

THESE

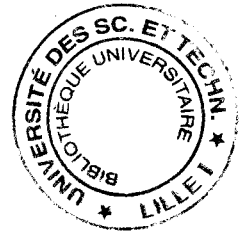
présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour l'obtention du
DOCTORAT D'UNIVERSITE DE LILLE

par

Soumeya FODILI - IN ALBON



**CONTRIBUTION A LA MISE EN EVIDENCE DU
ROLE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE
DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'ATROPHIE
MUSCULAIRE LIEE A L'ACTION DE LA
MICROGRAVITE SIMULEE**

Soutenu le 28 novembre 1996 devant le jury composé de :

M. J.P. ROUSSEAU
Université de Paris VI

(Président)

M^{me} G. LENSEL
Faculté des Sciences du Sport et de l'Education Physique de Lille II

(Rapporteur)

M. J.F. MARINI
Université d'Aix-Marseille II

(Rapporteur)

M^{me} Y. MOUNIER
Université des Sciences et Technologies de Lille I

(Examineur)

M. M. FALEMPIN
Université des Sciences et Technologies de Lille I

(Directeur)

Travail réalisé au Laboratoire de Physiologie des Structures Contractiles, Université des Sciences et Technologies de Lille.



Je tiens à remercier Madame le Professeur Y. MOUNIER qui m'a accueillie dans son laboratoire et mis à ma disposition le matériel et les installations nécessaires pour mener à bien ce travail. Je lui suis profondément reconnaissante pour son aide, ses conseils et la gentillesse dont elle a fait preuve à mon égard.

J'exprime mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur M. FALEMPIN pour avoir assuré la direction de cette thèse et pour m'avoir guidée tout au long de cette étude. Je le remercie également d'avoir toujours eu à coeur de me procurer des conditions matérielles satisfaisantes qui m'ont aidée à mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont à Madame le Professeur G. LENSEL qui m'a fait l'honneur de faire partie de mon jury et d'être rapporteur de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Monsieur le Professeur J. F. MARINI qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et me faire l'honneur d'être rapporteur de ma thèse.

Monsieur le Professeur J. P. ROUSSEAU m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma gratitude.

A. M. L'ENFANT a également participé à cette thèse. Qu'elle trouve ici ma profonde gratitude et ma sincère amitié pour ses encouragements, sa gentillesse et son soutien moral et affectif. Travailler avec elle a été un réel plaisir.

Ma vive et amicale reconnaissance à M. H. CANU pour son aide précieuse, ses encouragements et son soutien affectif.

Je tiens également à exprimer mes remerciements et mon amitié à D. LETERME qui m'a épaulé, conseillé et initié à l'esprit de recherche. Je lui dois beaucoup de ce que j'ai appris durant la préparation de cette thèse.

Mes remerciements à toutes celles et tous ceux du Laboratoire de Physiologie des Structures Contractiles qui étaient présents à mes côtés aux moments difficiles.

A ma mère

qui est ma source de force.

A mon père, ma soeur et mes frères.

A mon mari Charles

sans qui je n'aurais pas pu aller jusqu'au bout.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	5
1. ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DU MUSCLE STRIE SQUELETTIQUE	6
1.1. Le muscle squelettique	6
1.1.1. Les différents types de muscles	6
1.1.2. Les différents types de fibres musculaires striées	7
1.2. L'innervation motrice du muscle	8
1.3. L'unité motrice	8
1.4. Les mécanorécepteurs spécifiques	11
1.4.1. Fuseaux neuromusculaires	11
1.4.2. Innervation motrice du fuseau neuromusculaire.....	12
1.4.3. Innervation sensitive des fuseaux neuromusculaires.....	16
1.4.4. Organes tendineux de Golgi.....	19
1.5. Mécanismes impliqués dans le développement de la contraction musculaire.....	23
1.5.1. Rôle joué par les éléments contractiles	23
1.5.2. Composantes élastiques	25
2. PLASTICITE MUSCULAIRE	26
2.1. Facteurs d'adaptation du tissu musculaire squelettique.....	26
2.1.1. Techniques altérant l'intégrité du système neuromusculaire	27
2.1.2. Techniques maintenant intact le système neuromusculaire	30
2.2. Les effets de la microgravité.....	31
2.2.1. Microgravité réelle	32
2.2.2. Microgravité simulée	35
MATERIEL ET METHODES	47
1. MATERIEL BIOLOGIQUE.....	48
1.1. Modèle animal.....	48
1.2. Muscle étudié.....	48
1.2.1. Groupes d'animaux.....	48
2. PREPARATION CHIRURGICALE DES ANIMAUX	50
2.1. Anesthésie.....	50
3. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX	50
3.1. Protocole de suspension	50
3.2. Perfusion de la tétródotoxine.....	51
3.3. Protocole de dénervation.....	53
3.4. Protocole de déafférentation.....	54
3.5. Protocoles de vibrations tendineuses.....	56
3.6. Détection de l'activité électromyographique.....	59

4. TECHNIQUES DE STIMULATION	60
5. PARAMETRES ENREGISTRES	61
5.1. Propriétés mécaniques	61
5.2. Analyse de l'activité électromyographique.....	64
6. ANALYSES MORPHOMETRIQUES ET HISTOCHIMIQUES	65
7. ANALYSE ELECTROPHORETIQUE DES ISOFORMES DES CHAINES LOURDES DE MYOSINE.....	68
7.1. Préparation des échantillons	68
7.2. Séparation des chaînes lourdes de myosine	68
7.3. Révélation des bandes électrophorétiques	69
7.4. Analyse densitométrique.....	69
8. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS	69
RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	71

PREMIERE PARTIE

EFFETS DE LA SUPPRESSION DES MESSAGES NERVEUX MOTEURS ET SENSITIFS SUR LE DEVELOPPEMENT DE L'AMYOTROPHIE EN SITUATION DE MICROGRAVITE SIMULEE	72
---	----

1. PRINCIPE DES EXPERIENCES	73
2. RESULTATS	74
A - EFFETS DE LA DENERVATION.....	74

2.1. Caractéristiques morphologiques	74
2.2. Caractéristiques contractiles	76
2.2.1. Paramètres de force	78
2.2.2. Paramètres de cinétique de mise sous tension.....	78
2.2.3. Paramètre de résistance à la fatigue.....	80
2.3. Caractéristiques histochimiques	80
2.4. Caractéristiques électrophorétiques	84

B - EFFETS DU BLOCAGE SELECTIF DE LA CONDUCTION NERVEUSE PAR LA TETRODOTOXINE	87
--	----

2.5. Caractéristiques morphologiques	88
2.6. Caractéristiques contractiles	90
2.6.1. Paramètres de force	90
2.6.2. Paramètres de cinétique de mise sous tension.....	93
2.6.3. Paramètre de résistance à la fatigue.....	93
2.7. Caractéristiques histochimiques	93
2.8. Caractéristiques électrophorétiques	96

3. DISCUSSION	99
3.1. Caractéristiques morphologiques	101
3.1.1. Animaux du groupe (Susp)	101
3.1.2. Animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp).....	102
3.2. Paramètres de force musculaire	105
3.2.1. Animaux de groupe (Susp)	105
3.2.2. Animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp).....	106

3.3. Données relatives aux paramètres de cinétique pendant la secousse et aux paramètres histochimiques et électrophorétiques	108
3.3.1. Animaux du groupe (Susp)	108
3.3.2. Animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp)	110
3.4. Synthèse des résultats des deux expériences	111

DEUXIEME PARTIE

EFFETS DE MODIFICATIONS SPECIFIQUES DES AFFERENCES MUSCULAIRES SUR LE DEVELOPPEMENT DE L'AMYOTROPHIE EN SITUATION DE MICROGRAVITE SIMULEE	112
A - EFFET DE LA DEAFFERENTATION	116
1. PRINCIPE DES EXPERIENCES	116
2. RESULTATS	116
2.1. Caractéristiques morphologiques	116
2.2. Caractéristiques contractiles	118
2.2.1. Paramètres de forces	118
2.2.2. Paramètres des cinétiques de mise sous tension	121
2.2.3. Paramètres de résistance à la fatigue	121
2.3. Caractéristiques histochimiques	121
2.4. Caractéristiques électrophorétiques	124
3. DISCUSSION	127
B - EFFETS DES VIBRATIONS TENDINEUSES ASSOCIEES A L'ETIREMENT MUSCULAIRE	132
1. PRINCIPE DES EXPERIENCES	132
2. RESULTATS	135
2.1. Activité électromyographique globale du muscle <i>soleus</i>	135
2.1.1. Activité EMG pendant des phases d'étirement passif	135
2.1.2. Activité EMG pendant une série de vibrations associée à l'étirement passif	137
2.2. Caractéristiques morphologiques	137
2.3. Caractéristiques contractiles	140
2.3.1. Paramètres de forces	140
2.3.2. Paramètres des cinétiques de mise sous tension	143
2.3.3. Paramètres de résistance à la fatigue	143
2.4. Caractéristiques histochimiques	144
2.5. Caractéristiques électrophorétiques	147
3. DISCUSSION	150
3.1. Caractéristiques morphologiques	152
3.2. Caractéristiques contractiles	152
3.3. Caractéristiques histochimiques et électrophorétiques	155
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	158
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	165

INTRODUCTION GENERALE

Les études concernant les Sciences de la Vie dans l'espace ont pour origine la nécessité d'explorer comment l'homme peut survivre lors d'un vol spatial. Cela revient à apporter des réponses aux questions suivantes : 1) comment l'homme peut-il supporter les effets d'une accélération puissante lors du décollage de la fusée ? 2) comment l'homme s'adapte-t-il à l'absence du vecteur de la gravitation terrestre ? 3) est-il soumis aux effets des radiations cosmiques ? et enfin, 4) comment l'homme réagit-il lors du retour sur notre planète ? Depuis 50 ans, ces questions ont intéressé de nombreux scientifiques et on peut dire à l'heure actuelle, que certains éléments de réponse à ces questions peuvent être donnés.

La conquête spatiale a débuté en 1948 par le lancement, en altitude sous orbitale, d'une fusée américaine du type "Blossom 3", avec à bord un singe nommé "Albert". D'autres vols sous-orbitaux succédèrent, jusqu'en 1961, avec comme passagers, des singes ou des souris. La conquête spatiale ne pouvant laisser indifférent la nation soviétique, les lancements de neuf chiens se déroulèrent également en vol sous-orbital entre les années 1951 et 1952. Puis en 1957, survint le vol historique de la chienne "Laika", qui survivra en orbite pendant une semaine.

A partir de cette date, on peut dire que l'homme a marqué l'espace de sa présence aussi bien pendant des vols de courtes durées (1961 - Gagarine : 1 h 48 min), que pendant des vols de longues durées (1995 - Poliakov : 14 mois). Un grand nombre de missions ont ainsi été réalisées depuis 1961 avec la participation de nombreuses nations et de gros progrès technologiques ont été réalisés, de la mise au point du stylo permettant d'écrire dans toutes les positions de l'espace jusqu'aux sorties

extravéhiculaires nécessaires pour la réparation par l'homme, du télescope Hubble dont les informations sont capitales pour la compréhension de la naissance de notre Univers.

Cependant, il apparaît que la conquête spatiale n'est pas sans danger pour l'organisme humain. La situation de microgravité est étrangère à l'homme et elle est à l'origine de nombreux syndromes, tels que le mal de l'espace et le développement progressif d'une atrophie musculaire, accompagnée de changements au niveau des caractéristiques mécaniques, biochimiques, histologiques et électrophorétiques des fibres musculaires striées. Il est également observé que ces transformations sont plus importantes au niveau des muscles qui ont normalement dans notre vie courante une fonction antigravitaire.

