± 0.7 ** (+8.6%)
Noyaux auditifs		
-cochléaire dorsale	58.99 ± 1.3	62.22 ± 1.2
-cochléaire ventral	43.03 ± 1.3	44.75 ± 1.5
-olive supérieure	40.25 ± 1.4	40.17 ± 1.3
-noyau lémniscal	49.82 ± 1.3	46.81 ± 0.7
Olive inférieure	58.82 ± 1.1	61.19 ± 1.8
Noyau cunéiforme	64.87 ± 0.8	63.40 ± 0.7
Aire postrema	53.60 ± 2.2	52.95 ± 1.6

*P<0.01 vs contrôles; **P<0.001 vs contrôles

N.S.: non significatif.

Noyau rouge avec ses deux sous-noyaux parvicellulaire (pc) et magnocellulaire (mc); P.A.G.: substance grise péri-aqueducule; S.N.: substance noire.

-Dans le cervelet (Tableau 4).

Dans le **cortex cérébelleux** de la souris Dst^{dt-J} , nous n'observons pas de différence d'organisation architecturale macroscopique ou microscopique ni de différence d'activité métabolique, excepté au niveau des cellules de Purkinje du vermis antérieur, la mesure ayant été effectuée au niveau des lobes 4 et 5 (classification de Larsen).

Les noyaux profonds (Figures 25a-b) **présentent aussi une augmentation significative de l'activité CO : noyaux fastigial, interposé et dentelé.**

L'absorbance du marquage au bleu de méthylène reste inchangée, attestant de la réelle augmentation d'activité CO pour ces structures.

-Dans le cerveau antérieur.

Les régions diencéphaliques (Tableau 7) de la souris Dst^{dt-J} ne montrent pas de variation de l'activité CO par rapport à celle des contrôles, sauf dans le noyau antérieur du thalamus.

Les régions corticales (Tableau 8) ne présentent globalement pas de grandes variations métaboliques. Chez les mutants Dst^{dt-J} , seule une augmentation de l'activité métabolique de l'aire sensitive primaire et de l'aire motrice secondaire est observée. La densité cellulaire est augmentée pour l'aire motrice secondaire; en revanche, elle est inchangée au niveau de l'aire sensitive primaire. Le nerf optique présente aussi une augmentation d'activité métabolique.

Le système olfactif (Tableau 8) ne présente pas de modification de l'activité enzymatique exceptée dans le bulbe olfactif et plus précisément dans les couches pléxiformes internes et mitrales, et dans la couche granulaire où le marquage est augmenté chez les souris Dst^{dt-j} .

Enfin, **les régions limbiques** (septum médian, septum latéral, noyau de la bande diagonale, hippocampe et amygdale) ont une activité CO similaire dans les deux groupes de souris.

Tableau 7

Activité du cytochrome oxydase (moyenne et S.E.M. en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) dans les régions du striatum, du thalamus, de l'hypothalamus et dans les noyaux associés chez la souris contrôle (n entre 7 et 12) et la souris *Dst^{dt-J}* (n entre 10 et 11). Grossissement x35, sauf quand indiqué [Lafon, 2005].

Régions	Contrôles	<i>Dst^{dt}</i>
Régions du striatum		
-noyau accumbens	53.55 \pm 1.6	52.5 \pm 0.8
-néostriatum dorsal #	45.75 \pm 0.8	48.0 \pm 1.5
-néostriatum ventral #	50.25 \pm 1.2	52.8 \pm 1.5
-pallidum latéral (x70)	28.88 \pm 0.7	30.76 \pm 0.7
-pallidum médial	35.03 \pm 0.7	36.55 \pm 1.1
-pallidum ventral	38.32 \pm 0.9	41.46 \pm 1.1
-noyau subthalamique (x70)	54.44 \pm 1.2	58.73 \pm 1.6
Thalamus		
-antérieur	52.65 \pm 1.2	56.90 \pm 0.9 * (+8%)
-dorsolatéral	58.04 \pm 1.6	61.09 \pm 1.9
-dorsomédial	53.20 \pm 1.5	54.56 \pm 1.1
-periventriculaire	47.41 \pm 1.4	47.71 \pm 1.2
-parafasciculaire	50.97 \pm 1.2	53.19 \pm 1.2
-ventrolatéral	49.57 \pm 0.9	51.70 \pm 1.1
-ventromédial	42.29 \pm 1.1	43.23 \pm 1.1
-ventropostérieur	47.22 \pm 1.6	49.58 \pm 0.9
-postérieur	52.56 \pm 1.9	51.59 \pm 0.9
-intralaminaire	48.29 \pm 1.3	49.10 \pm 1.0
-réticulaire	31.66 \pm 0.7	33.25 \pm 0.8
-médian	51.29 \pm 2.1	50.98 \pm 0.7
-habenula medial	42.67 \pm 1.9	41.90 \pm 0.7
-habenula lateral	53.30 \pm 1.7	56.29 \pm 1.5
-corps géniculé latéral	53.45 \pm 1.0	54.16 \pm 1.1
-corps géniculé médial	44.86 \pm 1.2	44.52 \pm 1.0
Hypothalamus		
-aire préoptique	50.23 \pm 1.2	49.79 \pm 1.0
-hypothalamus médial	51.18 \pm 1.1	52.54 \pm 1.2
-hypothalamus latéral	44.48 \pm 1.1	45.53 \pm 1.0
-corps mamillaires	56.26 \pm 1.1	56.35 \pm 1.3

*P<0.01 vs contrôles.

néostriatum regroupe les noyaux caudé et putamen.

Tableau 8

Activité du cytochrome oxydase (moyenne et S.E.M. en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) dans les régions télencéphaliques chez la souris contrôle (n entre 8 et 12) et la souris dystonique (n entre 8 et 11), sauf pour le bulbe (n entre 6 et 12).
Grossissement x35, sauf quand indiqué [Lafon,2005].

Régions	Contrôles	<i>Dst</i> ^{dt}
Cortex		
-moteur primaire (M1)	46.90 \pm 1.8	47.38 \pm 0.8
-moteur secondaire (M2)	49.25 \pm 1.1	54.82 \pm 1.3* (+11.3%)
-sensitif primaire (S1)	47.75 \pm 0.8	52.36 \pm 1.2* (+9.6%)
-pariétal postérieur	46.33 \pm 0.8	47.46 \pm 0.9
-cingulaire antérieur	44.17 \pm 1.0	44.75 \pm 1.1
-insulaire	42.93 \pm 1.3	41.46 \pm 1.0
-claustrum	40.86 \pm 1.6	39.57 \pm 0.9
-orbitofrontal	51.91 \pm 1.2	53.98 \pm 1.1
-latéral préfrontal	50.63 \pm 1.2	52.00 \pm 1.3
-prélimbique	51.35 \pm 1.1	51.22 \pm 0.7
-rétrosplénial	46.97 \pm 1.1	48.60 \pm 1.0
-auditif primaire (A1)	43.18 \pm 1.1	43.16 \pm 1.0
-visuel (V1-V2)	47.15 \pm 1.4	49.30 \pm 1.2
Régions olfactives		
-nerf olfactif	36.87 \pm 1.3	36.94 \pm 1.2
-BO couche glomérulaire	62.13 \pm 1.5	62.62 \pm 1.3
-BO couche plexiforme externe	63.57 \pm 1.2	66.71 \pm 1.9
-BO c. plexi. interne et mitral	49.80 \pm 1.0	53.21 \pm 0.6 * (+6.8%)
-BO couche granulaire	38.60 \pm 0.9	41.51 \pm 0.5 * (+7.5%)
-tractus olfactif latéral	25.36 \pm 0.7	26.40 \pm 0.8
-noyau olfactif antérieur	50.58 \pm 1.2	54.00 \pm 0.7
-tubercule olfactif	63.17 \pm 1.7	63.76 \pm 1.5
-piriforme	36.90 \pm 1.1	36.27 \pm 0.8
-entorhinal	41.17 \pm 0.9	41.77 \pm 0.9
Nerf optique (x70)	09.68 \pm 0.2	11.03 \pm 0.3 ** (+13.9%)

*P<0.01 vs contrôles; **P<0.001 vs contrôles.

N.S. : non significatif.
BO : Bulbe Olfactif.

➤ Discussion des résultats de l'activité neuronale.

-Au niveau du système spinal.

Malgré l'importante lésion des fibres afférentes sensibles, les différentes couches de la corne dorsale de la moelle épinière conservent une activité métabolique normale. Celle-ci sert de relais segmentaire : 1) aux fibres de petit diamètre, faiblement myélinisées du tact protopathique, de la douleur et de la température, 2) aux fibres proprioceptives inconscientes, produisant les voies spino-cérébelleuses. Les premières sont préservées dans la mutation *Dst^{dtJ}* comme l'atteste l'absence de fibres dégénérées dans les couches 1 et 2 de la moelle épinière, ainsi que des réponses comportementales normales, au niveau de réflexes induits par la stimulation de ce type de sensibilité [Lalonde et col., 2005]. Pour les secondes, il semblerait que la dégénérescence observée ne soit pas suffisante pour perturber significativement le métabolisme régional des couches 6-8. **A l'inverse, les faisceaux gracile et cunéiforme du cordon postérieur présentent une augmentation du marquage de l'activité CO.** L'activité mitochondriale étant très faible dans les faisceaux de fibres, **il semblerait que cette augmentation de marquage soit le reflet de l'atrophie observée à ce niveau, due à la dégénérescence myélinique axonale.** **L'absence de variation métabolique dans le noyau cunéiforme, point de départ des voies spino-thalamiques, ainsi que dans les noyaux ventro-postérieurs du thalamus, suggère une compensation fonctionnelle des fibres restantes.**

Une augmentation de marquage CO a été observée dans la couche des motoneurones, située dans la corne ventrale de la moelle épinière. Cette activation enzymatique pourrait traduire la présence d'un stress oxydatif au sein de ces cellules. En effet, il a été démontré qu'un phénomène d'excitotoxicité de type glutamatergique peut induire une augmentation de l'activité CO [Zhang et Wong-Riley, 1999]. Toutefois, comme le marquage histochimique reste homogène chez la souris *Dst^{dt-j}*, il semble représenter l'activité des terminaisons nerveuses afférentes; cette variation d'activité métabolique pourrait ainsi traduire une réaction compensatoire ou dysfonctionnelle, en réponse à la désorganisation des boucles réflexes myotatiques et posturales, due à la perte des fuseaux neuro-musculaires et à la dégénérescence des fibres proprioceptives inconscientes qui se projette directement sur les motoneurones alpha [Dalpé et col., 1999]. Les troubles moteurs observés dans la mutation *Dst^{dt-j}* [Lalonde et col., 1994, 2005] illustrent la sévérité de l'atteinte de ces boucles réflexes.

-Au niveau du système manducateur.

Les variations métaboliques obtenues dans la mutation *Dst^{dt-J}* au niveau des centres segmentaires du nerf trijumeau sont similaires à celles observées dans la moelle épinière.

La colonne nucléaire spinale et principale trigéminala récupèrent toutes les informations somatiques générales de la tête et du cou. **Une augmentation de l'absorbance au niveau du marquage au bleu de méthylène dans les noyaux principal et spinal oral de la souris *Dst^{dt-J}* témoigne de la perte des afférences tactiles de gros diamètre** qui se projettent normalement sur ces régions.

Le noyau mésencéphalique du trijumeau est l'homologue d'un ganglion spinal mais il n'abrite que les péricaryons des fibres proprioceptives issues des fuseaux neuro-musculaires des muscles temporaux et masséters assurant la posture de la mâchoire inférieure, ainsi qu'une partie des fibres proprioceptives périodontales. **La perte de la moitié des péricaryons et l'hypoactivité métabolique des cellules restantes illustrent l'importance du phénomène dégénératif au sein de ce système [Dalpé et col., 1998].**

La perte des projections centrales de ces afférences sur le noyau moteur du nerf trijumeau peut expliquer l'augmentation de l'absorbance observée au sein de ce dernier.

Toutefois, comme pour la moelle épinière, le noyau moteur du nerf trijumeau montre une augmentation d'activité métabolique malgré cette déafférentation. Cette variation d'activité enzymatique ne peut venir des fibres proprioceptives restantes, puisque celles-ci accusent une baisse d'activité CO. Elle pourrait être la traduction d'un stress oxydatif. **Il semble toutefois plus probable qu'elle soit l'objet d'une activation de fibres issues de la formation réticulée, celle-ci faisant l'intermédiaire entre le cervelet et les centres segmentaires moteurs pour le contrôle des réflexes posturaux [Waite et Tracey, 1995] (Figure 29).**

L'augmentation conjointe du marquage CO dans les autres noyaux moteurs du système manducateur (noyaux moteurs des VII et XII et noyau ambigu) renforce cette dernière hypothèse car ceux-ci, même s'ils sont fonctionnellement impliqués dans les

réflexes posturaux de l'appareil manducateur, ne reçoivent pas de projections directes du noyau mésencéphalique du V.

Une usure dentaire a été observée dans une étude parallèle effectuée par l'équipe du laboratoire sur des souris *Dst^{fl-J}* de 3 mois (Figure 28). Cette usure dentaire pourrait être liée à l'hypermétabolisme du noyau moteur du V, et à celui de la réticulée pontique activatrice de la contraction musculaire. En effet cet hypermétabolisme pourrait induire une hyperactivité musculaire ou une augmentation de la fréquence des contacts interdentaires (activité sûrement similaire au bruxisme), se traduisant par une augmentation des forces de morsures. La visualisation de dents de souris abrasées de façon importante serait le meilleur témoin de cette hyperactivité musculaire induite.

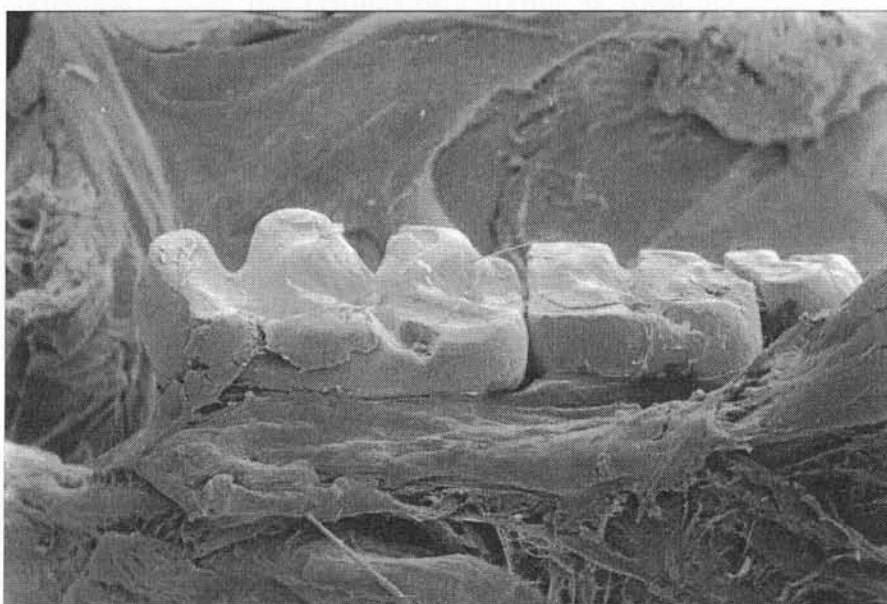
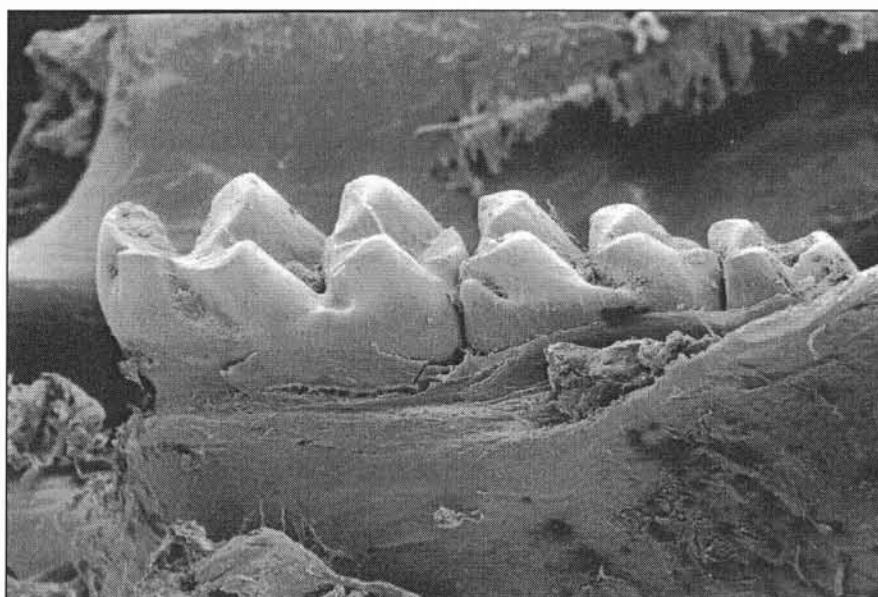


Figure 28: Photos effectuées en microscopie électronique à balayage représentant des dents de souris contrôles en haut, et des dents de souris *Dst^{dt-J}* en bas. Nous pouvons observer l'usure importante des dents des souris *Dst^{dt-J}* [prêt C. Strazielle, Service de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine de Nancy].

Il est intéressant de noter que les centres segmentaires des contingents viscéraux généraux (noyau du faisceau solitaire, noyau moteur dorsal du nerf vague), ne présentent aucune altération métabolique, confirmant la préservation de l'activité du système végétatif [Duchen, 1976]. Toutefois, l'altération du système noradrenergique pourrait expliquer les troubles végétatifs, qui seraient d'origine centrale [Strazielle et col., 2002].

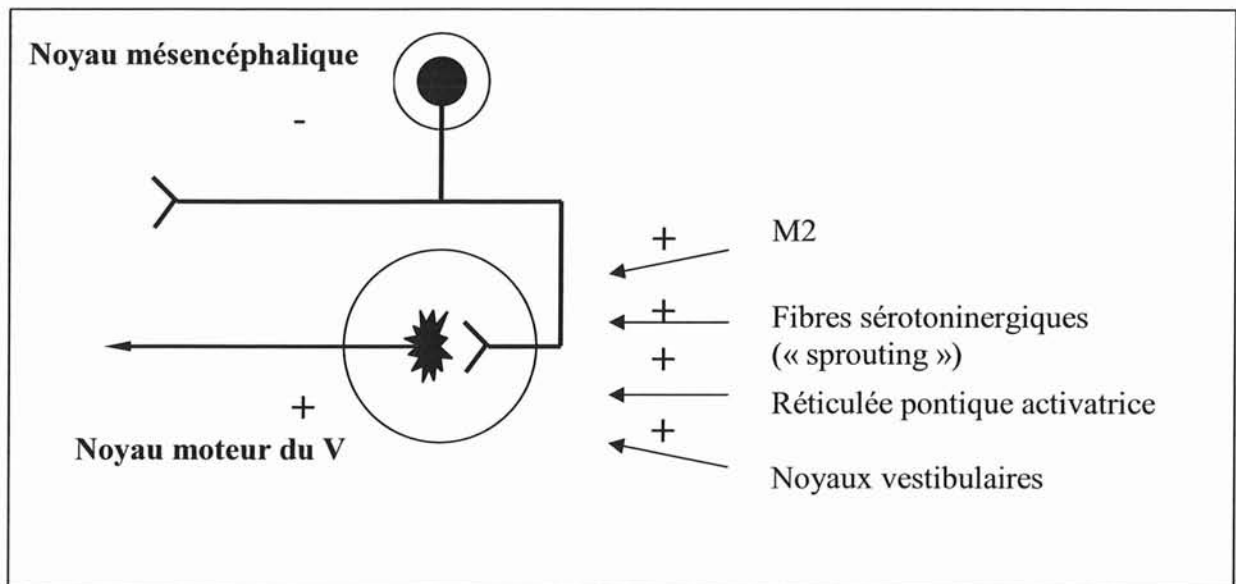


Figure 29 : Ce schéma représente la boucle réflexe du noyau moteur du V. Comme tout les autres noyaux moteurs de la motricité faciale, le noyau moteur du V est atteint par une augmentation de l'activité métabolique. Cette augmentation serait, selon nos hypothèses, due à une activation de fibres issues de la formation réticulée, celle-ci faisant l'intermédiaire entre le cervelet et les centres segmentaires moteurs pour le contrôle des réflexes posturaux [Waite et Tracey, 1995]. Elle peut aussi s'expliquer par l'activation de l'aire corticale motrice secondaire (M2) ou des noyaux vestibulaires. Cette activation métabolique pourrait aussi résulter d'altérations neurochimiques, résultant d'une réorganisation de l'innervation sérotoninergique [Ase et col., 2000]

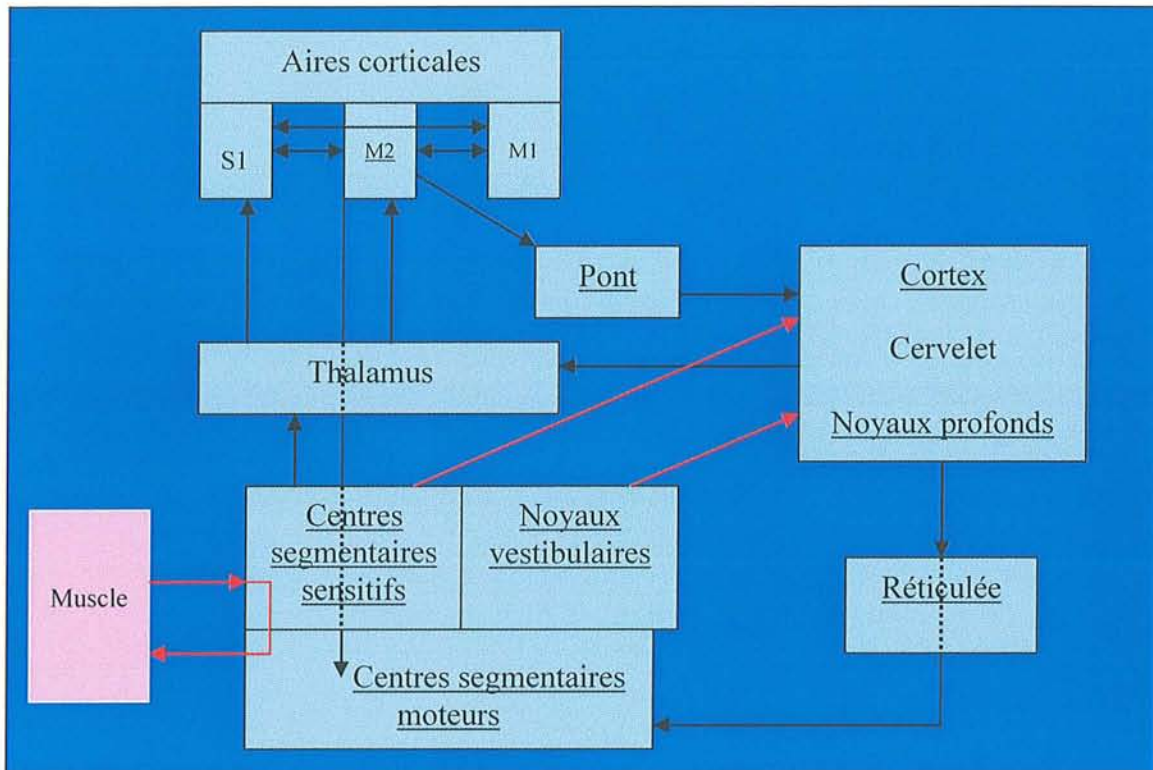


Figure 30 : Représentation schématique des régions neuroanatomiques impliquées dans les boucles du système extra-pyramidal, ainsi que leurs échanges qui s'effectuent entre elles. Les structures atteintes par une augmentation de l'activité CO sont soulignées [Lafon, 2005].

-Altérations métaboliques et expression de la dystonine.

L'expression de la dystonine n'est pas réservée aux seules voies sensibles [Dowling, 1997]. Chez la souris normale, la protéine est aussi présente dans les structures qui composent le système moteur extrapyramidal et le cervelet, directement impliqués dans le contrôle de l'activité motrice. L'expression de la dystonine a également été détectée dans le cortex sensori-moteur et les motoneurones ; régions pourtant non affectées par le processus dégénératif comme nous l'observerons dans la prochaine partie, avec le marquage au fluoro-Jade B.

La cartographie métabolique montre que de nombreuses régions, exprimant normalement la dystonine, présentent des altérations métaboliques dans la mutation *Dst^{dt-j}*. Ainsi, malgré l'absence de dégénérescence cellulaire observée dans l'encéphale, **on ne peut éliminer l'hypothèse que la perte fonctionnelle de la protéine puisse être à l'origine de la désorganisation du cytosquelette, au sein de certaines populations neuronales, et induire ainsi des variations de l'activité métabolique régionale [Lafon, 2005].**

4.2.1.2. Visualisation des lésions tissulaires.

- Le Fluoro-Jade B : marqueur de lésions tissulaires.

Les lésions tissulaires sont étudiées par marquage des coupes au Fluoro-Jade B. Ce marqueur est d'utilisation récente [Schmued et Hopkins, 2000], parfois utilisé pour visualiser de façon non spécifique les cellules en apoptose. **Cet agent fluorescent anionique colore en vert-jaune fluo les neurones en voie de dégénérescence. Il a une affinité pour toutes les parties du neurone dégénéré incluant le péricaryon, les dendrites, l'axone et les terminaisons nerveuses.**

- Objectifs de l'étude du marquage au Fluoro-Jade B.

Nous avons vu que les lésions nerveuses de la souris *Dst^{dt-J}* sont essentiellement périphériques et sensibles puisqu'elles affectent les neurones sensitifs primaires de gros diamètre. Or, la souris *Dst^{dt-J}* se distingue par l'apparition rapide de troubles moteurs très sévères, délétères pour la survie de l'animal. **Nous avons cherché à savoir si ces lésions nerveuses périphériques étaient suffisantes pour induire des troubles moteurs ou s'il existait des lésions centrales susceptibles de contribuer ou d'induire les troubles moteurs observés.**

- Matériels et méthodes du marquage au Fluoro-Jade B.

Ce marquage permet de visualiser les fibres dégénérées et les péricaryons, grâce à l'affinité spécifique du Fluoro-Jade B pour la dégénérescence neuronale. Il est effectué sur une nouvelle série de lames de chaque encéphale des mêmes animaux que les études précédentes, selon le protocole de Schmued L.C. et Hopkins (2000), décrit dans l'étude fonctionnelle.

Les lames sont séchées, puis fixées dans une solution de formaldéhyde à 10% pendant 12 heures, puis rincées à l'eau distillée. Elles sont alors trempées 2 minutes, successivement dans une solution d'alcool à 80% contenant 1% d'hydroxyde de sodium, puis dans un bain d'alcool à

70°, rincées à l'eau distillée et placées dans une solution de permanganate de potassium à 0.06% sous agitation douce, pendant 10 minutes. Après un rinçage à l'eau distillée, les lames sont incubées dans une solution de Fluoro-Jade B (Histochem, Jefferson, AR, USA) à 0.0004% pendant 20 minutes, sous agitation douce, à l'obscurité et à température ambiante. Les lames sont ensuite séchées sur une plaque chauffante à 50°, immergées dans le xylène, et montées à l'Eukitt.

L'observation du marquage fluorescent (coloration vert-jaune fluo lorsque cellules ou fibres sont dégénérées) se fait au microscope (Olympus AX70, France) à l'aide d'un filtre FITC.

➤ Résultats des lésions tissulaires.

Nous avons vu que la fluorescence vert-jaune résultant d'un marquage positif au Fluoro-Jade B signe la dégénérescence neuronale. Elle peut être présente au niveau des péricaryons ou corps cellulaires, ou au niveau des prolongements nerveux correspondant aux fibres afférentes et efférentes (voie de passage).

L'observation comparative des lames marquées au Fluoro-Jade B dans les deux groupes de souris, contrôles et dystoniques, révèle une fluorescence nettement augmentée dans certaines régions de la souris mutante *Dst^{dt-j}*. La dégénérescence est essentiellement fibrillaire : elle s'observe sous la forme de filaments continus ou de points marqués de couleur vert-jaune fluo, préfigurant les fibres dégénérées (gonflements et fragments axonaux tels que décrit par Janota en 1972).

Les structures marquées sont localisées dans la moelle épinière et le tronc cérébral, le cerveau antérieur et le cervelet étant tout deux totalement épargnés (Tableau 9).

-Au niveau de la moelle épinière, nous observons des marquages des **voies sensibles primaires, situées dans la région dorsale des cordons dorsaux (faisceaux ascendants gracile et cunéiforme)** (Figure 31) alors que la région ventrale, lieu du faisceau pyramidal, n'est que très faiblement marquée (< 10 fibres dégénérées). Les cordons ventro-latéraux, sites des faisceaux spino-cérébelleux et spino-thalamiques, présentent également des marquages fibrillaires fluorescents, mais moins importants que dans le cordon postérieur.

Au niveau de la substance grise, partagée en 10 couches selon Rexed, une fine granulation fluorescente préfigurant des terminaisons nerveuses est visible dans la couche 3 ; cette fluorescence se situe jusque dans la région centrale des couches 6 et 7 (Figure 32) correspondant au noyau central (relais des afférences primaires proprioceptives et point de départ des afférences secondaires spino-cérébelleuses). **Dans ce noyau, quelques corps cellulaires fluorescents sont présents, signant une dégénérescence partielle des neurones secondaires.** Il est important également de noter que les couches 1 et 2 sont indemnes de marquage fluorescent indiquant la préservation des afférences primaires amyéliniques, ou myélinisées de faible diamètre.

Au niveau du tronc cérébral, le noyau cunéiforme présente un marquage fibrillaire fluorescent intense. **Des corps cellulaires fluorescents sont également visibles**, indiquant une dégénérescence partielle du noyau (Figure 33).

Des structures fibrillaires marquées sont observées dans toute la colonne sensitive trigéminal, le noyau principal du V, le noyau spinal interpolaire (Figure 34) et oral ainsi que son tractus. Le noyau spinal caudal, site de projection de fibres amyéliniques ou myélinisées de faible diamètre, est peu marqué.

Dans le noyau mésencéphalique du V, les corps cellulaires ne sont pas marqués : on ne les devine que par la coloration intense des fibres et des boutons synaptiques fluorescents provenant du tractus mésencéphalique du V, et s'organisant autour de ceux-ci. Un marquage faible s'étend également dans la formation réticulée latérale et, de façon plus intense, dans la réticulée gigantocellulaire et la réticulée paragigantocellulaire.

Le tractus du nerf facial (VII), le faisceau spino-cérébelleux ventral, le pédoncule cérébelleux inférieur, le faisceau longitudinal médian et le raphé médian sont modérément marqués.

Aucun marquage n'a été observé dans les noyaux moteurs des nerfs crâniens ni dans le noyau rouge.

Tableau 9

Résultat du marquage au Fluoro-Jade B : estimation quantitative grossière au microscope à fluorescence (filtre FITC) (grossissements x10 et x20) [Lafon, 2005].