L'explication des phénomènes qui sont la conséquence d'un séjour en microgravité n'est pas toujours facile à donner car il existe des problèmes complexes. Citons par exemple les problèmes financiers qui peuvent limiter le nombre d'expériences, les problèmes liés à la sécurité des équipages, et enfin des problèmes liés à l'éthique humaine puisque les expériences sur l'homme nécessitent dans la plupart des cas l'utilisation de techniques non invasives et non traumatisantes. Pour bien comprendre l'origine des transformations du tissu musculaire, il a donc fallu compléter obligatoirement les rares données obtenues sur l'homme par des données obtenues sur des animaux, également embarqués lors de missions spatiales spécifiques. Toutefois, deux autres facteurs sont également limitatifs, à savoir 1) le faible nombre d'animaux embarqués et 2) le nombre restreint de missions réservées à l'expérimentation animale. Il a donc été mis au point dans différents laboratoires aussi bien sur l'animal que sur l'homme, des modèles expérimentaux terrestres susceptibles de mimer les effets de la microgravité sur le tissu musculaire. Chez le rat, le modèle le plus utilisé est le modèle de suspension du train arrière. Les résultats obtenus par l'utilisation de cette technique, montrent de fait, une grande analogie entre les caractéristiques de l'atrophie musculaire qui se développe en microgravité réelle, et celles de l'atrophie qui se développe en microgravité simulée.

Si les changements du tissu musculaire sont bien décrits après une période de microgravité réelle ou simulée, le ou les facteurs causaux sont encore discutés à l'heure actuelle. L'intégrité de la fibre musculaire, ses propriétés contractiles, l'expression des protéines spécifiques dépendent, d'une part de l'activité musculaire et d'autre part, des caractéristiques de la décharge de son innervation motrice, elle-même régulée en retour par l'activité nerveuse sensitive musculaire. La plasticité musculaire observée en microgravité peut donc avoir deux origines, soit une origine purement myogène, liée à des perturbations au niveau de la machinerie cellulaire musculaire, soit une origine neurogène, liée à des perturbations de l'activité nerveuse sensori-motrice. Ces deux facteurs causaux peuvent aussi intervenir en association, à des degrés variables en intensité dans le déclenchement et l'évolution de l'atrophie musculaire. Dans ce cadre, nous avons retenu l'hypothèse de l'intervention du facteur neurogène. Notre travail a donc eu pour but de mettre en évidence le rôle joué par les modifications possibles de l'activité sensori-motrice du muscle *soleus* de rat, placé en situation de microgravité simulée, dans le développement de l'atrophie musculaire observée dans ces conditions. Dans la première partie de ce mémoire, nous rapporterons d'abord les données de base relatives au tissu musculaire puis les données relatives à la plasticité musculaire qui se développe dans différentes situations expérimentales. L'ensemble des méthodes utilisées pour la réalisation de notre travail sera exposé dans la deuxième partie. L'ensemble des résultats obtenus et leur discussion fera l'objet de la troisième partie. La conclusion et les perspectives que l'on peut donner à ce travail seront rapportées dans la dernière partie.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. ORGANISATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DU MUSCLE STRIE SQUELETTIQUE

1.1. Le muscle squelettique

Les muscles striés squelettiques, par leur contraction et leur relâchement, permettent la mobilisation des articulations et assurent ainsi l'exécution des mouvements du corps, l'ajustement de la posture et le maintien de l'équilibre. La fonction principale du muscle squelettique est donc de développer, sous le contrôle étroit du système nerveux, la force musculaire adéquate indispensable à l'accomplissement de ce travail.

1.1.1. Les différents types de muscles

Les muscles squelettiques sont de plusieurs types. Ils diffèrent entre eux par leur fonction anatomique et on parle classiquement de muscles fléchisseurs et de muscles extenseurs. Sous une apparente homogénéité structurale, la population des muscles squelettiques s'avère être très hétérogène. En effet, Ranvier en 1873 avait constaté que, non seulement il existe des muscles "blancs" et des muscles "rouges", mais que les muscles squelettiques diffèrent également par leurs cinétiques contractiles. De là est apparue une relation entre le rôle fonctionnel du muscle et la diversité de ses propriétés morphologiques et physiologiques. Ainsi, les muscles sollicités pour la réalisation d'exercices de longue durée ou pour le maintien de la posture (muscles rouges) présentent une importante vascularisation, ils sont capables de contractions de longue durée mais peu puissantes, et sont particulièrement résistants à la fatigue. En revanche, les muscles responsables de mouvements rapides (muscles blancs) ont un degré de vascularisation moindre mais développent des contractions très rapides, de courte durée, puissantes et sont peu résistants à la fatigue.

1.1.2. Les différents types de fibres musculaires striées

Il existe dans les fibres musculaires un complexe important de protéines spécifiques, les unes à fonction contractile, les autres à fonction régulatrice. Les protéines contractiles sont au nombre de deux : la myosine et l'actine. Dans ce paragraphe, seule la classification des différents types de fibres musculaires basée sur les caractéristiques histochimiques et immunohistochimiques de la myosine sera exposée.

Les fibres musculaires striées ont des activités enzymatiques différentes (Padikula et Herman, 1955a, b ; Reichmann et Pette, 1982) et des isoenzymes de myosine très différentes (Pette et Staron, 1990). En 1955, Padikula et Herman ont été parmi les pionniers pour classer les fibres musculaires striées en deux grands types. Cette classification est fondée sur l'étude histochimique de l'activité ATPasique (ATPase : adénosine triphosphatase) de la myosine, révélée après incubation de coupes musculaires dans un milieu à pH 9,4 contenant de l'adénosine triphosphate (ATP). A ce pH, le calcium active de façon maximale la myosine ATPase dans chaque fibre musculaire, tandis que les autres ATPases sont inhibées. On distingue ainsi les fibres dites de type I (faiblement colorées) apparaissant blanches, et les fibres dites de type II (fortement colorées) apparaissant noires. La spécificité de cette technique est qu'elle permet une classification des différents types de fibres basée sur les différences de stabilité de la myosine ATPase vis-à-vis du pH. En effet, d'après Guth et Samaha (1969), les fibres de type II ont une forte activité ATPasique en milieu alcalin et faible en milieu acide, les fibres de type I présentent un profil inverse (stable à pH acide et labile à pH alcalin). L'utilisation d'une gamme de solution de préincubation de pH compris entre 4,3 et 10,4, permet de classer les fibres d'une part en trois principaux types (I, IIA et IIB) et d'autre part, en de nombreuses formes hybrides (intermédiaires) selon leur intensité de coloration (Brooke et Kaiser, 1970 ; Staron et Pette, 1986).

La molécule de myosine est composée de deux types de chaînes : deux chaînes lourdes

correspondant aux chaînes MHC (MHC = Myosin Heavy Chain) et quatre chaînes légères : les chaînes MLC (MLC = Myosin Light Chain). Ces chaînes existent dans les fibres musculaires, sous différentes formes appelées isoformes de myosine. Cette diversité est due aux différentes formes des MHC et des MLC mises en évidence par l'étude immunohistochimique. Cette technique, utilisant des anticorps spécifiques, permet une classification assez complexe des fibres musculaires. Si l'on considère seulement les chaînes lourdes de la myosine, on retrouve les types I, IIA et IIB auxquels s'ajoute un nouveau type IIX (Bottinelli et coll., 1991). De plus, on peut également distinguer des fibres hybrides, dites de type intermédiaire (IIAB, IIC).

1.2. L'innervation motrice du muscle

L'innervation des fibres musculaires squelettiques est issue des axones squelettomoteurs des motoneurones α , dont les corps cellulaires sont localisés dans la corne ventrale de la moelle épinière. Toutefois, on peut rencontrer, dans certains cas, des fibres musculaires squelettiques dont l'innervation est partagée avec des fibres dites intra-fusales (Adal et Barker, 1965 ; Bessou et coll., 1965). Cette innervation est assurée par les axones des motoneurones β squeletteofusimoteurs. Les axones β représentent 30 % de l'innervation motrice des fibres musculaires squelettiques (Emonet-Denand et coll., 1992).

1.3. L'unité motrice

L'unité motrice représente le plus petit élément contractile que le système nerveux puisse activer isolément. La notion d'unité motrice a été introduite par Lidell et Sherrington en 1925. Elle désigne l'ensemble constitué par un motoneurone α et les fibres musculaires striées qu'il innerve. Chacune des fibres musculaires est, sauf très rare exception, innervée par une seule ramification

terminale, issue des divisions successives de l'axone du motoneurone. L'excitation d'un motoneurone unique provoque la contraction de la totalité des fibres musculaires de l'unité motrice correspondante.

On appelle "taille de l'unité motrice" le nombre de fibres musculaires innervées par un même motoneurone. Ce nombre peut varier chez les mammifères, et en particulier chez l'homme, de quelques unes (muscle extra-oculaire) à quelques centaines de fibres (muscles du tronc) (Buchtal et Schmalbruch, 1980). Ces différences s'observent, non seulement d'un muscle à l'autre, mais également au sein d'un même muscle. La distribution des fibres musculaires d'une même unité motrice dans un muscle a été mise en évidence par la technique de déplétion glycogénique (Burke et coll., 1973). Cette méthode a permis de montrer que les fibres musculaires innervées par un même motoneurone ne sont pas contiguës, et que le territoire d'une unité motrice peut s'étendre sur un quart à un tiers de la surface transversale du muscle. Cette technique a également pu établir que les fibres musculaires d'une même unité motrice présentent des caractéristiques histochimiques homogènes (Nemeth et coll., 1986).

Les unités motrices ont été classées en plusieurs groupes fonctionnels selon leur comportement mécanique au cours de la stimulation de leur axone moteur (Burke et coll., 1973 ; Kernell et coll., 1983). Les critères de distinction de ces différents groupes sont basés sur les propriétés contractiles des fibres musculaires de l'unité motrice à savoir : le temps de contraction pendant la secousse maximale, la force développée lors de la contraction tétanique maximale, l'évolution de la force au cours d'un téтанos imparfait et enfin l'index de résistance à la fatigue. Ainsi, dans le muscle *lumbricalis superficialis medialis* de chat, les moyennes des temps de contraction vont de 46 ms pour les unités motrices de type lent, à 18 ms pour les unités motrices de type rapide. Les tensions tétaniques moyennes, pour les deux types d'unités motrices sont de 1,4 g pour les unités motrices lentes et de 2,3 g pour les unités motrices rapides. En règle générale, les unités motrices lentes

développent des tensions téaniques plus faibles que celles développées par les unités motrices rapides.

Le décours temporel du mécanogramme de ces 2 catégories d'unités motrices en cas de contractions téaniques non fusionnées - la période de stimulation étant égale à 1,25 fois le temps de contraction - apporte un autre critère de classification. En effet, la tension développée par les unités lentes reste constante pendant toute la durée de la contraction, alors que l'on observe un fléchissement ("sag") pour celle développée par les unités rapides, phénomène déjà observé sur les muscles entiers dits "rapides" (Cooper et Eccles, 1930). L'évolution de la tension au cours d'un tétanos non fusionné montre que pour le muscle *tibialis anterior* du chat, la fusion téanique de cette force s'obtient pour des fréquences de stimulations élevées, de l'ordre de 60 Hz (Mosher et coll., 1972), jusqu'au delà de 100 Hz pour le muscle *flexor digitorum longus* du même animal (Olson et Swett, 1966). Le dernier critère de classification est le comportement de l'unité motrice à la suite d'activations répétées (stimulation à 40 Hz délivrée par salves de 330 ms, répétées toutes les secondes pendant 2 min). Ce test, utilisé par Burke et coll. en 1973, permet de distinguer quatre catégories d'unités motrices : les unités lentes résistantes à la fatigue (S, slow), les unités rapides résistantes à la fatigue (FR, fast-resistant), les unités rapides intermédiaires (FI, fast-intermediate), les unités rapides fatigables (FF, fast-fatigable), selon que leurs tensions téaniques sont maintenues (S, slow) ou chutent de moins de 25 % (FR), de 25 à 75 % (FI) et de plus de 75 % (FF) après deux minutes de stimulation. L'identification des types de fibres par l'ATPase, couplée à la technique de déplétion glycogénique, permet de déterminer le profil histochimique des fibres musculaires des différentes unités motrices (Burke et coll., 1973). Ainsi, les unités motrices FR et les unités FI sont composées de fibres de type IIA, les unités FF de fibres musculaires IIB et les unités lentes S de fibres de type I. Enfin, il faut souligner l'existence de relations précises entre la vitesse de conduction des axones moteurs, le temps de contraction et la tension téanique de ces différentes catégories

d'unités motrices. Dans un muscle donné, les unités motrices de "grande taille" sont innervées par des axones dont la vitesse de conduction est élevée ; le temps de contraction pendant la secousse est rapide et la force développée pendant cette secousse est importante. En revanche, les unités motrices de "petite taille" sont innervées par des axones moteurs dont la vitesse de conduction est plus lente, le temps de contraction pendant la secousse isométrique est plus long et elles développent des forces téaniques maximales plus faibles, observées pour des fréquences de stimulation moins élevées (Bessou et coll., 1963 ; Jami et Petit, 1975 ; Emonet-Denand et coll., 1988).