NIVEAU SPINAL	
Moelle épinière	
Partie sensitive	
-couches 3 et 4 de la corne dorsale	+++
-cordon postérieur	++++
-cordon latéral	+++
Partie motrice	
-couche 9 de la corne ventrale	0
-tractus pyramidal	+
CENTRES SUPRA-SEGMENTAIRES	
Faisceaux tronc cérébral	
-faisceau spino-cérébel. ventral	+++
-pédoncule cérébelleux inférieur	+++
-faisceau longitudinal médian	++
-tractus du VII	++
-faisceau du n. mésencéphalique	+++
Régions mésencéphaliques	
-raphé médian	++
-noyau rouge	0
Formation réticulaire	
-latérale	+
-giganto- et paragigantocellulaire	++
-paramédiale	++
CENTRES SEGMENTAIRES	
Système manducateur	
-noyau mésencéphalique du V	+++
-noyau principal du V	+
-noyau spinal oral du V	++
-noyau spinal interpolaire du V	+++
-noyau spinal caudal du V	+
-noyau moteur du V	0
-noyau moteur du VII	0
-noyau ambigu	0
-noyau moteur du X	0
-noyau moteur du XII	0
Noyau cunéiforme	+++
Olive bulbaire	0
Noyaux vestibulaires	0
Cervelet (cortex+noyaux)	0
Structures diencephaliques	
Néostriatum	0
Système olfactif	0

+ : ≤ 10 fibres ; ++ : $10 \leq \text{fibres} \leq 20$; +++ : ≥ 20 fibres ; ++++ : ≥ 50

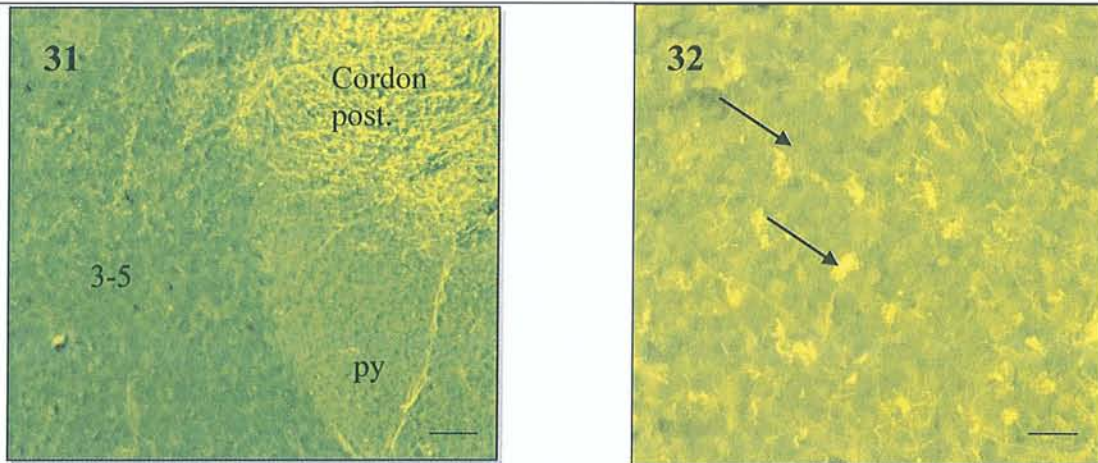


Figure 31 : marquage au Fluoro-Jade B de la moelle cervicale d'une souris *Dst^{dt}* (barre d'échelle = 100µm). On observe un nombre important de fibres dégénérées dans la partie dorsale du cordon postérieur (faisceaux gracile et cuneiforme) alors que le faisceau pyramidal (py) est intact.

Figure 32 : marquage au Fluoro-Jade B des couches 6-7 (classification de Rexed) de la moelle cervicale d'une souris *Dst^{dt}* (barre d'échelle = 60µm). La fluorescence permet de visualiser non seulement des fibres nerveuses mais aussi des péricaryons dégénérés (flèches).

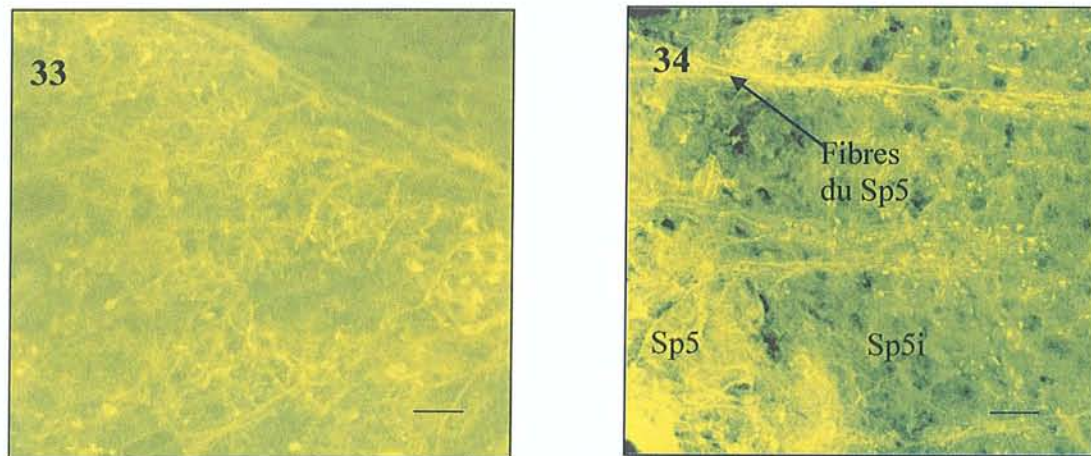


Figure 33 : marquage au Fluoro-Jade B du noyau cunéiforme d'une souris *Dst^{dt}* (barre d'échelle = 60µm). Une intense coloration fluorescente est observée marquant les fibres afférentes dégénérées et leurs boutons synaptiques ainsi que quelques corps cellulaires.

Figure 34 : marquage au Fluoro-Jade B du noyau spinal, sous-région interpolaire du nerf trijumeau (Sp5i) d'une souris *Dst^{dt}* (barre d'échelle = 60µm). Du tractus spinal trigéminal (Sp5), très fortement fluorescent, émanent des contingents de fibres nerveuses dégénérées (gonflements et fragmentation) se projetant sur le sous-noyau interpolaire. Aucun corps cellulaire n'est visible.

➤ Discussion des résultats des lésions tissulaires.

Le marquage au Fluoro-jade B confirme les lésions tissulaires décrites précédemment, caractérisées par une atteinte des afférences primaires de gros diamètre fortement myélinisées. Elles correspondent à une dégénérescence partielle des afférences secondaires spino- et trigémino-cérébelleuses (proprioception inconsciente) ainsi qu'à un degré moindre, des afférences spino- et trigémino-thalamiques (proprioception consciente et tact épicrotique). Les voies motrices représentées par le tractus pyramidal sont, par contre, intactes. **Ces résultats sont la représentation conforme des lésions décrites par Duchon [1976], comme modèle d'une déafférentation sensitive.**

La souris *Dst^{dt-J}* âgée de 6-7 semaines, étudiée ici, présente des lésions tissulaires, au niveau du versant sensitif du système nerveux central, très proche de celles décrites précédemment par Sotelo et Guénet [1988] chez la même souris âgée de 3 à 5 semaines. **Il semblerait donc, que la pathologie dégénérative apparaissant dès la première semaine de la vie post-natale, se mette en place rapidement, mais cesse d'évoluer au cours du deuxième mois.**

Toutefois, quelques variations existent entre les deux études : la corne ventrale de la moelle épinière ainsi que tous les noyaux moteurs des nerfs crâniens, indemnes de fluorescence dans notre étude, présentaient des fibres de projection dégénérées dans la précédente étude. Ces fibres de projection proviennent des neurones afférents primaires, issus respectivement des ganglions sensitifs spinaux et du **noyau mésencéphalique du V**, directement impliqués dans la boucle réflexe myotatique régulant la tonicité des muscles posturaux. **Le défaut de marquage dans notre étude laisse à penser que cette lésion est rapide et se stabilise après le premier mois de la vie post-natale. L'absence de fluorescence au niveau des péricaryons du noyau mésencéphalique du V, alors que la quantification cellulaire a montré une perte d'environ 50% des neurones, confirme le caractère précoce de la perte cellulaire à ce niveau et sa stabilité après la 5^{ème} semaine de vie [Sotelo et Guénet, 1988].**

Des fibres dégénérées ont été également observées de façon similaire dans les deux études au niveau de certaines structures du système extra-pyramidal comme la formation réticulée et les noyaux du pont.

Sotelo et Guénet [1988] ont décrit des fibres moussues dégénérées dans le lobe antérieur du cervelet. Dans notre étude, nous n'avons, par contre, pas trouvé de marquage dans le cervelet alors que les faisceaux spino-cérébelleux ventraux et le pédoncule cérébelleux inférieur étaient riches en fluorescence. Il se peut que la dégénérescence soit apparue plus précocement, rapidement compensée, dans le cervelet, par un phénomène de gliose.

Enfin, Stanley et col. [1983] ont décrit dans le noyau rouge de la souris *Dst^{dt-J}* une perte quasi complète des cellules magnocellulaires dès l'âge de 4 semaines. Dans la présente étude comme dans celle de Sotelo et Guénet [1988], aucune lésion dégénérative n'a été observée dans le noyau rouge. **Ces résultats contradictoires suggèrent l'existence de variations phénotypiques dans la mutation *Dst^{dt-J}*.**

En conclusion, la comparaison des résultats entre les différentes études semblent indiquer que la lésion des afférences primaires est stable à l'âge de 6-7 semaines ; à l'inverse, les lésions des afférences secondaires semblent encore évoluer au cours du deuxième mois de la vie post-natale, suggérant ainsi que celles-ci sont dépendantes des lésions primaires.

4.2.1.3. Mesure des taux de vitamine B12 et B9.

Les cobalamines (B12) et les folates (B9) participent étroitement au fonctionnement des neurones. Ils sont nécessaires à la conversion de l'homocystéine en méthionine, cette dernière étant indispensable à la production de myéline.

➤ Objectifs de l'étude.

-Implication de vitamine B12 et B9 dans la dégénérescence nerveuse.

Des études épidémiologiques et expérimentales ont démontré qu'une déficience en folates, et par conséquent une augmentation du taux d'homocystéine, engendrerait une toxicité neuronale [Mattson, 2005] par la formation de radicaux libres (R.O.S.) [Ho, 2003]. D'ailleurs, pendant la grossesse, le déficit en vitamine B9 provoque de redoutables anomalies au moment de l'élaboration du système nerveux [Bourre, 2004].

Les taux de vitamine B9 et de vitamine B12 ont été mesurés sur les animaux d'étude (groupe contrôle et groupe dystonique), dans le but de rechercher une carence qui pourrait contribuer aux lésions phénotypiques et cellulaires des souris *Dst^{dt-J}*.

➤ Dosage des vitamines B12 ET B9.

-Prélèvements sanguins.

Les prélèvements sont effectués sur des souris différentes de celles utilisées pour l'étude métabolique et structurale. Elles sont âgées de 21 jours.

Nous sacrifions les fratries contenant chaque fois un groupe de souris *Dst^{dt-J}* et un groupe de souris contrôles. Les animaux sont anesthésiés par inhalation d'halothane. Puis un accès au coeur est réalisé par une dissection transthoracique et péritonéale, afin de prélever à l'aide d'une seringue, un maximum de sang dans les ventricules cardiaques. Le sang, placé

dans un tube contenant 50 microlitres d'EDTA (Ethyl Diamine Tetra Acétique), destiné à empêcher la coagulation, est agité sur un vortex durant 10 secondes, puis, centrifugé à 3000 tours par minute pendant 15 minutes à 4°C. On récupère alors le plasma situé en surnageant à l'aide d'une micropipette, en évitant toute contamination avec les éléments figurés. Les échantillons plasmatiques ainsi obtenus sont conservés au congélateur à -20°C.

-Dosage quantitatif par radio-immuno assay des vitamines B12 et des vitamines B9 dans le plasma : technique radio-isotopique par compétition. (Coffret simul TRAC-SNB pour dosage radio-immunologique).

Principe : La vitamine B12 et la vitamine B9 non marquées entrent en compétition avec leurs homologues marqués sur un nombre déterminé de sites de fixation disponibles sur un support insoluble : le réactif de liaison. Cette inclusion de vitamines non marquées réduit la quantité de vitamine B9 ou de vitamine B12 marquées liées au réactif. Par conséquent, le taux de radioactivité liée, mesurable, est inversement proportionnel à la concentration de l'échantillon.

Les tubes sont agités au vortex, puis incubés 10 minutes à température ambiante, sous agitation légère.

Une courbe de dosage est effectuée pour la vitamine B12 et une courbe de dosage est effectuée pour la vitamine B9. Elles vont déterminer une proportionnalité entre la radioactivité et la concentration. Ces deux courbes sont faites à partir de tubes étalons qui ont une quantité connue et croissante de vitamine B12 et de vitamines B9 froides.

Les vitamines sont libérées de leur support protéique (la transcobalamine pour la vitamine B12 et la FBP, et la Folate binding proteïne, pour la vitamine B9), ceci en dénaturant les protéines de liaison à froid dans un milieu basique. Une quantité connue de vitamines radio marquées est ajoutée. Après 15 minutes d'incubation à température ambiante, un autre extractant est ajouté pour dénaturer complètement les protéines support. Un nouveau support protéique est alors ajouté sous forme d'une solution contenant les récepteurs protéiques liés sur un maillage (suspension de protéine sur support sucré). La vitamine B12 et la vitamine B9 vont se fixer sur ce maillage, et ainsi se mettre en suspension dans le liquide. Une

centrifugation permet de récupérer les vitamines fixées sur ce support protéique en fond de culot.

Nous attendons une heure, puis nous centrifugeons à 40000 (tours /minute), pendant 15 minutes, et rejetons le surnageant dans une cuve spécifique « à décroissance radioactive ». Le culot décanté au fond des tubes contient les vitamines B12 et B9 froides et radioactives emprisonnées sur le support protéique. Les tubes sont installés dans un compteur de radioactivité alpha qui, à l'aide d'un programme spécifique, détermine la concentration de vitamines B12 et B9 par référence à la gamme standard (tube étalon). En effet, chaque radio-isotope a un spectre différent : on règle la fenêtre de détection pour rechercher le spectre spécifique de l'iode 125 et celui du cobalt 57, respectivement liés à la vitamine B9 et B12. En fonction de la quantité de radioactivité (nombre de coups d'émission de rayonnement alpha) nous pouvons déterminer la quantité de radioactivité et en déduire la quantité de vitamines froides présentes sur le support, et par déduction, dans l'échantillon.

La mesure de la quantité de vitamines radio-marquées nous permet de déterminer la quantité de vitamines froides qui lui est inversement proportionnelle. Ainsi, plus la radioactivité est importante, plus la quantité de vitamine froide est faible.

➤ Résultats du dosage des vitamines B12 et B9

La comparaison des concentrations en vitamine B12 entre les mutants Dst^{dt-J} et les souris contrôles n'a pas révélé de différence significative (Tableau 10) ; en revanche, le taux de vitamine B9 est diminué de 37%.

Trois valeurs aberrantes sur les échantillons n'ont pas été prises en compte du fait d'une hémolyse responsable d'un largage important de folates au cours de l'ultracentrifugation.

Tableau 10

-Taux vitamines B9 et B12 en nM par μL des souris dystoniques (n entre 7 et 10) et des souris contrôles (n entre 17 et 19) [Lafon, 2005].

Taux Vitamines	Contrôles	<i>Dst^{dt}</i>
Vitamine B12	9,984	10,06
Vitamine B9	31,235	19,571*(-37%)

*P<0.1 vs contrôles

Conclusion des études expérimentales sur le tissu nerveux

La mutation *Dst^{dt-J}* se caractérise essentiellement par une dégénérescence des neurones sensitifs primaires de gros diamètre, suivie par une dégénérescence partielle des voies spino-cérébelleuses et, à un moindre degré, des voies spino-thalamiques.

Les résultats histopathologiques et histochimiques obtenus dans notre étude montrent que l'atteinte se situe principalement au niveau de la proprioception inconsciente. Celle-ci affecte l'activité métabolique des structures nerveuses directement impliquées dans l'équilibre, la régulation du tonus musculaire et les activités réflexes posturales.

Par ailleurs, des variations de l'activité du métabolisme neuronal ont été retrouvées dans de nombreuses régions centrales impliquées dans les boucles de régulation du système extra-pyramidal, elles-mêmes impliquées dans les activités motrices réflexes et automatiques. La voie pyramidale ne semble pas affectée. **Ces variations du métabolisme régional peuvent être la réponse à la pathologie de déafférentation mais elles peuvent également être l'expression fonctionnelle d'une désorganisation du cytosquelette car de nombreuses régions altérées dans leur métabolisme sont celles qui expriment normalement la dystonine.**

L'étude révèle aussi une carence en folates chez les souris dystoniques. Il serait intéressant de voir si une ration enrichie en folates diminuerait l'atteinte du système

nerveux et améliorerait le phénotype. Cette privation participe à l'accumulation d'homocystéine et à la baisse de méthionine, augmentant *in fine* le stress oxydant [Ho, 2003]. Ces résultats, s'ils se confirmaient, constitueraient un modèle animal d'étude du déséquilibre métabolique du cycle des monocarbones.

4.2.2. Histologie et altérations des tissus musculaires.

4.2.2.1. Objectifs de l'étude.

Nous avons vu que la mutation se manifeste principalement par une ataxie sévère des membres, due à une dégénérescence des neurones sensitifs primaires.

La souris Dst^{dt-J} se caractérise par une perte importante des fonctions motrices en rapport avec la dégénérescence du système afférent proprioceptif, et non à cause d'une altération des fibres motrices. Par contre, une perte partielle de cette innervation a été observée chez les souris Dst^{dt-J} âgées de plus de 6 mois [Duchen et col., 1963].

Une étude a été effectuée au laboratoire [Chautard, DEA 2004] afin d'étudier les conséquences d'une déafférentation sur la structure et la fonction motrice.

L'étude qui a permis de déterminer l'activité métabolique du tissu musculaire s'est faite sur trois muscles squelettiques striés : un muscle locomoteur, le fléchisseur superficiel de la patte postérieure et deux muscles du système manducateur, le muscle masséter et la masse musculaire linguale.

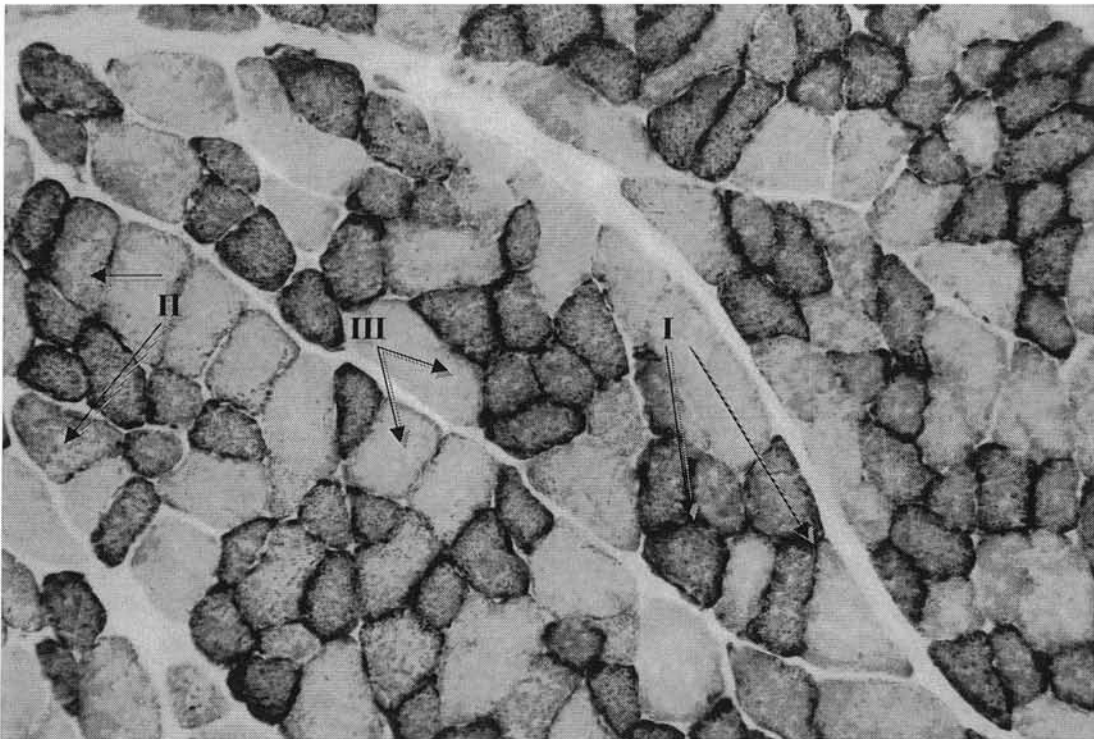
Les auteurs ont expertisé le métabolisme et la morphométrie musculaire par analyse histochimique de la Cytochrome oxydase (CO). La jonction neuromusculaire a été étudiée par marquage de l'acétylcholinesterase (AChE) de la plaque motrice.

Les muscles sont composés de plusieurs types de fibres, classées selon leurs propriétés contractiles et/ou métaboliques. Comme les caractéristiques histochimiques du muscle sont le reflet du mode de fonctionnement des différentes fibres musculaires, un marquage de

l'activité enzymatique de la cytochrome oxydase, dernière enzyme de la chaîne mitochondriale, a été utilisée pour détecter les modifications biochimiques conséquentes de la perte des afférences proprioceptives. Cette étude histochimique est complétée par une évaluation morphométrique des différents types de fibres musculaires et de leur innervation motrice. Cette dernière étant de nature cholinergique, l'acétylcholinestérase est utilisée pour la quantifier.

TYPE DE FIBRES	Sombre	Intermédiaire	Intermédiaire	Clares
CONTRACTION	lente	rapide	rapide	Rapide
MyHC	I	Ila	IIX	Iib
ACTIVITE ATPasique	faible	forte	forte	Forte
METABOLISME	oxydatif	Oxydo-	glycolytique	glycolytique
RESISTANCE A LA FATIGUE	+++	++	+	+
NOMBRE DE MITOCHONDRIES	+++	++	+	+
COULEUR	rouge	rouge	rouge	blanche

Figure 35: Tableau récapitulatif représentant les caractéristiques des différentes fibres squelettiques [Picard et coll., 2003].



Figures 36 : Photo de muscles de souris contrôle effectuée au laboratoire de ME de Nancy, permettant de visualiser les fibres sombres (I), les fibres intermédiaires (II), et les fibres claires (III) [prêt C. Strazielle, Service de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine de Nancy].

La composante musculaire.

-Choix des muscles étudiés.

Nous avons vu que trois muscles ont été analysés dans cette étude, le masséter, la masse musculaire linguale et le muscle fléchisseur superficiel de la patte postérieure.

Le masséter est un muscle à contraction lente et donc très résistant à la fatigue. Son innervation est assurée par une division mandibulaire du nerf trigéminal (noyau moteur du V3).

La langue est une masse musculaire composée de plusieurs faisceaux de fibres de contraction lente, résistantes à la fatigue, et qui possèdent des structures conjonctives et épithéliales plus développées que les autres muscles étudiés. Sur la partie dorsale nous retrouverons les papilles linguales (filiformes, fongiformes et caliciformes) qui assurent les fonctions sensibles et gustatives. Elles sont innervées par le nerf facial et glosso-pharyngien. L'épithélium ventral ne possède pas de villosités, c'est une surface lisse. Dans la partie postérieure, les muscles de chaque moitié de langue s'unissent sur la ligne médiane par un septum fibreux. L'innervation sensible de la partie antérieure de la langue est assurée par le nerf lingual et l'innervation sensible de la partie postérieure par le nerf glosso-pharyngien.

Le fléchisseur de la patte postérieure est un muscle contenant plusieurs contingents de fibres qui permettent des actions musculaires différentes : une activité de type phasique définie par les fibres superficielles et une activité de tonicité posturale regroupée autour de la structure osseuse.

Le fléchisseur de la patte postérieure est un muscle contenant plusieurs contingents de fibres qui permettent des actions musculaires différentes : une activité de type phasique définie par les fibres superficielles et une activité de tonicité posturale regroupée autour de la structure osseuse.

4.2.2.2. Matériels et méthodes.

➤ Animaux et préparation des tissus.

L'étude a été réalisée sur les mêmes souris que celles utilisées pour l'étude comportementale et l'étude du système nerveux central.

Les 3 muscles sont congelés après prélèvement selon le même procédé que pour le tissu nerveux.

Ils sont coupés au cryostat à -20°C ; des séries de coupes transversales et longitudinales de 10 et 20 μm d'épaisseur sont montées sur des lames gélatinées, puis conservées au congélateur à -80°C .

➤ Marquages histochimiques.

Le marquage de la cytochrome oxydase est effectué selon le protocole de Wong-Riley (1979), modifié par Strazielle et collaborateurs en 1998, est déjà décrit précédemment.

Un marquage de l'acétylcholinestérase (AChE) a été effectué selon le protocole décrit par Paxinos et col. en 1986. Des coupes de 20 μm des différents muscles sont incubés dans une solution tampon acétate contenant du sulfate de cuivre, de la glycine ; de S-acétylthiocholine iodide et de l'éthopropazine. Puis les lames sont rincées et trempées dans une solution à 1% de sulfide de sodium à pH 7.5 pendant 10 minutes. Après rinçage, elles subissent une déshydratation avant d'être montées à l'Eukitt selon le même procédé que pour les lames de tissu nerveux.

-Analyse densitométrique.

L'intensité du marquage est quantifiée par la mesure de l'absorbance des coupes, au moyen de l'analyseur d'image MCID déjà décrit.

Les analyses sont réalisées en aveugle sur les tissus coupés transversalement à différents grossissements : analyse globale du muscle à faible grossissement (X20) et analyse intracellulaire à fort grossissement (X100 ou X200).

Parallèlement, les périmètres et surfaces des mêmes structures musculaires à faible grossissement et des mêmes fibres musculaires sont mesurées.

Au niveau des coupes incubées en AChE, les boutons terminaux cholinergiques des plaques motrices sont quantifiés et la surface de chaque bouton est mesurée.

4.2.2.3. Résultat de l'activité métabolique tissulaire musculaire.

➤ La masse musculaire linguale.

Cette masse est constituée de fibres musculaires avec des orientations différentes. Pour les mesures de l'activité enzymatique, la masse linguale a été divisée en trois zones : dorsale, ventrale et interne. Il est intéressant de noter que les fibres présentent un marquage globalement homogène, très riche en CO ; on les qualifiera de fibres sombres.

Les analyses de l'activité enzymatique, faites à faible grossissement (X20) montrent une diminution significative de 8% de l'activité de la CO mesurée chez la souris *Dst^{dt-J}*. Cette hypoactivité est régionale puisqu'elle ne concerne que les contingents fibrillaires des régions dorsales et internes.

Tableau 11

Moyenne et écart-type de l'activité de la CO ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) pour la masse linguale chez la souris Dst^{dt-J} (n=10) et contrôle (n=11). Nombre et surface (en cm^2) des boutons terminaux par marquage à l'AChE [Chautard, 2004].

Régions	Contrôles	Dst^{dt}
Langue		
CO zone dorsale (X20)	82,2± 2,4	75,5±1,3*(-8%)
CO zone ventrale (X20)	71,4± 1,8	66,3± 1,9
CO zone interne (X20)	102,8±5	90,6± 2,1*(-12%)
Moyenne de CO	84,9± 2,1	77,5± 1,2**(-8%)
Surface langue	27,5± 0,9	22,5± 1.4**(-18%)
Surface des fibres	20,4± 0,8	16,9± 1.1*(-17%)
CO / Surface	2651,7±103,5	2069,6± 98,3**(-22%)
Quantité boutons terminaux	44,6±2,9	59,7±3,4**(+34%)
Surface boutons terminaux	76,8±7.5	66,1±6,4

*P<0.05 vs contrôles; **P<0.01 vs contrôles, ***P<0.001 vs contrôles.

La mesure de la surface totale de langue montre une diminution significative chez la souris dystonique de 18%. Cette diminution semble essentiellement due à une **atrophie musculaire** puisqu'on observe une réduction de la surface des fibres musculaires du même ordre. Si l'on ramène la mesure de l'activité enzymatique à la même quantité de surface des fibres dans les deux lots de souris, les fibres musculaires des souris Dst^{dt-J} montrent alors une **baisse significative d'activité enzymatique** de 22% traduisant une hypoactivité musculaire.

Comme le marquage de la CO a permis de colorer aussi les cellules épithéliales, il est intéressant de noter qu'en comparant les deux groupes de souris, on a trouvé une augmentation significative de 17% de la couche épithéliale de la zone dorsale chez la souris Dst^{dt-J} .

Le marquage des boutons terminaux cholinergiques (Tableau 11) au niveau des plaques motrices a permis de mettre en évidence une augmentation de 34% de leur nombre chez la souris Dst^{dt-J} . Par contre, leur surface reste inchangée.

➤ Le muscle masséter.

L'observation du marquage de la CO dans le muscle masticateur à faible grossissement (X20) montre une répartition homogène des fibres. Ces fibres sont riches en CO et sont qualifiées de sombres. L'observation générale des coupes montre un muscle de taille réduite et d'apparence plus gracile dans son ensemble pour le contingent des souris *Dst^{dt-J}*

L'analyse quantitative de la CO (Tableau 12) à faible grossissement (X20) montre une augmentation significative de 12% de l'activité enzymatique chez la souris *Dst^{dt-J}*, alors qu'elle reste inchangée lorsque la mesure de l'activité de la CO est faite en intracellulaire (X200). Comme la surface des fibres est diminuée de 23% chez la souris *Dst^{dt-J}*, l'augmentation d'activité enzymatique obtenue à faible grossissement n'est que le **reflet de l'atrophie musculaire**. En effet lorsque l'activité de la CO est rapportée à une même quantité de surface, la souris mutante se caractérise par une baisse de 18% de l'activité métabolique dans ce muscle.

L'analyse de la répartition des fibres en fonction de leur activité métabolique montre une augmentation de 43%, de la proportion des fibres à activité enzymatique intermédiaire chez la souris dystonique au détriment des fibres claires (Tableau 13).

L'analyse du marquage des boutons terminaux cholinergiques au niveau des plaques motrices n'a pas mis en évidence de modification de leur nombre chez la souris dystonique.

Tableau 12

Moyenne et écart-type de l'activité de la CO ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) pour le masséter chez la souris *Dst^{dt-J}* (n=10) et contrôle (n=11). Nombre et surface (en cm^2) des boutons terminaux par marquage à l'AChE [Chautard, 2004].

Régions	Contrôles	<i>Dst^{dt}</i>
Masséter		
Activité CO (X20)	70,7±3,1	81,9±2,7** (+15,8%)
Surface des fibres	16,4±2,6	12,6±1,34***(-23%)
Activité CO (X200)	77,8± 1,5	83,3± 1,4 (+7%)
CO / surface	1274,3±37,3	1036±30,1*** (-18%)
Quantité boutons terminaux	22,5±2,9	29,5±2,5
Surface boutons terminaux	102,7±9,1	82,9±7,1

*P<0.05 vs contrôles; **P<0.01 vs contrôles, ***P<0.001 vs contrôles.

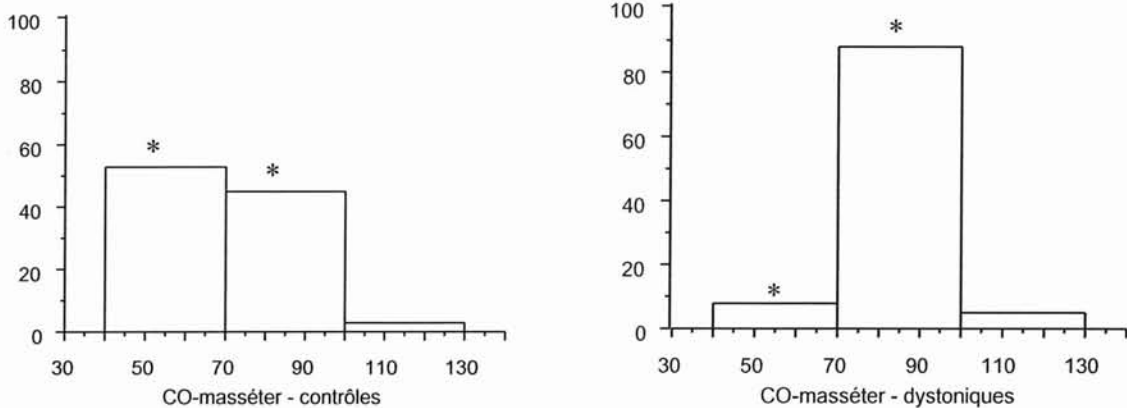


Tableau 13 : Activité enzymatique de la CO (abscisse) en fonction du type fibres claires, intermédiaires et sombres (ordonnées) du muscle masséter chez les souris *Dst^{dt-J}* et les souris contrôles [Chautard, 2004].

➤ Le muscle fléchisseur superficiel de l'extrémité de la patte postérieure.