1.4. Les mécanorécepteurs spécifiques

Les centres médullaires et supra-médullaire sont informés en permanence des variations de longueur et des modifications de l'activité contractile du tissu musculaire grâce à l'existence de mécanorécepteurs spécifiques : les fuseaux neuromusculaires et les organes tendineux de Golgi.

1.4.1. Fuseaux neuromusculaires

Les fuseaux neuromusculaires sont présents dans presque tous les muscles squelettiques des Mammifères. Ce sont des organes sensitifs très complexes (Figure 1). Un fuseau se compose d'un faisceau de 4 à 10 fibres striées entouré dans sa partie médiane par une capsule. Celle-ci isole mécaniquement les fibres musculaires striées dites intrafusales des fibres extrafusales. Le nerf fusorial, contenant les fibres afférentes sensibles et les fibres efférentes motrices, traverse la capsule et pénètre dans le récepteur (Barker, 1974). Chaque fibre intrafusale présente deux pôles contractiles (riches en matériel contractile) séparés par une région équatoriale dépourvue de myofibrilles et contenant une accumulation de noyaux (Barker, 1948). On distingue deux catégories de fibres intrafusales en fonction de la disposition des noyaux dans leur zone équatoriale : 1) les fibres intrafusales qui possèdent une seule rangée de noyaux sont dites à chaîne, et 2) celles qui possèdent

un agglomérat de noyaux sont dites fibres intrafusales à sac nucléaire (Boyd, 1960). Les fibres à sac nucléaire sont plus longues et de plus grand diamètre que les fibres à chaîne (Figure 1).

Il existe des critères morphologiques, histochimiques, ultrastructuraux et fonctionnels qui permettent de distinguer deux types de fibres à sac nucléaire ; les fibres à sac b1 et les fibres à sac b2 (b : bag). De même, parmi les fibres à chaîne nucléaire, on distingue les fibres dites "fibres à longue chaîne" des "fibres à courte chaîne" car leur longueur dépasse l'extrémité de la capsule de plus d'un millimètre (Barker et coll., 1976). Ces fibres intrafusales servent de support aux terminaisons sensitives primaires et secondaires et possèdent une innervation motrice complexe.

1.4.2. Innervation motrice du fuseau neuromusculaire

Les caractéristiques électrophysiologiques et fonctionnelles de l'innervation motrice des fibres intrafusales et des fibres extrafusales sont rapportées dans le tableau 1.

Le fuseau neuromusculaire reçoit une innervation motrice. Cette innervation provient de neurones dont le corps cellulaire est localisé dans la corne ventrale de la moelle épinière et qui envoient leur axone par une racine ventrale, puis par un nerf mixte. L'histogramme de répartition des diamètres des axones moteurs d'un nerf mixte périphérique montre deux populations : l'une composée de fibres de petit diamètre (avec un pic pour un diamètre de 6 μm), et l'autre représentée par des fibres de gros diamètre (avec un pic pour un diamètre de 16 μm) (Eccles et Sherrington, 1930). Les fibres de petit diamètre correspondent aux axones des motoneurones γ et les fibres de plus grand diamètre à ceux des motoneurones α et β . Les axones α , dits squelettomoteurs, innervent spécifiquement les fibres musculaires extrafusales. Les axones β , appelés axones squelettofusimoteurs, innervent à la fois les fibres musculaires extra et intrafusales (Bessou et coll., 1963 ; Adal et Barker, 1965 ; Emonet-Denand et coll., 1970 ;

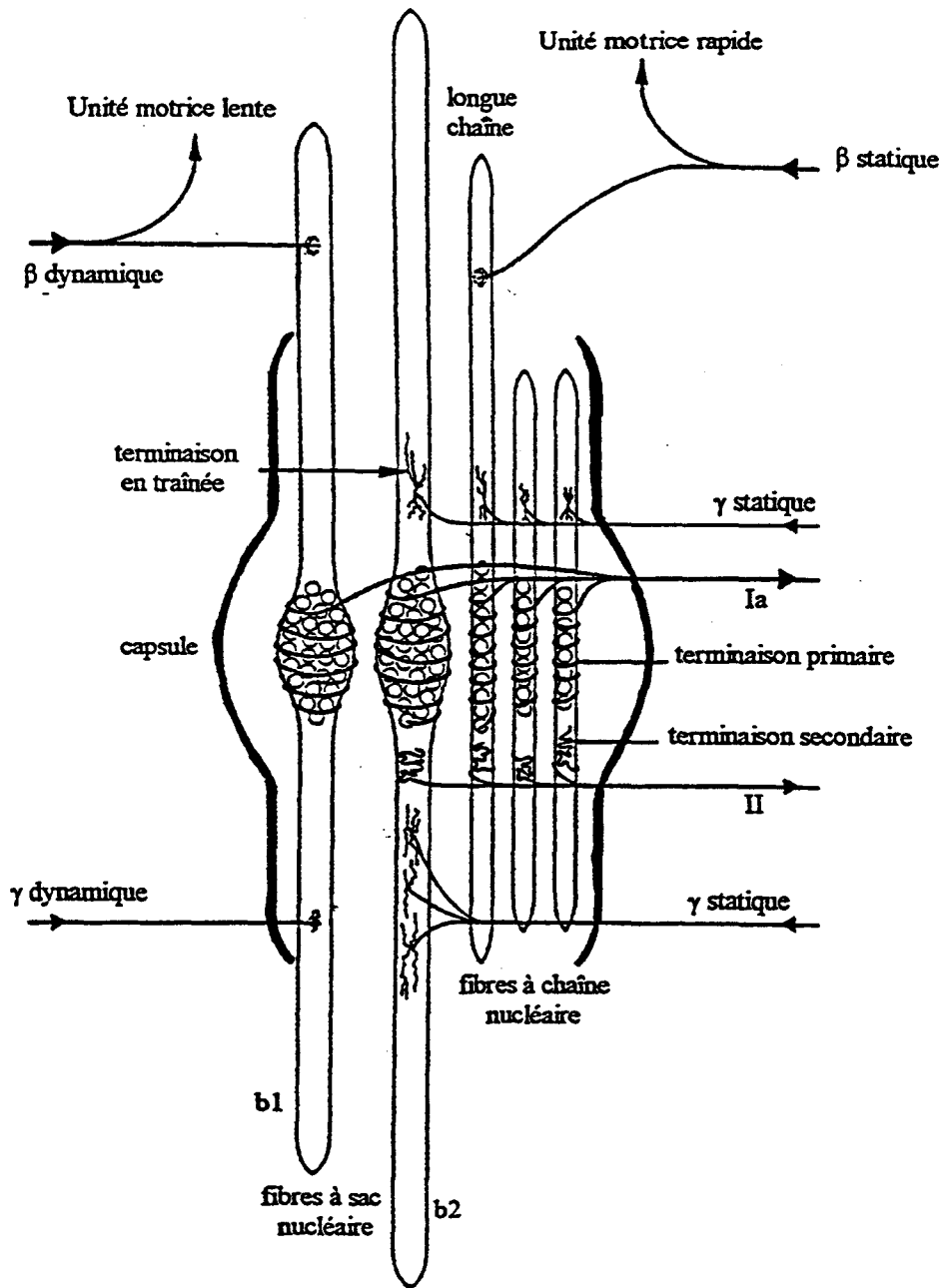


Figure 1. Représentation schématique d'un fuseau neuromusculaire, avec son innervation sensorielle et motrice.

Ellaway et coll., 1971 ; Emonet-Denand et coll., 1975). Les axones γ , ou axones fusimoteurs, innervent quant à eux exclusivement les fibres musculaires intrafusales (Kuffler et coll., 1951 ; Barker, 1974). Ils se subdivisent en deux types fonctionnellement différents, selon l'effet de leur action sur la décharge des terminaisons primaires lors d'un étirement en rampe : les axones γ dynamiques et les axones γ statiques (Matthews, 1962). Les axones γ dynamiques innervent spécifiquement les fibres à sac b1, alors que les axones γ statiques innervent à la fois les fibres à sac b2 et les fibres à chaîne (Brown et Butler, 1973 ; Bessou et Pagès, 1975). On distingue également des axones β squelettofusimoteurs dynamiques qui innervent les fibres intrafusales de type b1 et les fibres extrafusales de type "lent" (Brooke et Kaiser, 1970 ; Barker et coll., 1977 ; Burke et Tsairis, 1977), et des axones β statiques qui innervent les fibres intrafusales à chaîne et les fibres extrafusales de type "rapide" (Emonet-Denand et coll., 1970 ; Harker et coll., 1977 ; Jami et coll., 1979, 1982). Les travaux de Matthews (1962) ont montré que les axones γ fusimoteurs et β squelettofusimoteurs dynamiques augmentent l'index dynamique et donc la sensibilité dynamique des terminaisons primaires. De plus, un axone γ a le même effet sur les décharges des terminaisons primaires de tous les fuseaux qu'il innerve (Bessou et coll., 1966). Les axones γ et β statiques augmentent surtout le niveau moyen de décharge des terminaisons primaires. Lors du développement de la secousse isométrique maximale, la fréquence de décharge d'une terminaison fusoriale diminue ou devient nulle. En revanche, les petites variations de longueur intramusculaire lors de contractions musculaires partielles, sont capables d'activer à la fois les terminaisons primaires et les terminaisons secondaires des fuseaux (Hunt et Kuffler, 1951). Par ailleurs, lors de contractions musculaires non-fusionnées, la décharge des terminaisons fusoriales peut devenir permanente, lorsqu'elle est soutenue par une action fusi ou squelettofusimotrice (Harrison et coll., 1988 ; Jami et coll., 1982).

	α	β	γ
Type	Myélinisée	Myélinisée	Myélinisée
Diamètre (μm)	17 à 10	12 à 6	8 à 2
V_{cond} ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	90 à 55	70 à 30	45 à 10
Cellules innervées	Fibres musculaires squelettiques	Fibres musculaires squelettiques et fibres musculaires intrafusales β dynamiques : fibres type lent et fibres à sac b1 β statiques : fibres type rapide et fibres à sac b2	Fibres musculaires intrafusales γ dynamiques : fibres à sac b1 γ statiques : fibres à sac b2 et fibres à chaîne
Fonction	Contrôle de la contraction musculaire	Contrôle de la contraction musculaire et de la sensibilité fusoriale	Contrôle de la sensibilité fusoriale

Tableau 1. Classification des fibres nerveuses motrices du muscle squelettique chez les Mammifères.

	I	II
Type	Myélinisée	Myélinisée
Diamètre (μm)	22 à 12	12 à 4
V_{cond} ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	110 à 70	70 à 30
Type récepteurs (<i>Stimulus</i>)	Fibres Ia : terminaisons fusoriales primaires ou annulo-spirales (<i>allongement et vitesse d'allongement</i>) Fibres Ib : organe tendineux de Golgi (<i>force musculaire</i>)	Terminaisons fusoriales secondaires (<i>allongement</i>) Récepteurs encapsulés (<i>pression...</i>) Pacini (<i>vibrations</i>)

Tableau 2. Caractéristiques électrophysiologiques et fonctionnelles des fibres sensibles d'origine fusoriale et des organes tendineux de Golgi chez les Mammifères.

Cette action fusimotrice pourrait, au cours de la contraction, maintenir la sensibilité du fuseau à des variations de la longueur musculaire, malgré le raccourcissement du muscle (Kuffler et Hunt, 1952). Les travaux de Prochazka et coll. (1976, 1977) réalisés sur le chat éveillé et libre de ses mouvements montrent que, pour certains fuseaux des muscles extenseurs de la cheville, la fréquence de décharge des terminaisons fusoriales est maximale lorsque le muscle se raccourcit lors de la contraction. Ceci résulterait d'une activation fusimotrice à la suite d'une co-activation des motoneurones α et γ . De même, chez l'homme, lors d'une contraction isométrique volontaire des muscles *flexor digitorum longus* (FDL), la fréquence moyenne de décharge des terminaisons fusoriales reste relativement constante (Vallbo, 1974). Enfin, on peut signaler que si l'on permet à un muscle de se raccourcir lentement lors d'une contraction, les décharges des terminaisons fusoriales obtenues dans cette situation sont quasiment identiques à celles enregistrées lors d'une contraction isométrique (Vallbo, 1973, 1980).

1.4.3. Innervation sensitive des fuseaux neuromusculaires

Les terminaisons primaires, qui sont présentes dans tous les fuseaux, sont constituées par plusieurs ramifications terminales dont chacune s'enroule autour de la région nucléée d'une fibre musculaire intrafusale. Les terminaisons secondaires, dont le nombre par fuseau peut varier entre 0 et 5, sont situées sur les fibres à chaîne nucléaire à des distances variables de la région équatoriale. Les terminaisons primaires et secondaires sont respectivement connectées à des fibres afférentes appartenant aux groupes I et II (Tableau 2). Ces fibres afférentes sont des fibres myélinisées dont les diamètres ont une distribution bimodale : les fibres afférentes du groupe I ont des diamètres compris entre 12 et 22 μm et celle du groupe II des diamètres compris entre 4 et 12 μm (Hunt, 1954). Chaque fuseau reçoit une seule fibre du groupe I, dite fibre Ia, qui innerve toutes les fibres musculaires intrafusales (Figure 1). Les terminaisons primaires proviennent des fibres Ia qui pénètrent à l'intérieur de la capsule dans la région équatoriale et se divisent en deux ou trois branches

myélinisées, puis en branches terminales amyéliniques. Chaque branche terminale s'enroule en spirale autour de la région équatoriale de la fibre intrafusale pour former la terminaison primaire. En plus d'une fibre Ia, 75 % des fuseaux reçoivent jusqu'à 5 fibres du groupe II (Banks et coll., 1982). Une fibre du groupe II peut se diviser à l'intérieur de la capsule pour innover plusieurs fibres intrafusales. Les ramifications terminales de la fibre afférente du groupe II (de forme arborescente) s'enroulent presque exclusivement autour des fibres intrafusales à chaîne nucléaire, dans leurs parties juxtaéquatoriales, et forment la terminaison secondaire (Figure 1).

Les terminaisons primaires et secondaires des fuseaux sont sensibles à l'étirement du muscle. L'étirement d'un fuseau déforme les parties contractiles des fibres musculaires intrafusales et, cette déformation est transmise aux régions équatoriales non contractiles où sont localisées les terminaisons sensibles. Chaque type de fibres intrafusales (b1, b2 et chaîne) possède des propriétés visco-élastiques différentes et les déformations transmises aux terminaisons situées sur les trois types de fibres, n'ont vraisemblablement pas les mêmes caractéristiques. Le mécanisme de la transduction n'est pas encore élucidé (Revue de Hunt, 1990). Toutefois, ces déformations provoquent l'apparition dans chaque branche terminale, de potentiels récepteurs qui se propagent le long des branches des fibres nerveuses sensibles et se somment pour donner le potentiel générateur. Au niveau du (ou des) site(s) initiateur(s) d'influx ce potentiel générateur donne naissance aux potentiels d'action qui se propageront le long des fibres afférentes Ia ou II.

Les terminaisons primaires sont sensibles à la fois à l'étirement du muscle (longueur instantanée) et à la vitesse des variations de longueur. La fibre Ia est caractérisée, en général, par une activité spontanée de base dont la fréquence de décharge est proportionnelle à la longueur du muscle. En revanche, les terminaisons secondaires sont uniquement sensibles à la longueur du muscle. Leur fréquence de décharge est également proportionnelle à la longueur du muscle. Néanmoins, les terminaisons primaires ont une sensibilité à la longueur du muscle inférieure à celle

des terminaisons secondaires (Harvey et Matthews, 1961 ; Bessou et Laporte, 1962). L'étirement expérimental d'un muscle se décompose en deux phases : une phase d'étirement proprement dite, à vitesse constante (phase d'allongement phasique : phase dynamique) et une phase de stabilisation de la longueur du muscle à sa nouvelle valeur (phase statique). Le principal critère fonctionnel de distinction entre les décharges des terminaisons primaires et celles des terminaisons secondaires est mis en évidence au cours des expériences d'étirements en rampe. Ainsi, l'enregistrement simultané des décharges d'une terminaison primaire et d'une terminaison secondaire d'un même fuseau a permis de montrer que la terminaison primaire est bien plus sensible aux variations de longueur musculaire que la terminaison secondaire (Bessou et Laporte, 1962). Ceci montre que la terminaison primaire présente une plus forte sensibilité dynamique (Harvey et Matthews, 1961). De plus, les terminaisons primaires possèdent une sensibilité très élevée aux petites variations de longueur indépendamment du point de départ de l'étirement, c'est-à-dire de la longueur initiale du muscle (Houk et coll., 1973). Par ailleurs, cette sensibilité dynamique élevée des terminaisons primaires se traduit également par une sensibilité particulière aux stimulations vibratoires appliquées au niveau des tendons. De très nombreux travaux effectués chez le chat (Echlin et Fessard, 1938 ; Bessou et Laporte, 1962 ; Bianconi et Van der Meulen, 1963 ; Brown et coll., 1967 ; Matthews et Stein, 1969 ; Matthews et Watson, 1981) et chez l'homme (Burke et coll., 1976a ; Burke et coll., 1976b ; Roll et Vedel, 1980, 1982 ; Roll et Gilhodes, 1983 ; Vedel et Roll, 1983) ont montré l'extrême sensibilité des terminaisons primaires des fuseaux neuromusculaires à des vibrations de faible amplitude et de fréquence supérieure à 60 Hz. Pour des fréquences de vibration comprises entre 60 et 120 Hz, les terminaisons primaires émettent un influx pour chaque cycle vibratoire. A l'inverse, les terminaisons secondaires ne présentent qu'en de rares exceptions ce type de réponse, même pour des amplitudes de vibrations plus fortes (Brown et coll., 1967).

1.4.4. Organes tendineux de Golgi

1.4.4.1. Localisation et structure

Les organes tendineux de Golgi sont localisés au niveau des jonctions musculo-tendineuse et musculo-aponévrotiques. Ils sont constitués de fascicules de collagène, enveloppés dans une capsule. Ils sont en continuité à un pôle, avec une aponévrose intra-musculaire ou, plus rarement, avec le tendon du muscle. A l'autre pôle, appelé "pôle musculaire", les tendons individuels de fibres musculaires, dites fibres musculaires "en-série", s'attachent aux fascicules de collagène. Les fibres musculaires, dites "en-parallèle", entourent l'organe tendineux et s'insèrent donc directement sur l'aponévrose ou sur le tendon. (Figure 2)

1.4.4.2. Innervation sensitive des organes tendineux

L'organe tendineux de Golgi est innervé par une fibre du groupe I. Ces fibres sont communément appelées fibres afférentes Ib. Ce sont des fibres myélinisées de gros diamètre (8 à 15 μm) et dont la vitesse de conduction est rapide, comprise entre 60 et 125 m.s^{-1} (Barker, 1962, 1974). Une fibre Ib pénètre dans la capsule de l'organe tendineux où elle se ramifie en branches myéliniques, puis en branches amyéliniques beaucoup plus fines. Ces dernières vont s'insinuer entre les faisceaux de collagène (Figure 2). Les terminaisons nerveuses situées entre les fibres de collagène, sont déformées lorsque celles-ci sont mises sous tension par la contraction des fibres musculaires "en-série". Selon Bridgman (1970) et Swett et Schoultz (1975), le mécanisme de la transduction mécano-électrique dans l'organe tendineux serait le suivant : la déformation des terminaisons nerveuses situées sur le récepteur, suite à la mise sous tension des faisceaux de collagène, induit la dépolarisation de la membrane de ces terminaisons. Cette dépolarisation, graduée et locale, est à l'origine d'un potentiel de récepteur sous liminaire qui se propage jusqu'à un site initiateur d'influx, où il provoque l'émission d'un potentiel d'action dans la fibre afférente Ib.

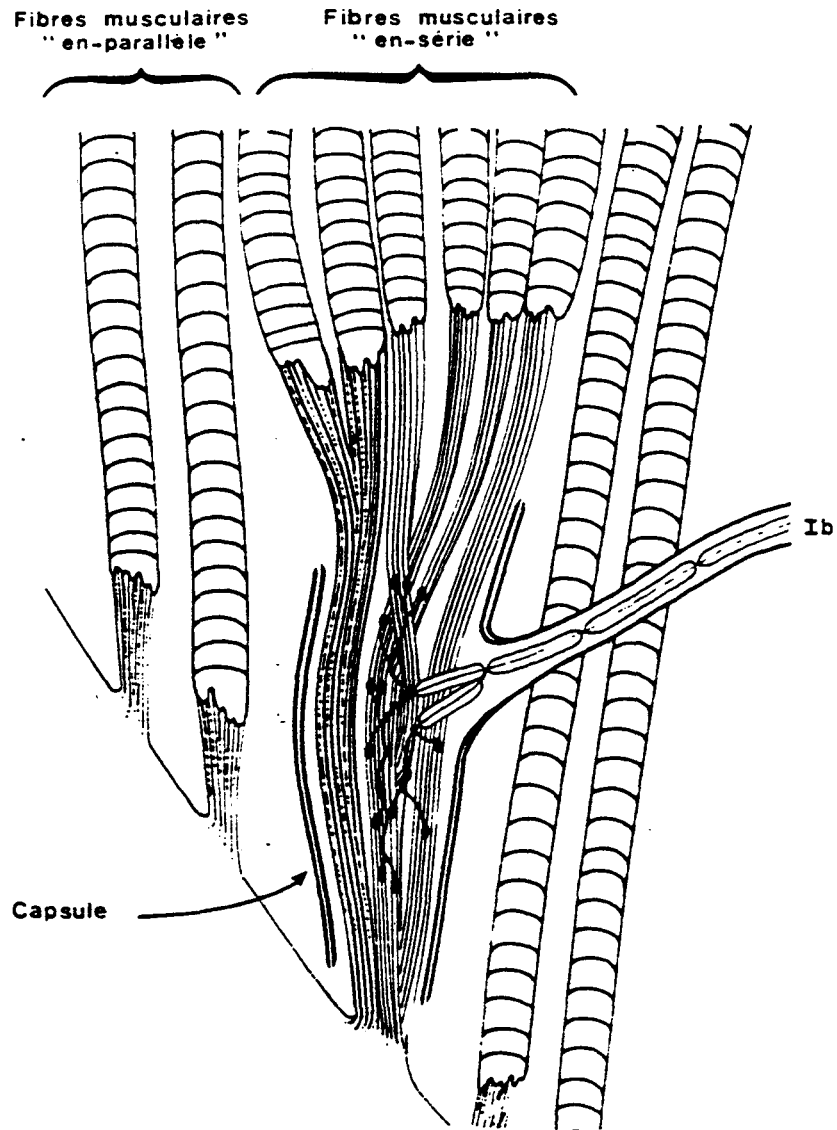


Figure 2. Représentation schématique d'un organe tendineux de Golgi. Les terminaisons sensibles sont représentées par des renflements aux extrémités des branches terminales de la fibre nerveuse afférente Ib (D'après Zelena & Soukup, 1983).