L'observation à faible grossissement du marquage de la CO sur coupes transversales révèle trois zones distinctes dans ce muscle : une zone superficielle composée principalement de fibres claires (peu riches en CO), une zone profonde (juxta-osseuse) composée

principalement de fibres foncées (riches en CO), puis une zone intermédiaire de composition mixte. Dans ce muscle, nous n'observons aucune différence significative de l'activité de CO chez la souris *Dst^{dt-J}* et ceci quel que soit le type de fibres concernées (Tableau 14). Par contre, la surface des fibres chez la souris *Dst^{dt-J}* diminue par rapport à celle des souris contrôle à la fois pour les fibres profondes et pour les fibres claires. Si, par correction, l'activité enzymatique est calculée par rapport à la surface des fibres, les souris *Dst^{dt-J}* se caractérisent par une diminution d'activité enzymatique de 30% pour les fibres claires, alors que l'activité des fibres sombres reste inchangée. L'analyse de la répartition des fibres claires, sombres et intermédiaires, dans le muscle, montre une équivalence dans les deux populations de souris, avec toutefois une perte d'environ 10% des fibres claires compensée par une augmentation de même ordre du nombre des fibres intermédiaires chez la souris *Dst^{dt-J}*.

Le marquage de l'AChE permet de mesurer la quantité de boutons terminaux cholinergiques des plaques motrices ainsi que leurs surfaces dans les deux populations de souris. Les souris *Dst^{dt-J}* présentent une augmentation significative de 49% du nombre de ces boutons terminaux associée à une diminution de 43% de leur surface (Tableau 14).

Tableau 14

Moyenne et écart-type de l'activité de la CO ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ de tissu) pour le muscle fléchisseur de la patte chez la souris *Dst^{dt-J}* (n=10) et contrôle (n=11). Nombre et surface (en μm^2) et surface des boutons terminaux par marquage à l'AChE [Chautard, 2004]. Pourcentage de variation pour les mesures montrant des différences significatives.

Régions	Contrôles	<i>Dst^{dt}</i>
Fibres sombres		
Qte COx20	82,4±2,51	81,3±1,8
Qte CO (X200)	92,8±1,5	95,9±3,5
surface	13,8±0,5	11,6±0,5** (-16%)
CO / surface	1281,3±57,7	1120,9±64,2
Fibres claires		
Qte COx20	24,3±1,1	25,4±1,5
Qte CO (X200)	39,7±2,1	45,2±3,2
surface	22,9±0,4	15,4±0,5***(-32%)
CO / surface	916,8±63,3	683,1±50,2***(-30%)
Nb boutons AChE	16,3±1,3	24,4±4,4*(+49%)
Surface boutons AChE	168,51±7,8	95,1±9,7**(-43%)

*P<0.05 vs contrôles; **P<0.01 vs contrôles, ***P<0.001 vs contrôles.

4.2.2.4. Discussion

La mesure de l'activité enzymatique de la CO a été utilisée pour évaluer l'activité métabolique des fibres musculaires striées, et les différencier en fonction de leurs caractéristiques histochimiques et physiologiques.

Le marquage de cette enzyme étant proportionnel à l'activité oxydative de la cellule (activité de la chaîne respiratoire mitochondriale), il a permis de classer les fibres musculaires en trois groupes, en fonction de l'intensité de la coloration : les cellules les plus marquées représentent les cellules à forte activité oxydative (lentes oxydatives), les cellules les moins marquées ont une activité métabolique plutôt glycolytique (rapides glycolytiques), et celles de coloration intermédiaire sont dites fibres oxydo-glycolytiques.

Les muscles sont caractérisés par une atrophie générale des différents types de fibres musculaires définie par une diminution de leur surface. Cette atrophie est certainement liée à l'atteinte du cytosquelette, car le même résultat s'observe au niveau des fibres nerveuses, dans d'autres types de souris transgéniques présentant des atteintes du cytosquelette [Eyer et col., 1994].

Globalement, les muscles de la souris *Dst^{dt-J}* se caractérisent par une perte de l'activité métabolique des fibres qui les constituent, lorsqu'on ramène celle-ci à la même quantité de surface. **Cette baisse de l'activité métabolique expliquerait en partie la baisse d'activité motrice et l'hypotonie observées chez les souris.**

Pour la musculature linguale, cette baisse d'activité peut s'expliquer par l'atteinte du nerf trigéminal qui assure les fonctions sensorielles et sensitives. En effet l'activité tonique de la langue dépend de l'importance des récepteurs sensitifs et sensoriels qui tapissent la partie dorsale. Pour les muscles masséter et le muscle fléchisseur superficiel de l'extrémité de la patte postérieure, cette baisse d'activité peut, de la même façon s'expliquer par la perte des fuseaux neuro-musculaires et des fibres proprioceptives en connexion.

Les résultats obtenus de cette étude ainsi que des tests comportementaux vont dans le sens de l'hypotonie et de l'hypoactivité motrice qui caractérisent la souris *Dst^{dt-J}*. Ils sont l'expression d'une déafférentation des faisceaux nerveux sensitifs primaires et des faisceaux nerveux secondaires spinocérébelleux.

Comme le gène s'exprime à la fois dans les fibres musculaires et les fibres nerveuses, on ne peut exclure que les résultats obtenus soient en partie dépendants de l'altération du cytosquelette intrinsèque aux fibres musculaires. D'autre part les lésions dégénératives ne semblent pas apparaître au même moment.

De plus, l'analyse histochimique de l'activité métabolique régionale effectuée au niveau du système nerveux central montre qu'il existe des répercussions centrales de ces troubles sensorimoteurs. L'atteinte se situe principalement au niveau de la proprioception inconsciente qui affecte l'activité métabolique des structures nerveuses directement impliquées dans l'équilibre, la régulation du tonus musculaire et des activités réflexes posturales.

5. Analyse avec les pathologies humaines.

Cette partie s'attache à mettre en exergue les similitudes qui existent entre la souris Dst^{dt-J} et les pathologies humaines de déafférentation. Plusieurs neuropathies héréditaires humaines ont des traits clinico-pathologiques similaires à ceux rencontrés dans la mutation dt .

En effet, bien que les gènes impliqués soient différents, la souris Dst^{dt-J} présente des lésions dégénératives du système nerveux périphérique et une symptomatologie motrice qui se rapproche de celles retrouvées dans les pathologies humaines de déafférentation sensitive comme l'ataxie de Friedreich ou la sclérose en plaques. Elle représente un modèle d'étude animal pour étudier et relater les désordres du système nerveux humain.

5.1. L'ataxie de Friedreich.

Bien que les gènes responsables de l'ataxie de Friedreich chez l'humain et de la mutation Dst^{dt-J} chez la souris soient différents, **la symptomatologie est très semblable du fait de l'atteinte primaire. L'étude histologique et neurochimique de la souris Dst^{dt-J} accentue le fait qu'il existe une similarité entre l'animal muté et l'ataxie de Friedreich, car les mêmes populations de neurones sont atteintes dans les deux pathologies.** Chez l'homme, dans le système nerveux périphérique, il y a une perte importante des fibres myélinisées. Le cordon postérieur est caractérisé par une perte presque totale des axones, plus marquée dans le faisceau gracile que dans le cunéiforme. La dégénérescence des neurones spinocérébelleux, particulièrement dans le noyau propre, est très intense.

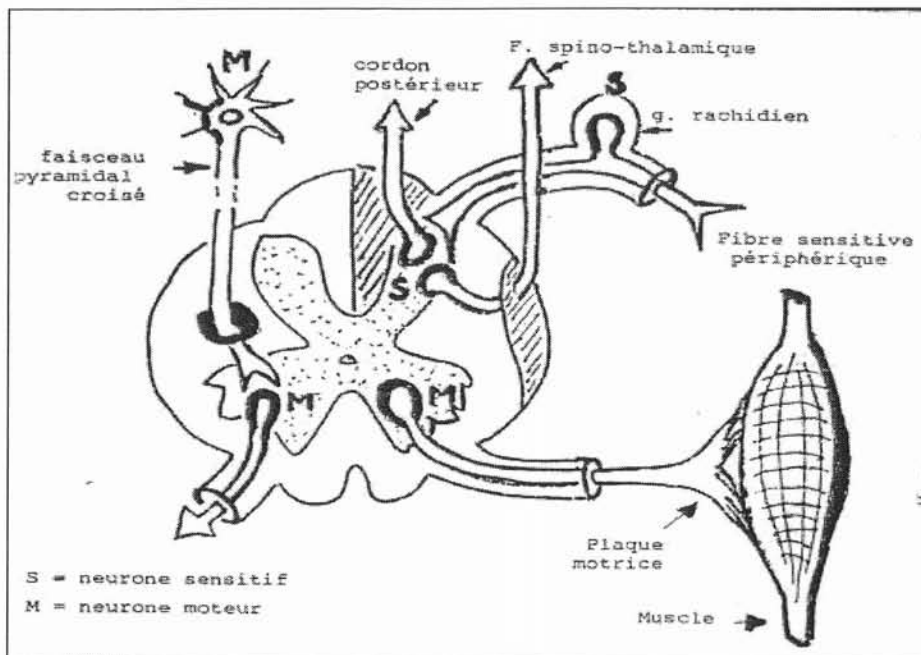


Figure 37 : Schéma de la boucle sensorimotrice représentant les structures sensibles atteintes dans la maladie de Friedreich (Fibres sensibles périphériques, ganglion rachidien, cordon postérieur, faisceaux spino-thalamique). Le versant moteur est complètement indemne. La correspondance avec les schémas représentant les structures atteintes de la souris dystonique est totale [Bigot et Coilrault, 1977].

Au niveau structural et histologique, l'atteinte nerveuse chez l'animal se situe aussi, comme nous l'avons vu, principalement au niveau des cordons postérieurs de la moelle épinière (Figure 37). Ce sont les fibres myélinisées, de gros diamètre, véhiculant le tact épicrotique qui sont le plus sévèrement atteintes. L'atrophie à ce niveau, mise en évidence dans la mutation *dt*, se retrouve aussi chez l'homme (voir partie 2.1.1.). **Des altérations sont décrites au niveau de la colonne nucléaire sensitive du trijumeau à la fois chez l'animal [Lafon, 2004] et chez l'homme [Jitpimolmard, 1993].** De plus, la dégénérescence des tractus spino-cérébelleux et lémniscaux décrite chez la souris *Dst^{dt-J}* s'approche des lésions retrouvées dans l'ataxie de Friedreich [Janota, 1972 ; Bronson et coll., 1992].

Par contre et contrairement à ce qui est trouvé chez l'animal, aucun gonflement axonal n'a été décrit dans le système nerveux central des patients atteints de la maladie de Friedreich. Ces excroissances retrouvées chez la souris *Dst^{dt-J}* ressemblent aux lésions rencontrées dans certaines pathologies neurodégénératives du système nerveux central regroupées sous le terme de « neuro-dystrophie axonale » [Janota, 1972].

Concernant les atteintes fonctionnelles décrites chez l'animal et chez l'homme, les similitudes semblent évidentes. En effet, les signes de tremblements, d'ataxie, de démarches maladroites sont retrouvés chez la souris *Dst^{dt-J}* [Lalonde et col., 2005] et sont décrits chez l'homme [Friedreich, 1963].

5.2. La sclérose en plaques.

Nous avons vu précédemment que la sclérose en plaques est une pathologie affectant la myéline et par conséquent les neurones myélinisés. Toutefois, l'atteinte n'est pas spécifique des neurones sensitifs, et il est difficile dans la symptomatologie motrice, de différencier les conséquences de l'atteinte sensitive de celles de l'atteinte motrice.

Cependant, des troubles sensorimoteurs semblables, comme les tremblements et les mouvements anormaux peuvent être observés à la fois dans la pathologie humaine et dans la mutation de la souris *dt*.

- TROISIEME PARTIE -

TROUBLES

STRUTURAUUX ET FONCTIONNELS

DU SYSTEME MANDUCATEUR

DANS LE CAS DE DEAFFERENTATION

AIGUES OU DEGENERATIVES

1. Lésions dégénératives.

1.1. Ataxie de Friedreich.

La littérature est très pauvre concernant les manifestations orales de la maladie de Friedreich, et plus particulièrement l'atteinte des fonctions de l'appareil manducateur.

1.1.1. Troubles de la phonation.

Dans l'ataxie de Friedreich, les troubles phonatoires font partie des troubles fonctionnels oro-faciaux les plus caractéristiques de la maladie et sont les seuls étudiés [Ackermann et col., 1995]. La diadococinésie et la prosodie évaluent plus précisément cette fonction.

► La **diadococinésie orale** est la répétition rapide de syllabes, qui exige des mouvements articulatoires alternants. Elle représente une mesure sensible des troubles de la motricité orofaciale. **Dans l'ataxie de Friedreich, la diadococinésie orale est perturbée.**

L'étude de Ackermann et col. (1995) analyse acoustiquement les répétitions syllabiques rapides chez les patients souffrant d'une ataxie de Friedreich. Ils enregistrent, chez ces patients, le nombre moyen de syllabes par respiration, la durée moyenne des syllabes, et les impressions articulatoires en terme de pourcentage de fermeture incomplète, à l'aide d'un programme informatique adapté. Mis à part quelques sujets qui ne présentent que des déficits moteurs minimes, chez tous les autres patients au moins une des mesures de diadococinésie se situe au-dessus de la normale. En comparaison des sujets contrôles, les patients atteints de l'ataxie de Friedreich montrent une diminution du débit syllabique. Les paramètres diadococinésiques indiquent que les patients ataxiques ont des troubles fonctionnels spécifiques, en rapport avec les atteintes structurales de déafférentation.

Pour expliquer ces troubles, deux hypothèses peuvent être émises. **D'une part, les patients atteints de l'ataxie de Friedreich ont des déficits ataxiques sévères qui peuvent, en partie, expliquer la baisse du débit syllabique. D'autre part, des afférences**

cérébelleuses peuvent perturber d'autres systèmes fonctionnels. C'est le cas des voies cortico-bulbaires qui, lorsqu'elles sont atteintes, sont responsables d'un ralentissement des mouvements articulatoires. Avec la progression de la maladie, la dégénérescence des voies cortico-spinales s'étend aux projections cortico-bulbaires, contribuant à la diminution de la vitesse articulaire.

► Les **caractéristiques prosodiques** correspondent à l'étude du débit, de la fréquence, et de l'intonation du langage. La prosodie est un aspect primordial d'une communication normale.

Le Dorze et col. en 1998 fait une étude comparative des caractéristiques prosodiques chez dix patients ataxiques et dix sujets normaux. Ils étudient la relation entre les variables prosodiques et le taux d'intelligibilité de la parole des patients. Vingt phrases en français sont prononcées par chaque patient ; chaque phrase est enregistrée et analysée par un logiciel informatique adapté. L'étude révèle que certains des patients ataxiques ont des caractéristiques prosodiques significativement altérées. L'analyse révèle un taux moyen de parole inférieur chez les patients atteints de l'ataxie de Friedreich (3,2 syllabes / seconde) en comparaison au groupe témoin (4,7 syllabes / seconde). De plus, les patients atteints de l'ataxie de Friedreich ont moins de différence d'intonation que les sujets sains (respectivement 44,9 Hz contre 77,9 Hz). Enfin, les scores d'intelligibilité varient entre les deux groupes : en effet, la lecture d'un texte standard a été jugée moins intelligible chez les patients ataxiques que chez les patients témoins.

Dans l'état actuel des connaissances, les troubles prosodiques observés dans l'ataxie de Friedreich ne sont pas mis en relation avec une atteinte structurale précise.

Les autres fonctions oro-faciales telles que la mastication ou la déglutition n'ont pas fait l'objet d'étude particulière ; cependant il est décrit dans la littérature que l'ataxie provoque un manque de brossage physiologique ayant des répercussions sur la santé bucco-dentaire.

1.1.2. Répercussions sur la santé bucco-dentaire.

Les patients ataxiques présentent une grande sensibilité à la carie et aux atteintes parodontales. Comparé aux populations dites « saines » et de même classe d'âge, les troubles parodontaux et cariogènes sont plus prononcés, et il existe des différences topographiques de localisation de la plaque et de l'inflammation gingivale.

En 1977, Bigot et Coirault évaluent l'état dentaire global de sept sujets atteints de l'ataxie de Friedreich, évalué par l'indice C.A.O. Les dents du maxillaire sont plus touchées par le processus carieux puisque 56% des caries des patients atteints de la maladie de Friedreich se trouvent au maxillaire et les molaires ont une susceptibilité plus grande à la carie.

Les auteurs mesurent également la quantité de plaque et l'état gingival à travers les indices respectifs de Green et Vermillon et de Loe et Silness (G.I. : Gingival Index). Si l'indice de plaque dentaire est nul sur 22% des surfaces dentaires examinées, il est égal à un sur 42% des surfaces examinées. La plaque est plus importante au maxillaire qu'à la mandibule. La plus grande quantité de plaque se situe dans la région incisive, significativement plus importante sur la face vestibulaire que sur la face linguale. Par ailleurs, l'indice gingival signale que les phénomènes inflammatoires sont aussi élevés au maxillaire qu'à la mandibule, et la gravité de la pathologie est plus importante à la mandibule qu'au maxillaire. Il ressort que la région incisive est plus touchée par les phénomènes inflammatoires.

On peut par ailleurs supposer que l'apport de nourriture molle ou semi-liquide chez ces patients ayant des difficultés de la coordination motrice des mouvements masticatoires contribue à l'accumulation de la plaque dentaire. L'hygiène dentaire permet une nette amélioration de l'état dentaire. Par conséquent, le chirurgien-dentiste se doit de participer, au sein d'une équipe médicale et d'un équipement adapté au traitement dentaire de ces patients.

1.2. Sclérose en plaques.

La sclérose en plaques correspond à un trouble dégénératif périphérique qui peut affecter l'ensemble des fibres nerveuses myélinisées. Parfois, ces symptômes permettent d'effectuer le diagnostique de sclérose en plaques. Nous envisagerons ici la symptomatologie inhérente à l'atteinte du nerf trijumeau.

Très peu d'études ont été publiées à ce niveau mais elles relatent des douleurs localisées dans toute la région oro-faciale, des paresthésies, des pertes du goût, des contractions musculaires incoordonnés et incontrôlés, des difficultés à ouvrir la bouche, ou à déglutir [Jude, 1987].

1.2.1. La douleur.

L'étude clinique de Jude, portant sur 77 patients atteints de sclérose en plaques, révèle que 30% des patients se plaignent de douleurs dont 10% sont oro-faciales dont 3% seulement, ont une origine dentaire (3%). Une étude, plus récente, rapporte 4% d'algies [Symons et coll., 1993].

Des **algies trigéminales** peuvent survenir, causées par la présence de plaques neurodégénératives le long du nerf dentaire mandibulaire. Le diagnostique différentiel avec les algies dentaires ou avec une névralgie est souvent difficile.

Une étude clinique menée sur 22 patients atteints de sclérose en plaques montre l'existence de **pathologie des articulations temporomandibulaires (ATM)**. L'examen des ATM révèle des troubles dysfonctionnels donnant des douleurs articulaires et musculaires chez les patients malades [Symons et col., 1993]. Des claquements articulaires sont retrouvés chez 7 patients sur 22, associés à un inconfort ou à une douleur dans les mouvements de la mandibule. Selon les auteurs, la dégénérescence nerveuse induite par la sclérose en plaques entraîne l'**atrophie du muscle masséter** qui expliquerait la perte de l'équilibre occlusale aboutissant à ces troubles fonctionnels de l'ATM.

1.2.2. Les paresthésies.

Environ un tiers des patients décrivent une paresthésie et dans la majorité des cas c'est au niveau de la face qu'elle est retrouvée. Elle peut être le premier symptôme d'une sclérose en plaques et peut être le seul symptôme pendant plusieurs années [Jude, 1987].

1.2.3. Les spasmes musculaires.

Des lésions dans la zone du noyau du nerf facial et de son tractus peuvent expliquer les spasmes musculaires incontrôlés. Ces altérations peuvent prendre l'aspect de **myokinies** ou de **fasciculations des muscles innervés par le nerf facial**. Dans l'étude de Jude en 1987, un patient sur cinq décrit ces secousses musculaires incontrôlées

Les myokinies des muscles faciaux peuvent être également des signes précoces d'apparition de la maladie si elles deviennent continues et régulières [Jude, 1987].

1.2.4. La mastication.

L'atteinte de la mastication ne peut pas s'expliquer par l'atteinte du noyau moteur trigéminal qui n'est généralement pas atteint dans la sclérose en plaques [Jude, 1987]. Elle est retrouvée chez un patient sur dix environ.

1.2.5. La dysphagie.

La dysphagie est reportée chez un patient sur cinq. Elle peut-être due à une altération nerveuse du nerf hypoglosse (nerf moteur de la langue), du nerf trijumeau (innervation du palais) ou des nerfs glosso-pharyngien et pneumogastrique (innervation du pharynx) [Jude, 1987].

1.2.6. La phonation.

Son atteinte est rare, elle découle de l'altération possible du nerf hypoglosse [Jude, 1987 ; Symons et col., 1993].

1.2.7. Les soins dentaires.

Les patients peuvent avoir une perte partielle de leur coordination motrice diminuant ainsi la dextérité manuelle à maintenir une hygiène orale convenable. Ceci entraîne un dépôt de plaque dentaire plus important susceptible de favoriser l'émergence de pathologies des tissus mous et des tissus durs de la cavité orale. Une étude clinique sur 22 patients a étudié l'habileté des patients atteints de sclérose en plaques au brossage des dents. Seulement cinq patients déclaraient n'avoir aucune difficulté pour maintenir une bonne hygiène [Symons et coll., 1993]. En dépit de cette dextérité diminuée, l'utilisation d'indices tels que le C.A.O. ou le C.P.I.T.N (Community Periodontal Index of Treatment Needs) n'a pas révélé de différence significative entre les patients atteints et un échantillon de personnes normales. Cependant, les auteurs reconnaissent que le groupe de patients est restreint et qu'ils étaient tous volontaires pour effectuer l'étude.

2. Lésions aiguës.

On a vu que la déafférentation correspond à une perte des entrées afférentes émanant du système nerveux périphérique. Ce chapitre s'attache à étudier les répercussions d'une déafférentation soudaine. Elle peut affecter plusieurs types cliniques et survenir après amputation ou au cours d'un zona [Le Garnier, 1958].

Dans le système manducateur, ce type de pathologie survient lors de section ou de compression nerveuses ou lors d'un zona trigéminal.

Les accidents nerveux les plus fréquents ont lieu lors de l'avulsion des dents de sagesse mandibulaire ou lors d'ostéotomies pratiquées pour effectuer des avancées ou des reculs mandibulaires.

2.1. Accidents nerveux lors d'avulsions de dents de sagesse [Seigneuric et col., 2000].

2.1.1. Lésions du nerf alvéolaire inférieur.

Les lésions du nerf alvéolaire inférieur sont possibles lors de l'avulsion des dents de sagesse inférieures, région où le canal mandibulaire contracte des rapports étroits avec la troisième molaire. Les lésions de ce nerf sensitif vont de la simple contusion à l'étirement jusqu'à la section vraie, déterminant dans la période postopératoire immédiate une anesthésie labiomentonnière de l'hémilèvre correspondante.

L'atteinte du nerf alvéolaire entraîne dans son territoire des troubles structuraux et fonctionnels divers, plus ou moins handicapants. Il peut s'agir d'anesthésies partielles ou complètes, de zones d'hypoesthésie ou de paresthésies. Les manifestations cliniques sont nombreuses, gênant le patient de manière variable, parfois invalidante. Classiquement, la plupart des récupérations, lorsqu'elles ont lieu, se réalisent de manière progressive ou rapide durant les six premiers mois qui suivent le traumatisme. Dans un délai de dix huit mois, les améliorations se font sans récupération complète.

Le patient peut présenter des **plaies** de la lèvre inférieure consécutives aux morsures. Ces plaies surviennent surtout sur la face muqueuse de la lèvre inférieure. Le **bol alimentaire s'accumule dans le vestibule**, le **sujet bave** lors des stimulations salivaires ; il émet des postillons ; lorsqu'il boit, il ne sent pas le bord du récipient laissant échapper une partie du liquide. Il peut se brûler avec une cigarette et, éprouver des difficultés d'élocution. Il peut présenter un **tic de tremblement de l'hémilèvre et avoir des sensations de fourmillements**, et de brûlures de la région sous-commissurale.

Des algies sont souvent décrites, elles sont continues ou entrecoupées d'épisodes paroxystiques. Ces douleurs de déafférentation peuvent être très vives, incluant toute la région de l'hémimandibule, irradiant vers l'oreille, le pharynx, le menton. Elles peuvent durer plusieurs heures, augmenter lors de la mastication ou d'une exposition au froid ; elles peuvent être aussi insomniantes. **Lorsque les troubles persistent, ils peuvent avoir un retentissement important sur la vie sociale, avec la perspective d'un véritable handicap « à vie ».**

2.1.2. Lésions du nerf lingual.

L'atteinte de nerf lingual est une complication classique de l'extraction des dents de sagesse mandibulaire.

Sur le plan sensitif, une lésion du nerf entraîne une anesthésie, **une hypoesthésie, ou des paresthésies de l'hémilangue concernée** (les deux tiers antérieurs de la langue) avec comme conséquences des morsures de son bord lors de la mastication. Ces troubles sont mal tolérés et invalidants, d'autant plus que l'évolution se fait parfois sur un mode algique, dysesthésique.

L'évolution de tels déficits est imprévisible. A côté des récupérations complètes et rapides, nombreux sont les cas où le retour à une sensibilité normale et totale ne se fait qu'au bout de douze à dix huit mois. Enfin, il n'est pas rare de voir des hypoesthésies ou anesthésies au-delà de ce délai. Un certain nombre de signes cliniques permettent de déterminer la réalité d'une lésion ancienne du nerf lingual : cicatrices et empreintes de dents sur le bord de la langue, présence de **tartre, parodontopathie et troubles de l'A.T.M. du côté atteint du fait de la mastication unilatérale.**

2.1.3. Lésions du nerf mentonnier.

Le nerf mentonnier réalise l'innervation sensitive du menton et de la lèvre inférieure muqueuse et cutanée. Des lésions complètes ou partielles de cet axe nerveux entraînent des troubles sensitifs dans son territoire.

2.2. Accidents nerveux lors d'ostéotomies maxillaires ou mandibulaires.

Les troubles de déafférentation, qui correspondent à un déficit sensitif, peuvent être la conséquence d'une contusion nerveuse lors d'un acte de chirurgie concernant les maxillaires. L'atteinte du nerf alvéolaire inférieur est une de complications les plus fréquentes des ostéotomies mandibulaires.

En 2005, Jarrosson et col. examinent l'expression clinique des troubles sensitifs (tact) chez quarante patients âgés de 14 à 58 ans présentant une dysmorphose dento-squelettique de classe II ou classe III. Ces patients ont bénéficié d'une ostéotomie sagittale des branches montantes de la mandibule. Un questionnaire évalue subjectivement les plaintes et leur mode d'expression. Il reprend les différentes fonctions oro-faciales liées au nerf alvéolaire inférieur. Les patients décrivent la perception générale de leur sensibilité, et le retentissement éventuel d'un trouble sensitif sur l'alimentation, l'élocution, l'expression faciale, les actes de la vie quotidienne et la vie sociale. Les tests cliniques utilisés sont le toucher statique (une pointe appliquée sur la zone d'innervation du nerf alvéolaire inférieur), et le toucher discriminatif (deux pointes fines appliquée sur la zone étudiée et écartées progressivement jusqu'à ce que le patient distingue deux points séparés).

Avec le toucher statique, le patient doit être capable de sentir la pointe, et de décrire la sensation perçue (normale, anormale sous forme d'anesthésie ou de dysesthésie). Cette technique simple étudie les fibres A α myélinisées de gros diamètre à réponse rapide (fibres plus fragiles présentant une régénération lente et de mauvaise qualité après un traumatisme). Le test discriminatif s'intéresse aux fibres A α myélinisées de gros diamètre à réponse lente. Enfin un examen électro-physiologique (potentiels évoqués somesthésiques) reposant sur l'enregistrement de l'activité électrique au sein du cortex cérébral sensitif, secondairement à une stimulation électrique dans le territoire du nerf mentonnier est effectué. Une électrode stimulatrice est mise en place à l'aplomb de la commissure labiale et une électrode de recueil est piquée dans le cuir chevelu, en regard de l'aire corticale pariétale sensitive controlatérale à la stimulation. Les ondes recueillies sont définies par leur latence (= temps d'apparition depuis la stimulation) et l'amplitude de leur pic reflètent la fonction et l'intégrité du trajet nerveux. Un potentiel évoqué somesthésique anormal est défini par un allongement de latence et/ou une modification d'amplitude.

Les résultats de cette étude indiquent que 77% des patients décrivent des dysesthésies. Parmi ces patients, 56% ne ressentent aucune gêne, et 44% sont gênés de manière occasionnelle. Par ailleurs, 60% des tests au toucher sont perturbés. La récupération sensitive arrive après celle de la température, et de la douleur.

La plus grande incidence de plaintes subjectives par rapport aux anomalies cliniques est expliquée par le phénomène de réorganisation corticale. La sensation dysesthésique

représente un désordre d'intégration centrale d'informations véhiculées par les fibres nerveuses, alors qu'une réponse anormale à un test clinique reflète simplement le fait que les voies périphériques, c'est-à-dire les fibres nerveuses, sont inaptes à conduire l'information. Le système nerveux central agirait, pour compenser la perte liée à l'atteinte périphérique, en diminuant les seuils de stimulation, créant ainsi des dysesthésies sur les territoires nerveux qui peuvent n'être que partiellement atteints. La réorganisation peut ainsi créer une hypersensibilité de la peau adjacente au territoire atteint en cherchant à améliorer sa représentation somesthésique.

Les potentiels somesthésiques évoqués représentent le meilleur test objectif d'évaluation de la fonction nerveuse avec la meilleure corrélation, plainte du patient - résultat objectif, et présentant une grande sensibilité par rapport à la lésion nerveuse. Cet examen permet de détecter des lésions nerveuses non détectables cliniquement. L'étude de l'amplitude et de la latence des différentes ondes permet de visualiser une perturbation de la transmission nerveuse et donc d'objectiver une lésion sur les voies de transmission de l'influx nerveux : les latences retardées signifient une altération de la distribution de l'activité électrique sur le cortex cérébral et donc un ralentissement des salves le long du nerf. La plupart des auteurs considèrent les retards de latence comme le signe le plus significatif de l'atteinte nerveuse. L'amplitude permet d'estimer le nombre de fibres nerveuses ; une diminution d'amplitude signe une perte axonale ou une régénération, alors que l'augmentation de la latence signe une démyélinisation.

2.3. Le zona trigéminal.

Le zona est une infection qui est due à une réactivation du virus de la varicelle ou virus 3 humain (HERPESVIRUS 3, HUMAN). Evoluant par poussée et associée à des douleurs très sévères (From Dorland, de 27th ed), le zona est une maladie de déafférentation aigue, le virus infectant les fibres nerveuses par leur gaine de myéline.

2.3.1. Pathogénie.

Le zona est une maladie virale qui provoque la varicelle en primo-infection et le zona quand il y a résurgence. Le virus impliqué est le virus herpes zoster ou virus VZ. . Lors de la varicelle, le virus pénètre et se multiplie dans les voies aériennes supérieures, passe dans le sang, puis atteint la peau, sa principale cible. Là, il induit une éruption vésiculaire caractéristique ayant la forme de petites gouttelettes. Une fois l'éruption disparue, le virus s'installe dans les ganglions nerveux sensitifs (racines rachidiennes postérieures, crâniennes, dorsales) où il demeurera définitivement. Il entame alors une période de latence plus ou moins longue, voire définitive. Lors de résurgence virale, le virus envahit les territoires sensitifs.

Si la localisation intercostale est la plus classique, le zona trigéminal est loin d'être exceptionnel.