1.4.4.3. Propriétés fonctionnelles de l'organe tendineux

Les travaux de Jansen et Rudjord (1965) montrent que les organes tendineux sont préférentiellement activés par les contractions musculaires. Ceci est confirmé par les travaux de Houk et Henneman (1967), qui montrent que la contraction des fibres musculaires "en-série" met le récepteur sous tension et que ces fibres ont ainsi une relation mécanique privilégiée avec les organes tendineux. En revanche, la contraction des fibres musculaires "en-parallèle" tend à relâcher la tension des faisceaux de collagène, et par conséquent, la tension exercée sur les terminaisons sensibles des récepteurs diminue. De plus, des études réalisées sur des organes tendineux de Golgi isolés (Fukami et Wilkinson, 1977), ont montré que le stimulus spécifique d'un organe tendineux est précisément la mise sous tension des faisceaux de collagène. Il apparaît également que la contraction d'une seule unité structurale du muscle, donc d'une seule unité motrice, peut activer spécifiquement les récepteurs tendineux de Golgi.

Les unités motrices attachées à un organe tendineux donné, ne sont manifestement pas sélectionnées selon leurs diverses tailles et leurs propriétés contractiles (Reinking et coll., 1975). Des études utilisant la technique de déplétion glycolytique, ont montré que chacune de ces unités motrices possède une ou plusieurs fibres musculaires en liaison avec le récepteur (Spielmann et Stauffer, 1986 ; Gregory, 1990). Jami et Petit (1976a) ont montré de plus, que dans les muscles des membres postérieurs de chat, 10 à 15 unités motrices peuvent activer chaque organe tendineux mais qu'une même unité motrice peut aussi activer plusieurs organes tendineux. Ceci est confirmé par les travaux réalisés sur le muscle *peroneus tertius* de chat par Horcholle-Bossavit et coll. (1990).

Dès 1971, Houk et ses collaborateurs ont montré que l'organe tendineux de Golgi ne peut être considéré comme un simple récepteur d'étirement musculaire puisque les réponses de l'organe tendineux à ce stimulus ne sont pas des plus pertinentes. Nous avons dit dans le paragraphe

précédent que le stimulus spécifique de l'organe tendineux est la contraction des unités motrices possédant des fibres musculaires "en-série" avec le récepteur. Si la force contractile est codée par les organes tendineux de Golgi, on pourrait s'attendre à ce que la fréquence de décharge de ces récepteurs soit en corrélation directe avec les tensions développées par les unités motrices. Jusqu'en 1988, cette corrélation n'est pas clairement démontrée dans les données bibliographiques. Toutefois, on admet que les organes tendineux signalent la contraction musculaire mais ne mesurent pas sa force. Il semble également que pour les organes tendineux, une information est privilégiée ; elle concerne les variations de la force contractile, c'est à dire l'aspect dynamique de la contraction musculaire (Jami, 1988). Cependant, des travaux récents réalisés sur le muscle *peroneus tertius* de chat (Petit et coll., 1994), montrent qu'il existe bien une relation linéaire entre la fréquence de décharge des fibres afférentes Ib et la tension contractile, mais dans une gamme de tensions spécifiques, générées par chaque unité motrice. D'après ces auteurs, ces relations linéaires observées pendant la stimulation d'une ou de plusieurs unités motrices, suggèrent que le "pattern" de décharge des organes tendineux serait le reflet de l'état de stabilité des tensions contractiles dans le muscle selon des seuils d'activité différents. On comprend dans ces conditions, que ces informations peuvent alors avoir un rôle important dans la stratégie du contrôle moteur. Ces récepteurs pourraient transmettre les variations dynamiques des forces musculaires au système nerveux central et intervenir dans le contrôle du mouvement. Cependant, les mécanismes de transmission et d'intégration de ces informations sensibles vers les centres nerveux supérieurs restent à élucider (Jami, 1992).

Enfin, il faut signaler qu'à la suite de travaux portant sur l'étude de la régulation de l'activité posturale chez l'homme, un nouveau rôle pour les récepteurs tendineux est suggéré. Ces récepteurs pourraient être considérés comme récepteurs de charge responsables de l'évaluation de l'effort musculaire pour estimer l'effet "poids du corps" (Dietz, 1994). En situation de microgravité, lors de vols spatiaux, l'activité de ces récepteurs serait abolie par l'absence de charge mécanique dans ces

conditions particulières (Massion, 1996).

1.5. Mécanismes impliqués dans le développement de la contraction musculaire

L'analyse des propriétés mécaniques du muscle strié squelettique fait ressortir l'existence de trois composantes intervenant dans le développement de la contraction musculaire à savoir, une composante contractile et deux composantes élastiques.

1.5.1. Rôle joué par les éléments contractiles

La chronologie des événements associés à la contraction est la suivante : l'influx nerveux se propage le long du motoneurone et se transmet aux fibres musculaires qu'il innerve. Le potentiel d'action, généré au niveau de la plaque motrice, se propage à son tour grâce à l'existence de canaux sodiques et potassiques, le long de la membrane plasmique de la fibre musculaire (sarcolemme) et du système tubulaire transverse (STT). Les étapes qui suivent constituent un ensemble appelé couplage excitation-contraction. La dépolarisation du STT entraîne la libération du calcium (Ca^{2+}) stocké dans les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique (RS). La transmission de l'information entre le STT et le RS se fait au niveau de structures particulières appelées triades. Toutefois, le mécanisme de cette transmission n'est pas complètement élucidé et fait encore l'objet de nombreux travaux (Franzini-Armstrong et Jorgensen, 1994 ; Schneider, 1994 ; Meissner, 1994). L'hypothèse actuellement retenue fait intervenir un changement de conformation, dépendant du potentiel membranaire, de structures protéiques spécialisées situées au niveau de la membrane du STT, les récepteurs aux dihydropyridines. La libération du Ca^{2+} par le RS, via le récepteur à la ryanodine, augmente la concentration calcique intracellulaire qui passe de 10^{-7} à 10^{-5} M. A cette concentration, les ions Ca^{2+} se fixent sur un complexe de protéines régulatrices, le complexe troponine-tropomyosine (Tn-Tm). Ils activent ensuite un autre complexe de protéines contractiles entraînant la formation des ponts actine-myosine. La dernière étape du processus contractile correspond à la

relaxation consécutive du sarcolemme et du STT entraînant ainsi la mise au repos du mécanisme de libération du Ca^{2+} par le RS. Les membranes de ce dernier, tapissées d'une protéine principale (ATPase calcique), assurent le pompage du Ca^{2+} en utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP (deux ions Ca^{2+} transportés par molécule d'ATP hydrolysée).

Depuis les travaux d'Huxley (1957), il est maintenant bien admis que le développement de la contraction est le résultat d'un glissement relatif des filaments fins d'actine par rapport aux filaments épais de myosine grâce à un nombre important de cycles "association-dissociation" de l'actine et de la myosine. L'énergie nécessaire à ce glissement est fournie par l'hydrolyse de l'ATP. La contraction musculaire, induite par le Ca^{2+} , résulte alors d'un glissement des filaments fins d'actine le long des filaments épais de myosine conduisant au raccourcissement de la fibre musculaire et à la création d'une force. La fixation du Ca^{2+} sur la sous-unité C de la troponine entraîne une modification de la conformation du complexe de protéines régulatrices Tn-Tm. Le site de reconnaissance de la myosine situé sur l'actine va alors être libéré, permettant la fixation de la tête S_1 de la myosine sur l'actine. Cette fixation va provoquer la libération d'énergie contenue dans la tête de myosine. La vitesse de contraction est d'autant plus rapide que la tête de la molécule de myosine possède une activité hydrolysante de l'ATP importante. L'énergie libérée sera transformée en travail mécanique par un mouvement de rotation de la tête de myosine de 90° à 45° , qui, accrochée à la chaîne d'actine, réalise l'action mécanique élémentaire. Ce mouvement entraîne alors un glissement des filaments d'actine par rapport aux filaments de myosine induisant un raccourcissement des sarcomères. Durant ce dernier processus, il y a libération d'ADP et fixation d'une nouvelle molécule d'ATP. Le remplacement de l'ADP par l'ATP entraîne une diminution de l'affinité de la tête de myosine pour l'actine (Rayment et coll., 1993), favorisant leur détachement. Le cycle est complété par l'hydrolyse de l'ATP et le retour des têtes de myosine à leur configuration de départ. Lorsque la concentration calcique intracellulaire baisse, le Ca^{2+} se dissocie de la troponine C pour être récupéré par le RS, le complexe Tn-Tm glisse

à nouveau sur les sites de liaison de la myosine sur l'actine, ce qui empêche la formation de nouveaux ponts et permet donc la relaxation musculaire.

1.5.2. Composantes élastiques

Il existe deux composantes élastiques, une composante élastique série (CES) et une composante élastique parallèle (CEP). La CES comprend en fait deux parties : une composante active (ponts d'actine-myosine) et une composante passive (tendons et collagène intramusculaire).

Du point de vue fonctionnel, la CES assure la transmission de la force développée par la composante contractile à la périphérie du muscle. La CEP représente les effets du sarcolemme, des enveloppes conjonctives, des faisceaux musculaires et des tissus de soutien du muscle. Cette composante est caractérisée par une grande capacité d'extensibilité et un comportement viscoélastique. Cette CEP est sollicitée lorsqu'un muscle inactivé est étiré. A l'inverse, lors de la contraction de la composante contractile, la CEP n'est pas sollicitée du fait de sa position par rapport aux éléments contractiles. Les propriétés de ces deux composantes ont été bien mis en évidence grâce aux travaux de Hill (1950b), Jewell et Wilkie (1958), Cavagna (1977), Goubel (1987) et Goubel et Lenseil-Corbeil (1992).

2. PLASTICITE MUSCULAIRE

Le capital génétique impose au système musculaire des caractéristiques morphologiques et structurales ainsi que l'organisation fonctionnelle dont découlent des propriétés physiologiques, lui permettant d'assurer des fonctions bien précises dans des conditions environnementales habituelles. Toutefois, la structure et les propriétés contractiles des fibres musculaires du muscle strié ne sont pas immuables. En effet, ces fibres sont dotées d'une grande plasticité puisqu'elles peuvent, jusqu'à un certain degré, se modifier au cours de la vie d'un individu, en fonction des conditions dans lesquelles les muscles fonctionnent.

Sous le terme générique de plasticité musculaire, s'inscrivent toutes les modifications structurales et fonctionnelles du muscle strié squelettique consécutives à des variations de l'un des quatre grands facteurs, qui déterminent la trophicité du tissu musculaire. Ces facteurs sont : l'innervation, l'activité contractile, les hormones et la nutrition. Nous ne développerons dans ce chapitre que le rôle de l'innervation et celui de l'activité contractile comme facteurs intervenant dans la plasticité du tissu musculaire squelettique.

2.1. Facteurs d'adaptation du tissu musculaire squelettique

En règle générale, le maintien de l'intégrité d'un muscle est étroitement lié à son utilisation comme le dit le vieil adage anglais "use it or loose it" (utilise le ou perd le). Deux grands types de techniques expérimentales permettent l'étude des facteurs influençant le tissu musculaire squelettique. Ce sont respectivement les techniques :

1/ qui entraînent de grandes modifications de la commande nerveuse altérant ainsi l'intégrité du système neuromusculaire,

2/ qui maintiennent l'innervation intacte mais modifient d'autres paramètres tels que la longueur du muscle ou encore le niveau d'activité musculaire.