Les sujets âgés semblent être plus volontiers atteints. On l'appelle aussi la varicelle du vieillard. Le zona de la cinquième paire crânienne débute, en général, par des douleurs difficiles à supporter, qui peuvent paraître d'origine dentaire. Quelques jours plus tard, apparaissent des vésicules sur le territoire cutané d'une ou plusieurs branches du nerf. Cette éruption est unilatérale. L'évolution est habituellement favorable. Pourtant elle est parfois suivie de complications sérieuses dont de pénibles séquelles douloureuses.

La pathogénie du zona est encore mystérieuse. La maladie se décompose en une primo-infection : la varicelle et une maladie secondaire : le zona.

Il survient chez les sujets ayant des anticorps sériques mal adaptés pour la destruction du virus. Il survient d'ailleurs avec une plus grande fréquence chez les sujets

immunodéprimés. Dans certains cas, et notamment lorsqu'il se produit une baisse des défenses immunitaires, ou sous l'effet d'un stress (traumatisme, par exemple), le virus peut se réactiver et infecter le nerf correspondant au ganglion qu'il occupait. Selon toute vraisemblance, le virus persisterait sous forme de provirus dans le ganglion trigéminal.

Le virus se développe dans le territoire cutané sensitif dépendant du territoire nerveux infecté. La diffusion peut se faire par voie centrifuge ou par voie centripète [Perol, 1973]. Elle expliquerait la double localisation zonateuse, cutanée et nerveuse, ainsi que les possibilités de complications et d'extensions.

2.3.2. Les formes cliniques.

Les différentes formes cliniques correspondent aux territoires sensitifs de la face innervés par les trois branches sensitives trigéminales qui sont le territoire ophtalmique innervé par le V1, le territoire du maxillaire supérieur innervé par le V2 et le territoire du maxillaire inférieur innervé par le V3.

- Au niveau du **nerf ophtalmique**, dès la période pré-éruptive, les douleurs sont très vives, à type d'élançements en éclairs ou de brûlure au « fer rouge » siégeant dans la région péri-orbitaire et le front. Elles s'accompagnent de dysesthésies de l'hémiface pouvant évoluer vers une hypoesthésie ou même une anesthésie complète du territoire frappé signant une déafférentation post- zostérienne.
- Au niveau du **nerf maxillaire**, les vésicules sont présentes sur la moitié du palais et du voile, la face interne d'une joue, la partie antérieure du vestibule buccal. L'exploration de la sensibilité cutanée montre une hypoesthésie discrète mais réelle dans le territoire sous-orbitaire.
- Au niveau du **nerf mandibulaire**, l'éruption peut être muqueuse ou cutanée. Pour le nerf dentaire inférieur, le territoire cutané s'étend à la partie moyenne de la joue et le territoire muqueux à la face interne de la joue et aux parties postérieures des vestibules buccaux supérieurs et inférieurs, y compris la fibro-muqueuse gingivale.

Pour le nerf lingual, le territoire comprend la muqueuse en avant du « V » lingual, la muqueuse du plancher buccal et la fibro-muqueuse gingivale. L'hémilangue étant tuméfiée, immobilisée entre les arcades dentaires et couverte d'ulcérations douloureuses au moindre contact, la mastication et la phonation sont rendues pénibles.

➤ Les algies.

La douleur est la constante la plus commune des cas cliniques, elle précède l'éruption vésiculaire. Elle est de type de brûlure, avec une sensation de broiement, d'application de fer rouge ou de ruissellement d'eau bouillante. Elle est continue ou paroxystique, lancinante, térébrante. Elle empêche le sommeil. Elle cède avec la guérison, tout au moins chez l'enfant. Par contre, chez les sujets âgés, elle peut persister, résistant à tout traitement : on parle d'algie post-zostérienne, grave séquelle du zona [Kissel et Dureux, 1985].

2.3.3. Histologie des lésions nerveuses [Bensoussan, 1980].

Le virus est localisé dans le ganglion rachidien postérieur ou son homologue crânien et la racine sensitive ou il se multiplie. L'inflammation ainsi déclenchée, explique les douleurs qui précèdent l'éruption.

On distingue, des lésions interstitielles sous forme d'infiltration lymphocytaire, de dilatation vasculaires accompagnées d'hémorragies et d'îlots de nécrose [Delaire et coll., 1964], et des lésions parenchymateuses répondant à des altérations allant de la chromatolyse à l'atrophie. Celles-ci aboutissent quelquefois à la destruction presque complète du ganglion. Il en résulte une gliose cicatricielle secondaire.

Les lésions des nerfs périphériques, de la moelle et du sympathique. Elles sont du même type que les lésions ganglionnaires.

L'extension du virus par voie centrifuge provoque une névrite périphérique [Diet, 1978]. Le plus souvent, il s'agit d'une inflammation aiguë du nerf afférent, susceptible de rétrograder spontanément. Le nerf est congestif, infiltré de petites cellules rondes.

Si les corps cellulaires ganglionnaires sont lésés, leurs prolongements nerveux subissent une dégénérescence wallérienne et il se forme secondairement une sclérose cicatricielle. Même dans les zones non compliquées, le processus pathologique ne s'arrête pas au premier neurone sensitif et au ganglion rachidien. Il atteint la moelle, principalement la corne postérieure avec la gaine arachnoïdienne correspondante. De la corne postérieure, le processus peut se propager à la corne latérale provoquant les troubles sympathiques et trophiques habituels de l'affection. Parfois, il touche la corne antérieure et entraîne la paralysie. Cependant, l'atteinte du nerf moteur lui-même, dans son trajet est possible avec infiltration et dégénérescence à proximité du ganglion lésé. Par ailleurs, il n'est pas rare que les lésions remontent beaucoup plus haut dans la moelle et envahissent l'encéphale ou encore elles intéressent la moelle du côté opposé [Diet, 1978].

La symptomatologie regroupe des troubles de la sensibilité. Ceux-ci sont inconstants et variables, et existent sous forme d'hypo ou d'anesthésie. Ils peuvent s'accompagner d'algies. On peut constater d'abord des zones limitées d'hyperesthésie très vive localisées aux placards éruptifs : c'est le syndrome d'anesthésie douloureuse, à laquelle une anesthésie succède. La récupération rapide de la sensibilité est un élément favorable. L'hypoesthésie déborde parfois légèrement le territoire atteint. L'anesthésie est globale, tant superficielle que profonde. L'hypoesthésie ou l'anesthésie peut persister dans le territoire de l'éruption, surtout après un zona du nerf dentaire inférieur. Le retour à la sensibilité normale est cependant la règle.

CONCLUSION

Ce travail sur un modèle animal de déafférentation dégénérative spinale et trigéminal, nous a permis de mettre en lumière qu'une lésion du système sensitif entraîne des modifications neurochimiques et métaboliques des régions du système nerveux central impliquées dans la sensorimotricité. Les informations afférentes sont indissociables de toutes fonctions motrices, en effet celles-ci sont nécessaires à l'élaboration d'un acte moteur.

Les résultats obtenus avec le modèle animal « *dystonia musculorum* », incitent à envisager le fait que des lésions de déafférentation pourraient entraîner un déficit des fonctions manducatrices de la même façon qu'elles entraînent des troubles locomoteurs.

Chez l'homme, dans les lésions de déafférentations aiguës du système trigéminal, la littérature ne rapporte pas ou très peu de répercussions fonctionnelles sur le système moteur manducateur. En effet, des études à court ou à moyen terme sont insuffisantes pour mettre en évidence de tels troubles. Même si ceux-ci peuvent être invalidants, ils sont d'importance moindre par rapport aux algies importantes que peuvent induire ce genre de lésion.

Dans des pathologies dégénératives, les atteintes du système trigéminal à long terme donnent des modifications durables des fonctions motrices du système manducateur. Il existe des atteintes motrices au niveau de la phonation, de la déglutition ou de la mastication avec des troubles du cycle masticatoire. Ceci est suggéré chez nos souris *Dst^{dt-J}*, avec la visualisation de dents abrasées témoignant d'une hyperactivité musculaire vraisemblablement induite au niveau central.

- BIBLIOGRAPHIE -

ACKERMANN H.

Oral diadochokinesis in neurological dysarthrias.

Folia Phoniatr Logop, 1995, 47, 15-23.

AL ALI S.Y., AL ZUHAIR A.G.H.

Fine structural study of the spinal cord and spinal ganglia in mice afflicted with a hereditary sensory neuropathy, *dystonia musculorum*.

Submicrosc Cytol pathol, 1989, 21, 737-48.

ASE A.R., SRAZIELLE C., HEBERT C., BOTEZ M.I., LALONDE R., DESCARRIES L.,
READER T.A.

Central serotonin system in Dystonia musculorum mutant mice: biochemical, autoradiographic and immunocytochemical data.

Synapse, 2000, 37, 179-93.

BEAR M.F., CONNORS B.W., PARADISO M.A.

Neurosciences. A la découverte du cerveau.

Edition Pradel 2002 ; 2^{ème} éd. ; 260-538.

BENSOUSSAN J.

Le zona des nerfs maxillaires supérieur et dentaire inférieur.

Thèse d'université de Paris V, Faculté dentaire, 1980.

BERNIER G., DE REPENTIGNY Y., MATHIEU M., DAVID S., KOTHARY R.

Dystonin is an essential component of the schwann cell cytoskeleton at the time of myelinisation.

Development, 1998, 125, 2135-48.

BERNIER G., BROWN A., DALPE G., MATHIEU M., DE REPENTIGNY Y., KOTHARY R.

Dystonin transcript are altered and their levels in the mouse neurological mutant *dt^{24j}*.

Biochem Cell Biol, 1995, 73, 605-09.

BERNIER G., BROWN A., DALPE G., DE REPENTIGNY Y., MATHIEU M., KOTHARY R.

Dystonin expression in the developing nervous system predominates in the neurons that degenerate in *dystonia musculorum* mutant mice.

Mol Cell Neurosci, 1995, 6, 509-20.

BERNIER G., KOTHARY R.

Prenatal onset of axonopathy in *dystonia musculorum* mice.

Dev Genet, 1998, 22, 160-68.

BERGER J.R., SHERAMATA W.A., MELAMED E.

Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclérosis.

Arch Neurol, 1984, 41, 747-50.

BIGOT C., COIRAULT J.

Incidences dentaires et parodontales de deux maladies du système: la maladie de Friedreich et la maladie de Duchenne de Boulogne.

Inf Dent, 1977, 39, 23-42.

BOURRE J.M.

Effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau.

Rev Neurol, 2004, 160, 767-92.

BRONSON R.T., SWEET H.O., SPENCER C.A., DAVISSON M.T.

Genetic and age related models of neurodegeneration in mice : dystrophic axons.

J.Neurogenet, 1992, 8, 71-83.

BROWN A., DALPE G., MATHIEU M., KOTHARY R.

Cloning and characterization of the neural isoforms of human dystonin.

Genomics, 1995, 29, 777-80.

BUNGE M.B., WILLIAMS A.K., WOOD P.M.

Neuron-Schwann cell interaction in basal lamina formation.

Dev. Biol., 1982, 92, 449-60.

CHAUTARD M.

Caractéristiques histologiques et histochimiques de muscles squelettiques chez la souris *dystonia musculorum*.

Mémoire de D.E.A. de métabolisme et mécanisme d'action des médicaments en pharmacologie clinique , 2004.

CAMPBELL R., PETERSON A.C.

An intrinsic neuronal defect operates in *dystonia musculorum* : a study of dt/dt vs +/- chimeras.

Neuron, 1992, 9, 693-703.

CONFAVREUX C., VUKUSIC S., ACHITI J.

Diagnostic criteria according to the different clinical forms.

Rev Neurol, 2001, 157, 8-9, 907-9.

CHAMBERLAIN S., SHAW J., ROWLAND A., WALLIS J., SOUTH S., NAKAMARA Y., VON GABAIN A., FARRELL M., WILLIAMSON R.

The mutation causing Friedreich's ataxia maps to human chromosome 9p22.

Nature, 1988, 334, 248-50.

DALPE G., MATHIEU M., COMTOIS A., ZHU E., WASIAK S., DE REPENTIGNY Y., LECLERC N, KOTHARY R.

Dystonin-deficient mice exhibit an intrinsic muscle weakness and an instability of skeletal muscle cytoarchitecture.

Dev Biol, 1999, 210, 367-80.

DALPE G., LECLERC N., VALLEE A., MESSER A., MATHIEU M., DE REPENTIGNY Y., KOTHARY R.
Dystonin is essential for maintaining neural cytoskeleton organisation.
Mol Cell Neurosci, 1998, 10, 243-57.

DE REPENTIGNY Y., DESCHENNE-FURY J., JASMIN B.J., KOTHARY R.
Impaired fast axonal transport in neurons of the sciatic nerves from *dystonia musculorum* mice.
J. Neurochem., 2003, 86, 564-71.

DEISS V., STRAZIELLE C., LALONDE R.
Regional brain variations of cytochrome oxidase activity and motor co-ordination in *staggerer* mutant mice.
Neuroscience, 1999 ; 3 : 903-911.

DELAIRE J., GAILLARD A., BILLET J., RENAUD Y.
Le zona et ses manifestations faciales.
Actua Sto OdontoStomatolo, 1964, 65, 7-20.

DUCHEN L.W.
Dystonia musculorum – An inherited disease of the nervous system in the mouse.
Adv. Neurol., 1976, 14, 353-65.

DUCHEN L.W., STRICH S.T., FALCONER D.S.
Clinical and pathological studies of an hereditary neuropathy in mice (*dystonia musculorum*).
Brain, 1964, 87, 367-78.

DE REPENTIGNY Y., DESCHENES-FURRY J., JASMIN B.J., KOTHARY R.
Impaired fast axonal transport in neurons of the sciatic nerves from *dystonia musculorum* mice.
J Neurochem, 2003, 86, 564-71.

DIET J.F.
Zona du nerf trijumeau.
Thèse, Nantes, 1978, 684.

DOWLING J., YANG Y., WOLLMANN R., REICHARDT F., FUCHS E.
Developmental expression of BPAG1-n : insights into the spastic ataxia and gross neurologic degeneration in *dystonia musculorum* mice.
Dev Biol, 1997, 187, 131-42.

DYCK P.J., LAIS A.C.
Evidence for segmental demyelination secondary to axonal degeneration in Friedreich'ataxia.
In : Kakulas B.A. (ed) Clinical Studies in Myology.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1973, 253-63.

DYCK P.J., LAMBERT E.H., NICHOLS P.C.

Quantitative measurement of sensation related to compound action potential and number and sizes of myelinated and unmyelinated fibers of sural nerve in health, Friedreich's ataxia, hereditary sensory neuropathy, and tabes dorsalis.

In : Cobb W.A. (ed) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1971, 9, Elsevier, Amsterdam, 83-103.

EYER J., PETERSON A.

Neurofilament deficient axons and priary aggregates in viable transgenic mice expressing a neurofilaments- β -galactosidase fusion protein.

Neuron, 1994, 272, 1423-27.

FIX J.D.

Neuroanatomie

De Boeck Universite, édition 2002

FRANKLIN K.B.J., PAXINOS G.

The mouse brain in stereotaxic coordinates.

New York 1997 : Academic Press.

GASS A., KITCHEN N., MACMANUS D.G. et al.

Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis : lesion localization with magnetic resonance imaging.

Neurology, 1997, 49, 1142-4.

GUO L., DEGENSTEIN L., DOWLING J., YU Q.C., WOLLMANN R., PERMAN B., FUCHS E.

Gene targeting of bpag1, abnormalities in mechanical strength and cell migration in stratified epithelia and neurologic degeneration.

Cell 1995 ; 81 : 233-43.

GONZALEZ-LIMA F., JONES D.

Quantitative mapping of cytochrome oxidase activity in the central auditory system of the gerbil : a study with calibrated activity standards and metal-intensified histochemistry.

Brain Res 1994, 660 : 34-9.

GRANGER B.L., LAZARIDES E.

Desmin and vimentin coexist at the periphery of the myofibril Z disc.

Cell, 1979, 18, 1053-63.

HENDERSON T.A., RHOADES R.W., BENNET-CLARKE C.A., OSBORNE P.A., JOHNSON E.M., JACQUIN M.F.

NGF augmentation rescues trigeminal ganglion and principalis neurons, but not brainstem or cortical whisker patterns, after infraorbital nerve injury at birth.