2.1.1. Techniques altérant l'intégrité du système neuromusculaire

Les principales techniques expérimentales qui affectent l'intégrité de la relation nerf-muscle sont les suivantes :

La réinnervation croisée. Grâce à une série d'expériences menées chez le chat, Buller et coll. (1960a, b) ont montré que le croisement entre l'innervation des muscles à contraction lente et celle des muscles à contraction rapide inverse les propriétés contractiles des fibres musculaires : la réinnervation du muscle *flexor digitorum longus* (muscle à contraction rapide) par les fibres nerveuses innervant normalement le muscle *soleus* (muscle à contraction lente) modifie les valeurs de la vitesse de contraction du muscle réinnervé vers les valeurs du muscle lent (et vice versa). L'innervation croisée tend également à inverser les propriétés métaboliques oxydatives et glycolytiques des muscles réinnervés (Robbins et coll., 1969 ; Prewitt et Salafsky, 1970), les propriétés contractiles et la résistance à la fatigue (Chan et coll., 1982 ; Lewis et coll., 1982). L'activité ATPasique des fibres musculaires est également transformée (Buller et coll., 1960a, b ; Müntener et Srihari, 1984 ; Mira et coll., 1992). On peut donc en conclure que l'activité imposée par les motoneurones détermine certaines des propriétés biochimiques et mécaniques du muscle squelettique.

L'électrostimulation. Les effets de l'électrostimulation musculaire confirment ceux de la réinnervation croisée. Un muscle dénervé de type rapide, électrostimulé selon un "pattern" de stimulation mimant l'activité des motoneurones de type lent se transforme progressivement en un muscle de type lent. La transformation "lent → rapide" est également observée (Al-Almood et Lewis, 1987 ; Hennig et Lømo, 1987 ; Gundersen et Eken, 1992).

La stimulation chronique à basse fréquence d'un muscle de type rapide normalement innervé, a pour conséquence l'évolution de ses caractéristiques vers celles d'un muscle de type lent (Green et coll., 1992 ; Termin et Pette, 1992). Inversement la stimulation chronique à fréquence élevée, induit progressivement dans un muscle de type lent, l'apparition de toutes les caractéristiques physiologiques, biochimiques, histochimiques et ultrastructurales d'un muscle de type rapide. Dans des conditions de microgravité simulée, l'utilisation de la technique d'électrostimulation pallie aux transformations normalement observées sur le muscle *soleus* de rat. Les transformations des cinétiques de mise sous tension pendant la secousse et les transformations du typage en fibres musculaires n'apparaissent plus (Furby et coll., 1993 ; Leterme et Falempin, 1994). Ces expériences montrent le rôle évident de l'innervation dans la détermination du type de fibres musculaires.

La dénervation. La dénervation des muscles squelettiques entraîne une série de modifications drastiques des propriétés morphologiques, contractiles et fonctionnelles des fibres musculaires. Ces effets seraient liés soit à l'inactivité, soit à une perte éventuelle de substances trophiques acheminées par le nerf (Gutmann, 1976 ; Vrbova et coll, 1978).

Parmi les principaux effets, on peut citer :

- une régression pondérale importante, jusqu'à 80 % pour le muscle *soleus* de rat après 6 mois de dénervation (Hennig et Lømo, 1987). Cette régression est à associer à une diminution de la synthèse et une augmentation de la dégradation de la majeure partie des protéines intracellulaires (Gutmann, 1962) ;

- une chute importante de la tension tétranique maximale vraisemblablement due à une augmentation précoce de la durée de la secousse isométrique maximale (Al-Amood et Lewis, 1987) ;

- une modification de l'expression des isoformes des protéines myofibrillaires, notamment les isoformes de myosines lentes et rapides (Gauthier et Hobbs, 1982 ; Carraro et coll., 1985).

L'ensemble de ces modifications survenant après dénervation, dans les muscles lents comme dans les muscles rapides, démontre une fois de plus, l'importance de l'innervation dans le maintien des propriétés structurales et fonctionnelles des muscles squelettiques.

Blocage de l'influx nerveux par la tétródotoxine. A l'inverse de la dénervation, l'application locale de tétródotoxine (TTX) sur un nerf périphérique permet de différencier le rôle joué par le message nerveux du rôle joué par les substances trophiques transportées par le flux axonal. En effet, cette neurotoxine empêche la propagation des potentiels d'action nerveux par inhibition sélective transitoire de la conductance membranaire aux ions sodium (Narahashi, 1974). Cependant, elle garde intacts 1) le transport axoplasmique rapide de substances trophiques et 2) le relâchement spontané d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire (Lavoie et coll., 1977 ; Betz et coll., 1980). Dans ces conditions, le traitement par la TTX permet d'étudier les conséquences d'une inactivité musculaire complète sur les changements des propriétés musculaires indépendamment d'autres influences physiologiques (St Pierre et Gardiner, 1985 ; St Pierre et coll., 1987 ; Spector, 1985a, b). Ainsi, après 2 ou 4 semaines de perfusion du nerf sciatique par la TTX, les propriétés morphologiques, contractiles et histologiques du muscle *soleus* de rat sont altérées. Dans ces conditions, sont observées, une chute de 50 % de la masse et de la force musculaire, des modifications de l'expression des différentes isoformes de protéines contractiles et une augmentation de la vitesse de mise sous tension du muscle *soleus* (Bray et coll., 1979 ; Spector et Edgerton, 1984 ; Spector, 1985a, b).

2.1.2. Techniques maintenant intact le système neuromusculaire

Les trois techniques les plus couramment utilisées sont les suivantes :

L'exercice. Les expériences maintenant l'intégrité de la relation nerf-muscle, mais augmentant l'activité d'un muscle en lui imposant un programme d'exercice, entraînent également une modification du tissu musculaire. En effet, un excès d'activité musculaire peut produire une hypertrophie musculaire. Ceci est surtout observé lors d'entraînements en puissance chez l'homme au cours desquels les sujets recrutent la totalité de leurs unités motrices - en particulier les plus rapides - afin de fournir une force maximale pendant des temps très courts. Dans ces conditions, une augmentation du diamètre des fibres rapides a été rapportée, mais elle reste controversée, les échantillons provenant d'une seule région limitée du muscle ne peuvent représenter l'ensemble du muscle (Edström et Grimby, 1986).

En revanche, l'entraînement en endurance ne provoque pas d'hypertrophie musculaire mais une augmentation du pourcentage des fibres rapides IIA aux dépens du pourcentage des fibres IIB (Andersen et Henriksson, 1977). Des résultats comparables ont été observés chez l'animal soumis à un exercice sur tapis roulant. Les effets sont augmentés lorsque les muscles synergistes sont dénervés (Gollnick et coll., 1981).

La ténotomie. Les caractéristiques morphologiques du muscle squelettique peuvent également être modifiées en jouant sur ses performances mécaniques, c'est-à-dire en limitant son efficacité (par immobilisation articulaire ou par section de son tendon). La section du tendon entraîne le raccourcissement du muscle. Le muscle n'étant plus soumis à aucune tension, il s'atrophie. Cette amyotrophie est accompagnée d'une chute des forces développées et d'un raccourcissement du temps de contraction des unités motrices (Bagust, 1979). Les muscles de type lent sont plus sévèrement affectés que les muscles de type rapide (Mc Lachlan, 1981).

L'immobilisation. L'immobilisation d'un muscle entraîne le développement d'une atrophie musculaire bien que son innervation motrice soit gardée intacte. La perte de poids, variable selon les conditions d'immobilisation, peut atteindre en quelques semaines 30 à 40 % du poids initial. L'amyotrophie est plus importante si le muscle est immobilisé à une longueur inférieure à sa longueur d'équilibre (Spector et coll., 1982) ou si la période d'immobilisation est longue (Mayer et coll., 1981). Cette perte de masse musculaire est due à une diminution de la surface de section des fibres musculaires, principalement celle des fibres à métabolisme oxydatif, les fibres de type I étant les plus touchées (Maier et coll., 1972). On observe parallèlement une diminution du nombre des sarcomères ainsi qu'une prolifération du tissu conjonctif (Tabary et coll., 1972 ; Jozsa et coll., 1990). A cette atrophie structurale et fonctionnelle s'ajoutent des modifications de cinétique de contraction des muscles. Par exemple, le muscle *soleus* de rat adulte, immobilisé en position intermédiaire ou raccourcie se transforme en un muscle de type plus rapide avec une augmentation du pourcentage de fibres de type IIA (Booth et Kelso, 1973 ; Eisen et coll., 1973).

2.2. Les effets de la microgravité

La microgravité est par définition la quasi-absence de la force d'attraction terrestre sur le corps. Force contre laquelle l'organisme lutte en permanence et de façon inconsciente. La situation de microgravité est à l'heure actuelle un nouvel outil d'expérimentation, utilisé par de nombreux laboratoires, pour élucider les mécanismes intervenant dans la plasticité musculaire.

L'ensemble des études menées aussi bien sur l'homme que sur l'animal, montre que la microgravité réelle ou simulée, entraîne sur le muscle strié squelettique d'importantes modifications d'ordre morphologique, histologique, mécanique, biochimique et électrophysiologique. Notre exposé portera successivement sur les principaux résultats obtenus en microgravité réelle ou en microgravité simulée.

2.2.1. Microgravité réelle

Lors de vols spatiaux (orbites > 300 km d'altitude) le terme de microgravité est préférentiellement utilisé à celui d'apesanteur, car bien que la force de gravitation terrestre n'exerce plus ses effets, il subsiste tout de même une gravité résiduelle de l'ordre de 10^{-6} g due aux poussées nécessaires à l'orientation et à la stabilisation de la trajectoire du véhicule spatial. Chez les spationautes, le conditionnement en microgravité entraîne des modifications physiologiques importantes de l'organisme. Le passage en état de microgravité s'accompagne ainsi :

- d'une perturbation considérable du système vestibulaire participant normalement à la régulation de l'équilibre postural ;
- de modifications électrolytiques et hormonales accompagnées d'une redistribution de la masse sanguine et des liquides extracellulaires vers les régions thoracocéphaliques ;
- d'une perturbation de la balance calcique associée à une baisse de la masse osseuse avec réduction de l'ostéogénèse ;
- d'une perte de poids liée en partie à une diminution de la masse des liquides corporels et à une diminution de la masse musculaire.

Le maintien de la posture et la locomotion terrestre nécessitent une opposition active du corps à l'action du vecteur gravité. En revanche, en état de microgravité, cette opposition active est complètement abolie, et les charges fonctionnelles qui s'exercent sur le système musculaire sont ainsi considérablement réduites. L'effort pour se mouvoir est également largement réduit. Ceci revient à dire que les conditions de microgravité réelle sont caractérisées par l'existence d'un état d'hypodynamie-hypokinésie (disparition de la charge mécanique accompagnée d'une activité motrice réduite) affectant particulièrement les muscles squelettiques des membres inférieurs. Des mesures anthropométriques effectuées sur le corps humain, ont montré des altérations du système musculaire chez les spationautes, même lors des missions de courte durée. Cette atrophie musculaire est plus

marquée au niveau des muscles antigravitaires des membres inférieurs normalement impliqués dans le maintien de la posture et la locomotion. Par exemple, lors de la mission américaine SKYLAB 3, mission d'une durée de 7 jours, une diminution de 36 % de la masse du muscle *soleus* humain est observée (Martin et coll., 1988). A l'inverse, le muscle *extensor digitorum longus* (EDL) présente une perte de masse de seulement 15 % après cette même mission. A ces pertes de masse musculaire s'ajoute une diminution de 20 à 25 % de la force développée par ces muscles (Martin et coll., 1988). Des études plus poussées se sont révélées nécessaires, d'une part pour mieux comprendre les altérations physiologiques et biochimiques du muscle squelettique après un séjour en microgravité réelle et d'autre part, pour rechercher des moyens prophylactiques pour empêcher le développement de l'amyotrophie en microgravité. Comme nous l'avons dit dans l'introduction de ce mémoire, l'étude sur l'homme est limitée par plusieurs facteurs : la rareté des missions consacrées uniquement à la Physiologie, les impératifs opérationnels de l'équipage, le nombre limité des spationautes, la grande diversité des sujets sans oublier les limites imposées par l'éthique. Par conséquent, les données recueillies chez l'homme ont été étayées par de nombreuses études réalisées sur l'animal ayant effectué un séjour en microgravité réelle lors d'une mission spatiale. On observe ainsi chez le rat une atrophie musculaire plus marquée au niveau des muscles à contraction lente et à pouvoir oxydatif élevé (muscles à fonction antigravitaire tel que le *soleus*), que celle observée au niveau des muscles à contraction rapide (EDL). Une perte de masse du muscle *soleus* de 22 et 25 % est ainsi observée lors des vols d'une durée de 3 semaines (Chui et Castelman, 1980 - COSMOS 605 et 690). Ces pertes de masse musculaire ont été confirmées lors des nombreux vols américains et russes qui ont suivi (Martin et coll., 1988 - SKYLAB 3 : 7 jours ; Desplanches et coll., 1990 - COSMOS 1667 : 7 jours ; Ohira et coll., 1992 - COSMOS 2044 : 14 jours). Des travaux réalisés sur fibres musculaires isolées ont également montré qu'il existe une diminution de la force maximale développée par ces fibres (Holy et Mounier, 1991 - COSMOS 1514 et 1667 : 5 et 7 jours). Cette diminution est très

importante dans les muscles antigravitaires de type lent (muscle *soleus*), atténuée mais néanmoins significative dans les muscles antigravitaires de type rapide (muscle *gastrocnemius*) et très faible dans les muscles de type rapide (*EDL* ou muscle *plantaris*) impliqués dans le mouvement (Holy et Mounier, 1991). Sur le muscle entier, la tension tétanique maximale et la résistance à la fatigue sont également plus diminuées dans les muscles posturaux antigravitaires (muscles *soleus*) que dans les muscles de type rapide (Oganov et coll., 1980).

En ce qui concerne les cinétiques du développement de la tension isométrique maximale lors de la secousse musculaire, il a été observé, pour le muscle *soleus*, après la mission russe COSMOS 690, une diminution du temps de contraction qui passe ainsi de 77 ms pour les rats contrôles, à 47 ms pour les rats soumis à l'action de la microgravité. De même une diminution du temps de demi-relaxation est observée. Ce temps, qui a une valeur de 63 ms pour les rats contrôles, atteint 46 ms pour les rats soumis à l'action de la microgravité (Oganov et coll., 1980). Cette accélération des cinétiques de mise sous tension et de relaxation a été confirmée par les travaux de Rapcsak et coll. (1983, 1990). D'autres auteurs ont également montré une diminution de la tension développée lors de la contraction phasique du muscle *soleus* (Caiozzo et coll., 1994). Cette diminution de la tension est accompagnée d'une accélération du temps de contraction mais sans changement significatif du temps de demi-relaxation. De plus, ces auteurs ont montré pour la première fois, que la microgravité réelle modifie la relation force-vitesse, la relation force-fréquence et la vitesse maximale de raccourcissement (V_{max}) du muscle *soleus*. Ces modifications sont à mettre en relation avec les modifications observées au niveau des proportions en isoformes de la myosine. La vitesse maximale de raccourcissement du muscle *soleus* soumis à la microgravité est augmentée de 14 % comparativement à celle du muscle contrôle. Cette modification est à corrélérer avec l'apparition de l'isoforme MHC II et l'augmentation de l'expression des MLC_{1f} et MLC_{2f} (Caiozzo et coll., 1994).

Sur le plan histochimique, la microgravité réelle entraîne une diminution du pourcentage des

fibres de type I au profit d'une augmentation du pourcentage des fibres de type II. Chez l'animal, après 7 jours de vol, le pourcentage des fibres rapides (type II) du muscle *soleus* passe de la valeur contrôle de 39 % à 50 % après le vol (Martin et coll., 1988 - SKYLAB 3). Des valeurs comparables ont été rapportées sur l'animal par Desplanches et coll. (1990) à l'issue de la mission COSMOS 1667 (7 jours) et Ohira et coll. (1992) après la mission COSMOS 2044 (14 jours). Miu et coll., 1990, après la mission COSMOS 1887, ont montré que dans le muscle *soleus*, les fibres qui expriment la myosine de type rapide augmentent d'environ 15 % aux dépens des fibres qui expriment seulement la myosine de type lent. Ces fibres additionnelles expriment à la fois les MHC de type rapide et lent. Toutefois, pour le vol COSMOS 1887 (12,5 jours), Desplanches et coll. (1991) n'ont pas trouvé de changement significatif dans la composition en fibres musculaires du muscle *soleus*. Ces auteurs expliquent ce résultat par le nombre insuffisant d'échantillons dont ils ont disposé.

Une adaptation structurale et fonctionnelle des protéines myofibrillaires des fibres musculaires du *soleus* de rat a aussi été mise en évidence suite à un séjour en microgravité réelle. La microgravité induit en effet une diminution de la sensibilité calcique des myofilaments et les fibres musculaires du *soleus* présentent ainsi un seuil d'activation calcique caractéristique de celui de fibres de type rapide. Une meilleure coopérativité entre les sites de fixation du Ca^{2+} situés le long des filaments fins d'actine a également été démontrée (Holy et Mounier, 1991 - COSMOS 1514 et 1667). Enfin, Stevens et coll. (1993) ont montré qu'après un vol de 14 jours (COSMOS 2044) le muscle *soleus* de rat présente en fait deux populations de fibres, l'une garde les propriétés typiques des fibres de type lent alors que les propriétés de la deuxième population se rapprochent de celles des fibres de type rapide.

2.2.2. Microgravité simulée

En raison du nombre limité des vols spatiaux incluant dans leur programme des expériences de Physiologie, du nombre restreint d'animaux embarqués et enfin l'obligation d'effectuer certaines

expériences immédiatement après le retour du véhicule spatial, des modèles expérimentaux terrestres, mimant les effets de la microgravité réelle ont été développés dans différents laboratoires. Ces modèles permettent d'étudier les réponses musculaires en microgravité simulée mais permettent également d'apporter des éléments de réponse pour l'interprétation des phénomènes observés en microgravité réelle. Ces modèles utilisent comme sujets l'homme ou l'animal. Cependant, nous avons volontairement développé dans ce paragraphe les données bibliographiques concernant les conséquences physiologiques de l'action de la microgravité simulée sur les muscles posturaux et principalement le muscle *soleus*. Les techniques utilisées chez l'homme ne sont rappelées qu'à titre d'information.

2.2.2.1. Modèles chez l'homme

Chez l'homme, trois techniques sont principalement utilisées pour simuler les conditions de microgravité. La première consiste à immobiliser le sujet par un alitement prolongé (technique dite du "bed rest"). Elle permet la mise au repos de la musculature chargée de supporter le poids du corps. L'inclinaison du lit à 6° vers la tête permet de reproduire la répartition des liquides corporels observée en microgravité réelle. Ce modèle a servi principalement pour étudier les effets de la microgravité sur le système cardio-vasculaire. La deuxième technique est celle de l'immersion des sujets en piscine, la tête hors de l'eau, pendant quelques jours, voire quelques semaines. Elle est à l'heure actuelle, très utilisée par les laboratoires russes pour étudier les effets de la microgravité chez la femme. La troisième technique consiste en la suspension unilatérale de la jambe par l'arrière. Les muscles de la jambe, du fait de cette position fléchie vers l'arrière, ne supportent plus le poids du corps (Berg et coll., 1991).

2.2.2.2. Modèles animaux

Deux modèles animaux ont été mis au point dans les laboratoires américains à la fin des années 1970 et au début des années 1980. Ces modèles semblent les mieux adaptés pour reproduire les

phénomènes qui surviennent en microgravité, à savoir l'hypodynamie, l'hypokinésie et le déplacement des liquides corporels vers la partie thoraco-céphalique du corps. Il s'agit 1) du modèle de suspension du train arrière du rat par la queue, modèle mis au point par Morey en 1979 et 2) du modèle de suspension par harnais utilisé en 1980 par Mussacchia et coll. L'utilisation dans différents laboratoires internationaux de l'un ou l'autre de ces modèles a permis l'obtention de nombreux résultats dont nous présentons l'essentiel dans ce sous-chapître.

2.2.2.2.1. *Propriétés morphologiques*

Après une période de microgravité simulée, il a été décrit par de nombreux auteurs une diminution très importante de la masse du muscle *soleus* de rat. Les résultats montrent cependant une grande diversité dans les valeurs obtenues. Une diminution de 30 % est observée après 2 semaines de suspension par Stevens et coll. (1990) alors que cette diminution atteint 48 % pour Templeton et coll. (1984) et Falempin et coll. (1989). Après 4 semaines, des résultats différents sont également observés. Une diminution de 45 % est décrite par Diffée et coll. (1991), alors que les résultats de Oishi et coll. (1994) montrent une diminution de 61 %. Il semble cependant que le maximum de la chute de masse soit atteint après 15 jours de suspension (Leblanc et coll., 1985 ; Desplanches et coll., 1987 ; Thomason et Booth., 1990 ; Falempin et coll., 1991). Comme en microgravité réelle, l'amplitude de la réponse atrophique est très importante pour les muscles extenseurs de type lent comme le muscle *soleus*. Elle est moins importante dans les muscles extenseurs de type rapide (*gastrocnemius*) et encore moins importante dans les muscles fléchisseurs de type rapide tel que *l'EDL* (Desplanches et coll., 1987a, b).

Si on exprime la diminution de la masse du muscle *soleus* par rapport au poids du corps (Mc Donald et Fitts, 1993), les données obtenues démontrent que l'atrophie de ce muscle est bien significative. Les valeurs de ce rapport diminuent significativement de 29 %, de 39 % et 55 % après respectivement 1, 2 et 3 semaines de suspension. L'atrophie apparaît être liée à une diminution de la

taille des fibres musculaires et non pas à une diminution du nombre des fibres musculaires (Templeton et coll., 1988). Comparativement aux fibres de muscles contrôles, la surface de la section transversale des fibres de type I est très diminuée après deux semaines de suspension, alors que la surface des fibres de type II est moins affectée. Ainsi, pour les fibres de type I, des diminutions de diamètre de l'ordre de 40 % sont observées par Gardetto et coll. (1989), de l'ordre de 43 % par Stevens et coll. (1990) et de l'ordre de 22 % par Mc Donald et Fitts (1993). Les valeurs de la section transversale (CSA) des fibres de type I diminuent de la même façon. Desplanches et coll. (1987) observent une diminution de la CSA de 60 % après deux semaines de suspension, alors que cette chute n'est que de 47 % pour Leterme (1993). En ce qui concerne les fibres de type IIA, la diminution de la CSA est de l'ordre de 33 % pour Desplanches et coll. (1987) et de l'ordre de 27 % pour Leterme (1993).

2.2.2.2. *Propriétés typologiques*

L'utilisation de la technique de coloration de la myosine ATPase présente dans les fibres musculaires de muscle *soleus*, (Brooke et Keiser, 1970) a permis de mettre en évidence, après des durées variables de suspension une diminution systématique du pourcentage des fibres de type I (Templeton et coll., 1984 ; Desplanches et coll., 1987 ; Thomason et Booth, 1990 ; Leterme, 1993 ; Canon et Goubel, 1995). Cette diminution est associée à une augmentation du pourcentage des fibres de type IIA (Oishi, 1993) et de celui des fibres intermédiaires de type II et I (Desplanches et coll., 1987, 1990). Cette transition des caractéristiques typologiques survient rapidement et semble dépendre de la durée de suspension puisque la proportion des fibres de type I diminue respectivement de 13, 25 et 32 % au bout de 1, 2 et 5 semaines de suspension (Desplanches et coll., 1987). Cependant, si cette transformation du typage en fibres musculaires est bien admise, nous devons mentionner les résultats de Riley et coll. (1990). Ces auteurs n'observent aucune modification dans la distribution des fibres après 4 et 14 jours de suspension. De même,

Simard et coll. (1987) qui utilisent la technique de suspension par harnais, n'obtiennent aucune altération dans le typage du muscle *soleus* de rats jeunes et âgés. Enfin, l'analyse de la bibliographie montre que le typage des muscles de type rapide comme le *gastrocnemius médialis* et le *tibialis anterior* n'est jamais modifié (Roy et coll., 1987 ; Graham et coll., 1989).