J Comp Neurol, 1993, 336, 213-60.

- HO P.I., ASHLIN D., DHITAVAT S., ORTIZ D., COLLINS S.C., SHEA T.B., ROGERS E.
Folate deprivation induces neurodegeneration : roles of oxidative stress and increased homocysteine.
Neurobiol Dis, 2003, 14, 32-42.
- INOUE. T., KATO T., MASUDA Y., NAKAMURA T., KAWAMURA Y., MORIMOTO T.
Modifications of masticatory after trigeminal deafferentation in the rabbit.
Exp Brain Res, 1989, 74, 579-91.
- JACQUIN M.F., ZAHM D.S., HENDERSON T.A., GOLDEN J.P., JOHNSON E.M., RENEHAN W.E., KLEIN B.G.
Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris. X. Mechanisms underlying enlarged spared whisker projections after infraorbital nerve injury at birth.
J Neurosci, 1993, 13, 2946-64.
- JANOTA I.
Ultrastructural studies of an hereditary sensory neuropathy in mice (*dystonia musculorum*).
Brain, 1972, 95, 529-36.
- JARROSSON C., CORCIA P., GOGA D.
Evaluation du déficit sensitif du nerf alvéolaire inférieur après ostéotomie mandibulaire.
Rev. Stomato. Chir. Maxillofac., 2005, 106, 139-45.
- JITPIMOLMARD S., SMALL J., KING R.H.M., GEDDES J., MISTRA P., MCLAUGHLIN J., MUDDLE J.R., COLE M., HARDING A.E., THOMAS P.K.
The sensory neuropathy of Friedreich's ataxia : an autopsy study of a case with prolonged survival.
Acta Neuropathol, 1993, 86, 29-35.
- JUDE A.F.
Orofacial involvement in multiple sclerosis.
Spec Care Dentist, 1983, 3, 61-4.
- KISSEL P., DUREUX J.B.
Formes cliniques et complications du zona.
La revue du praticien, 1985, XI, 23, 2275-85.
- KLEIN B.G., RENEHAN W.E., JACQUIN M.F., RHOADES R.W.
Anatomical consequences of neonatal infraorbital nerve transection upon the trigeminal ganglion and vibrissa follicle nerves in the adult rat.
J Comp Neurol, 1988, 268, 469-88.
- KOMURO A., MORIMOTO T., IWATA K., INOUE T., MASUDA Y., KATO T., HIDAKA O.
Putative feed-forward control of jaw-closing muscle activity during rhythmic jaw movements in the anesthetized rabbit.
J Neurophysiol, 2001, 86, 2834-44.

KONINGSMARK B.W.

Methods for the counting of neurons.

In : Nauta Ebbesson (ed.), Contemporary Research Methods in Neuroanatomy, New York : Springer 1970 ; 315-40.

LAFON A.

Etude de l'activité métabolique régionale du système nerveux central chez la souris « *dystonia musculorum* ».

Mémoire de D.E.A. de métabolisme et mécanisme d'action des médicaments en pharmacologie clinique, 2005.

LALONDE R., JOYAL C., BOTEZ M.I.

Exploration and motor coordination in *dystonia musculorum* mutant mice.

Physiol Behav, 1994, 56, 277-80.

LALONDE R., JOYAL C.C., COTE C.

Swimming activity in *dystonia musculorum* mutant mice.

Physiol Behav, 1993, 54, 119-20.

LALONDE R., MARCHETTI N., STRAZIELLE C.

Primary neurologic screening and motor coordination of *Dst^{dt-J}* mutant mice (*dystonia muscularum*) with spinocerebellar atrophy.

Physiol Behav, 2005, 86, 46-51.

LAMARCHE J., LUNEAU C., LEMIEUX B.

Ultrastructural observations on spinal ganglion biopsy in Friedreich's ataxia, a preliminary report.

Can J Neurol Sci, 1982, 9, 137-9.

LE DORZE G., RYALL J., BRASSARD C., BOULANGER N., RATTE D.

A comparison of the prosodic characteristics of the speech of people with Parkinson's disease and Friedreich's ataxia with neurologically normal speakers.

Folia Phoniatr Logop, 1998, 50, 1-9.

LE GARNIER DELAMARE.

Dictionnaire des termes médicaux.

Maloise, 25^e édition, 1958, 27.

MAC LEOD J.G.

An electrophysiological and pathological study of peripheral nerves in Friedreich's ataxia.

J Neurol Sci, 1971, 12, 333-49.

MAKIN M.

The surgical management of Friedreich's ataxia.

An Roy Coll Sur Engl, 1958, 22, 1-10.

MATTSON M.P., SHEA T.B.

Folate and Homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders.

Neurosciences, 2005, 31, 1-10.

MESSER A.

Amino acid changes in the mouse mutant dystonia musculorum similar to those in Friedreich's Ataxia.

Can J Neurol Sci 1982 ; 9 : 185-8.

MILNER D.S., MAVROIDIS M., WEISLEDER N., CAPETANAKI Y.

Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function.

J Cell Biol, 2000, 150, 1283-98.

MOTT F.W.

A case of Friedreich's disease with autopsy.

Arch Neurol, 1907, 3, 180-200.

NUTT J.G., MUENTER M.D., ARONSON A., KURLAND L.T., MELTON L.J.

Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota.

Mov Disord, 1988, 3, 188-94.

OPPENHEIMER D.R., ESIRI M.M.

Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons.

In : Hume Adams J, 1992, Duchen L.W. (eds) Greenfield's Neuropathology, 5th edn., Edward Arnold, London, 988-1045.

PAXINOS G., WATSON C.

The rat brain in stereotaxic coordinates.

Academic Press, San Diego, 1986.

PEROL Y.

Virose et cavité buccale.

Rev de stomatol, Paris, 1973, 74, 62-6.

PICARD B., JURIE C., CASSARD-MALEK I., HOCQUETTE J.F., LEFAUCHEUR L., BERRI C., DUCLOS M.J., ALAMI-DURANTE H., RESCAN P.Y.

Typologie et ontogenèse des fibres musculaires chez différentes espèces d'intérêt agronomique.

INRA Productions Animales, 2003, 2, 117-23.

RENEHAN W.E., CRISSMAN R.S., JACQUIN M.F.

Primary afferent plasticity following partial denervation of the trigeminal brainstem nuclear complex in the postnatal rat.

J Neurosci, 1994, 14, 721-39.

RHOADES R.W., CHIAIA N.L., MOONEY R.D., KLEIN B.G., RENEHAN W.E., JACQUIN M.F.

Reorganization of the peripheral projections of the trigeminal ganglion following neonatal transection of the infraorbital nerve.

Somatosens Res, 1987, 5, 35-62.

RHOADES R.W., CHIAIA N.L., MACDONALD G.J., JACQUIN M.F.

Effect of fetal infraorbital nerve transection upon trigeminal primary afferent projections in the rat.

J Comp Neurol, 1989, 287, 82-97.

ROGERS D.C., JONES D.N.C., NELSON P.R., JONES M., QUILTER C.A., ROBINSON T.L., HAGAN J.J.

Use of SHIRPA and discriminant analysis to characterise marked differences in the behavioural phenotype of six inbred mouse strains.

Behav Brain Res, 1999, 105, 207-217.

SAULNIER R., DE REPENTIGNY Y., YONG V.W., KOTHARY R.

Alteration in myelination in the central nervous system of *dystonie musculorum* mice.

J Neurosci Res, 2002, 69, 233-42.

SAID G., MARION M.H., SELVA J., JAMET C.

Hypotrophic and dying-back nerve fibers in Friedreich's ataxia.

Neurology, 1986, 36, 1292-9.

SCHMUED L.C., HOPKINS K.J.

Fluoro-Jade B : high affinity fluorescent marker for the localisation of neuronal degeneration.

Brain Res, 2000 ; 874, 123-30.

SEIGNEURIC J.B., DENHEZ F., ANDREANI J.F., CANTALOUBE D.

Complications des extractions dentaires : prophylaxie et traitement.

Encycl Méd Chir, Edition scientifiques et médicales, Elsevier, 2000, 22-092-B-10, 13-7.

SOTELO C., GUENET L.

Pathologic changes in the CNS of *dystonia musculorum* mutant mouse : an animal model for human spinocerebellar Ataxia.

Neuroscience, 1988, 27, 403-24.

SPILLER W.G.

Friedreich's ataxia.

J Nerv Ment Dis, 1910, 37, 411-35.

STANLEY E., MESSER A., NORMAN L.

Effects of age and strain differences on the red nucleus of the mouse mutant *dystonia musculorum*.

Anat rec, 1983; 206, 313-8.

STRAZIELLE C., ASE A.R., LALONDE R., READER T.A.

Biochemical and autoradiographic studies of the central noradrenergic system in *dystonia musculorum* mutant mice.

J Chem Neuroanat, 2002, 23, 143-55.

STRAZIELLE C., KREMARK P., GHERSI-EGEA J.F., LALONDE R.

Regional brain variation of cytochrome oxidase activity and motor coordination in Lurcher mutant mice.

Brain Res 1998 ; 121 : 35-45.

SYMONS A.L., BORTOLANZA M., GODDEN S., SEYMOUR G.

A preliminary study into the dental health status of multiple sclerosis patients.

Spec Care Dentist, 1993, 13, 96-101.

TERMIN A., STARON R.S., PETTE D.

Myosin heavy chain isoforms in histochemically defined fibre types of rats muscle.

Histochemistry, 1990, 92, 453-57.

THIEBAUT F., GREINER G.F., ISCH F.

Some applications of electromyography in oto-neurology.

Confin Neurol, 1961, 21, 159-61

TRANCHANT C., BHATIA K.P., MARSDEN C.D.

Movement disorders in multiple sclerosis.

Mov Disord, 1995, 10, 418-23.

VERNET M.

Le zona du nerf trijumeau.

Thèse d'université de Nancy 1, Faculté dentaire, 1985.

WODA A.

Abrégé de physiologie oro-facial.

Edition Masson, 1983.

WAITE P.M.E., TRACEY D.J.

Trigeminal sensory system.

In : Paxinos(2eme ed.), The Rat Nervous System, Academic Press, 1995, 1, 705-23.

WONG-RILEY M.T.T.

Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker for neuronal activity.

TINS 1989 ; 12 : 94-101.

YANG Y., DOWLING J., YU Q.C., KOUKLIS P., CLEVELAND D.W., FUCHS E.

An essential cytoskeletal linker protein connecting actin microfilaments to intermediate filaments.

Cell, 1996, 86, 655-65.

ZHANG C., WONG-RILEY M.T.T.

Expression and regulation of NMDA receptor subunit R1 and neuronal nitric oxide synthetase in cortical neuronal cultures : correlation with cytochrome oxidase.

J Neurocytol, 1999, 28, 525-39.

ZEIGLER H.P., JACQUIN M.F., MILLER M.G.
Trigeminal sensorimotor mechanisms and ingestive behavior.
Neurosci Biobeh Rev, 1984, 8, 415-23.

LAFON (Arnaud) - Etude de la souris « *dystonia musculorum* », modèle d'une déafférentation spinale et trigéminal : contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives sensibles.

Nancy 2006, p 150

Th. : Chir-Dent. : Nancy -I : 2006

MOTS CLÉS : Déafférentation sensitive.
Modèle animal.
Système trigéminal.
Sensorimotricité.
Muscle masticateur.



LAFON (Arnaud) - Etude de la souris « *dystonia musculorum* » modèle d'une déafférentation spinale et trigéminal : contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives sensibles.

Th. : Chir-Dent. : Nancy -I : 2006

Des lésions aiguës du nerf trijumeau peuvent survenir dans la pratique de la chirurgie buccale. Si les altérations sensibles qui en résultent sont bien décrites dans la littérature, leurs répercussions structuro-fonctionnelles sont peu étudiées. Des lésions de déafférentation peuvent atteindre également le nerf trijumeau dans certaines maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaque ou la maladie de Friedreich.

Afin d'étudier les répercussions nerveuses centrales et périphériques d'une déafférentation sensitive primaire, nous avons analysé le comportement sensori-moteur et l'activité métabolique des muscles et du système nerveux central (analyse tissulaire régionale) de la souris « *Dystonia musculorum* » (*Dst*), un modèle animal présentant une perte des fibres sensibles primaires de gros diamètre (atteinte de la gaine de myéline) impliquées dans la proprioception et le tact épicritique. Malgré le caractère hypotonique et la baisse de 95% des performances motrices, les résultats montrent une activation métabolique des différents noyaux moteurs des nerfs crâniens. Une réorganisation histochimique des fibres musculaires a été associée à un phénomène de bourgeonnement des fibres terminales cholinergiques au niveau des plaques motrices.

Ces résultats indiquent qu'une lésion sensitive du trijumeau pourrait être à l'origine de troubles fonctionnels importants qu'il nous faut étudier à présent chez l'homme.

JURY :

Mlle C. STRAZIELLE
M. P. BRAVETTI
M. D. ANASTASIO
Mlle C. CLEMENT

Professeur des universités
Maître de Conférences des universités
Praticien hospitalier
Assistant hospitalier universitaire

Président
Juge
Juge
Juge

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Arnaud LAFON
16, Rue du Docteur Bernheim
54 000 NANCY

FACULTE D'ODONTOLOGIE

Jury : Président : C. STRAZIELLE – Professeur des Universités
 Juges : P. BRAVETTI – Maître de Conférences des Universités
 D. ANASTASIO – Praticien Hospitalier
 C. CLEMENT – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

présentée par: **Monsieur LAFON Arnaud, René**

né(e) à: **ARRAS (Pas de Calais)**

le : **10 Avril 1978**

et ayant pour titre : «**Etude de la souris « *dystonia musculorum* », modèle d'une déafférentation spinale et trigéminal : contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives** »

Le Président du jury,



C. STRAZIELLE

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



Autorise à soutenir et imprimer la thèse

N° 2478

NANCY, le 23 MAR 2006

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1



LAFON (Arnaud) - Etude de la souris « *dystonia musculorum* », modèle d'une déafférentation spinale et trigéminal : contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives sensibles.

Nancy 2006, p 150

Th. : Chir-Dent. : Nancy -I : 2006

MOTS CLÉS : Déafférentation sensitive.
Modèle animal.
Système trigéminal.
Sensorimotricité.
Muscle masticateur.

LAFON (Arnaud) - Etude de la souris « *dystonia musculorum* » modèle d'une déafférentation spinale et trigéminal : contribution à l'étude des pathologies humaines neurodégénératives sensibles.

Th. : Chir-Dent. : Nancy -I : 2006

Des lésions aiguës du nerf trijumeau peuvent survenir dans la pratique de la chirurgie buccale. Si les altérations sensibles qui en résultent sont bien décrites dans la littérature, leurs répercussions structuro-fonctionnelles sont peu étudiées. Des lésions de déafférentation peuvent atteindre également le nerf trijumeau dans certaines maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaque ou la maladie de Friedreich.

Afin d'étudier les répercussions nerveuses centrales et périphériques d'une déafférentation sensitive primaire, nous avons analysé le comportement sensori-moteur et l'activité métabolique des muscles et du système nerveux central (analyse tissulaire régionale) de la souris « *Dystonia musculorum* » (*Dst*), un modèle animal présentant une perte des fibres sensibles primaires de gros diamètre (atteinte de la gaine de myéline) impliquées dans la proprioception et le tact épicrotique. Malgré le caractère hypotonique et la baisse de 95% des performances motrices, les résultats montrent une activation métabolique des différents noyaux moteurs des nerfs crâniens. Une réorganisation histochimique des fibres musculaires a été associée à un phénomène de bourgeonnement des fibres terminales cholinergiques au niveau des plaques motrices.

Ces résultats indiquent qu'une lésion sensitive du trijumeau pourrait être à l'origine de troubles fonctionnels importants qu'il nous faut étudier à présent chez l'homme.

JURY :

Mlle C. STRAZIELLE

M. P. BRAVETTI

M. D. ANASTASIO

Mlle C. CLEMENT

Professeur des universités

Maître de Conférences des universités

Praticien hospitalier

Assistant hospitalier universitaire

Président

Juge

Juge

Juge

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Arnaud LAFON

16, Rue du Docteur Bernheim

54 000 NANCY