2.2.2.2.3. Modifications des isoformes des protéines myofibrillaires

Tous les auteurs s'accordent à dire que la suspension entraîne une redistribution des différentes isoformes de la myosine. L'analyse électrophorétique des chaînes lourdes de myosine montre, dans le muscle *soleus* de rat suspendu, une diminution de la proportion de l'isoforme MHC I et une augmentation de celle de l'isoforme MHC IIA avec apparition de l'isoforme MHC IID, cette dernière isoforme étant normalement absente dans les fibres musculaires du muscle *soleus* d'animaux contrôles (Templeton et coll., 1984 ; Takahashi et coll., 1991 ; Campione et coll., 1993 ; Oishi, 1993 ; Oishi et coll., 1994). La suspension induit également une diminution des MLC de type lent associée à une augmentation des MLC de type rapide dans le muscle *soleus* (Guezennec et coll., 1990). Il a également été montré une modification du type lent vers un type rapide pour les isoformes de la troponine T (TnT) et la troponine I (TnI) du muscle *soleus* après 21 jours de suspension (Campione et coll., 1993).

2.2.2.2.4. Synthèse et dégradation des protéines.

Selon Thomason et Booth (1990), il existe une diminution importante du taux de synthèse en protéines globales. Pour ces mêmes auteurs, cette diminution ne serait pas à associer avec les modifications de l'activité électromyographique décrites par Alford et coll. (1987). Cette diminution serait plutôt à mettre en rapport avec des modifications au niveau de l'étape de transcription pendant le processus de synthèse puisque la concentration en ARNm diminue de 50 % après 14 jours de suspension (Thomason et Booth, 1990).

La diminution du taux de synthèse est également concomitante d'une augmentation du taux de

dégradation de ces mêmes protéines, ce qui entraîne donc une perte en protéines totales (- 40 %) pour Steffen et Musacchia (1984) après 2 semaines de suspension ; et (- 18 %) pour Desplanches et coll., 1987 après 5 semaines. De la même façon, le contenu en protéines myofibrillaires spécifiques diminue de façon très significative. Canon et Goubel (1995) décrivent ainsi une diminution du taux de ces protéines égale à 66 % après trois semaines de suspension.

2.2.2.2.5. Propriétés métaboliques

Les capacités oxydatives des fibres du muscle *soleus* sont maintenues (ou même augmentées) après une période de suspension. L'activité de la succinate deshydrogénase, enzyme caractéristique du métabolisme oxydatif, est identique ou augmentée de façon non significative dans les fibres musculaires lentes et rapides après 8 et 15 jours de suspension. Cependant, comme les fibres musculaires s'atrophient, l'activité enzymatique totale par fibre est diminuée de 15 à 56 % par rapport aux valeurs obtenues chez les animaux témoins (Hauschka et coll., 1987). On peut également signaler que l'activité de la citrate synthétase des fibres lentes du muscle *soleus* est augmentée après 2 à 4 semaines de suspension. A l'inverse, l'activité de la β -hydroxyacyl-Coenzyme A deshydrogénase est identique aux valeurs contrôles après 2 à 4 semaines de suspension (Fitts et coll., 1986). En ce qui concerne les enzymes glycolytiques, la concentration de l' α -glycérophosphatase-deshydrogénase est doublée après 28 jours de suspension, aussi bien dans les fibres lentes que dans les fibres rapides du muscle *soleus* (Hauscka et coll., 1987). Il en est de même, après 4 semaines de suspension, pour l'activité de la lactate deshydrogénase et de la phosphofructokinase, quand les valeurs sont exprimées en fonction du poids de la fibre musculaire (Fitts et coll., 1989). Ceci indique donc que la capacité glycolytique des fibres musculaires du *soleus* reste élevée après suspension.

2.2.2.2.6. Densité capillaire moyenne

La densité capillaire moyenne correspond au rapport : nombre de capillaires / surface de la section interrogée. Ce rapport traduit en fait, les caractéristiques de l'irrigation capillaire des fibres

musculaires. Des résultats contradictoires ont été obtenus. Desplanches et coll. (1987a) ne décrivent aucun changement de la valeur de ce rapport, même après 5 semaines de suspension alors que Canon et Goubel (1995) constatent une augmentation de 162 % après 3 semaines de suspension.

2.2.2.2.7. Propriétés mécaniques

L'analyse des données bibliographiques montre que la tension tétanique maximale (P_0) développée par le muscle *soleus* de rat diminue de façon significative après une et deux semaines de suspension. Fitts et coll. (1986) observent ainsi une diminution de 55 % après 1 semaine et de 79 % après 2 semaines de suspension. Une diminution de P_0 , de l'ordre de 40 %, est également décrite par Abouddrar et coll. (1992). Le pourcentage de diminution est de l'ordre de 57 % après 30 semaines de suspension (Elder et Mc Comas, 1987). Cette diminution de la valeur P_0 peut être associée à la diminution de la masse du muscle *soleus* (MW) après suspension. Ainsi, la tension relative, exprimée par le rapport (P_0/MW) est diminuée pour de nombreux auteurs (Herbert et coll., 1988 ; Pierotti et coll., 1990). Cependant, concernant cette normalisation de P_0 par rapport à la masse musculaire (P_0 relatif), des résultats contradictoires ont été rapportés. Certains auteurs obtiennent une chute de P_0 relatif de 25 à 59 % après suspension alors que d'autres équipes ne relèvent pas de modifications significatives de ce paramètre (Elder et Mc Comas, 1987 ; Asmussen et coll., 1989).

L'exposition à la microgravité simulée entraîne également une chute de la tension maximale développée lors de la secousse isométrique. Pour Falempin et coll. (1991), la diminution est de l'ordre de 60 % après 15 jours de suspension. Pour Canon et Goubel (1995), le pourcentage de diminution est égal à 64 % après 3 semaines de suspension. L'évolution des pertes de forces pendant la secousse et pendant le tétanos peut s'analyser en suivant l'évolution des valeurs du rapport : Tension pendant la secousse / Tension pendant le tétanos = P_i/P_0 . Une augmentation de 10 à 20 % est ainsi rapportée par Falempin et coll. (1991), mais les modifications de la composante élastique décrites par Canon et Goubel (1995) peuvent intervenir dans la prolongation de l'état actif de la

composante contractile du muscle *soleus*.

En ce qui concerne les paramètres de cinétique de mise sous tension lors de la secousse isométrique, il apparaît que ces paramètres sont accélérés après suspension. Une diminution importante du temps pour atteindre le pic de contraction est observée par Fitts et coll. (1986), Diffie et coll. (1991), Abouddar et coll. (1992), Leterme et Falempin (1994). De même, la plupart des auteurs décrivent une diminution du temps de demi-relaxation (Simard et coll., 1987 ; Diffie et coll., 1991 ; Leterme et Falempin, 1994). Cette modification des paramètres de cinétique de mise sous tension est vraisemblablement en relation d'une part, avec les changements de cinétique du calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique (Fitts et coll., 1986 ; Stevens et Mounier, 1992) et d'autre part, avec la transition typologique induite par les conditions de microgravité. Il faut également souligner la dépendance de la forme de la secousse et les propriétés de la CES. Il a ainsi été montré, après trois semaines de suspension, que la compliance de la CES est augmentée et cette augmentation est due à une modification des propriétés élastiques du muscle *soleus* de rat (Canon et Goubel, 1995). D'après ces auteurs, ces modifications résultent, d'une part de la diminution du pourcentage des fibres lentes (ces fibres présentent une raideur de la CES supérieure à celle des fibres rapides), le muscle *soleus* devient alors moins raide et donc plus compliant et d'autre part, de modifications possibles au niveau de la structure passive (tendons) de la CES . La courbe traduisant la relation tension-fréquence présente également des caractéristiques de muscles de type rapide (Falempin et coll., 1991). On peut donc conclure à la suite de cette analyse que le muscle *soleus* acquiert des caractéristiques de muscle plus rapide. Par ailleurs, la vitesse maximale de raccourcissement (V_{max}) du muscle *soleus* est augmentée après suspension conformément aux modifications des proportions des différentes isoformes de myosine. Il a été ainsi montré, aussi bien pour le muscle entier que pour la fibre musculaire isolée, une augmentation progressive de la V_{max} en fonction du temps de suspension (Thomason et Booth, 1990 ; Mc Donald et Fitts, 1993 ;

Canon et Goubel, 1995). Cependant, les données obtenues sur fibre isolée montrent qu'il existe un faible pourcentage de fibres qui, de façon objective ont une V_{max} élevée ; autrement dit, les V_{max} semblent être similaires pour un grand nombre de fibres testées (Reiser et coll., 1987 ; Gardetto et coll., 1989). Les fibres présentant une augmentation de la V_{max} montrent également une plus grande proportion de MHC de type rapide, ce qui suggère une étroite corrélation entre les deux paramètres (Reiser et coll., 1987). Enfin, il faut signaler que les propriétés mécaniques des unités motrices du muscle *soleus* sont modifiées après suspension. Leterme et Falempin (1996) montrent l'apparition d'une nouvelle catégorie d'unités motrices présentant des caractéristiques de type intermédiaire comparativement aux unités motrices décrites classiquement pour le muscle *soleus* sur les animaux témoins.

2.2.2.2.8. Caractéristiques de la jonction myotendineuse

Les modifications de l'activité contractile peuvent avoir pour conséquence des changements cytosquelettiques au niveau de la jonction myotendineuse et des composants extracellulaires tendineux. Ainsi, après 18 jours de suspension, une élongation et un amincissement des formations digitiformes de l'extrémité musculaire de la jonction myotendineuse sont observés. Une transformation complète de tous les éléments de la jonction et du tendon est observée après 29 jours (Zamora et coll., 1995).

Ces modifications peuvent perturber le fonctionnement et la résistance mécanique du complexe myotendineux et jouer ainsi un rôle dans les modifications des propriétés élastiques du muscle *soleus* décrites par Canon et Goubel en 1995.

2.2.2.2.9. Fatigabilité musculaire

Le muscle *soleus* normal est composé d'une majorité de fibres de type I résistantes à la fatigue.

Après une période de microgravité simulée, la résistance à la fatigue du muscle *soleus*, évaluée par le test de Burke (1973) ne semble pas être modifiée (Fell et coll., 1985 ; Winiarski et coll., 1987 ;

Pierotti et coll., 1990 ; Thomason et Booth, 1990) ou est légèrement augmentée (Falempin et coll., 1989 ; Leterme et Falempin, 1994). Le maintien de la capacité de résistance à la fatigue du muscle *soleus* a également été observé dans d'autres modèles expérimentaux d'atrophie obtenue par réduction de l'activité musculaire comme la section médullaire (Baldwin et coll., 1984) ou l'isolation médullaire (Edgerton et coll., 1981).

2.2.2.2.10. Propriétés électromyographiques

Les conditions de suspension ont pour but de recréer l'hypokinésie et l'hypodynamie au niveau des muscles posturaux des membres postérieurs. Afin de vérifier si l'activité motrice de ces muscles était réellement diminuée ou non lors de la suspension, des enregistrements de l'activité électromyographique (EMG) ont été effectués sur le rat en suspension. Alford et coll. (1987) montrent que l'hypokinésie n'a lieu que pendant les premiers jours de suspension. Cette étude a été réalisée sur trois muscles (*soleus*, *gastrocnemius medialis* et *tibialis anterior*) sur une période de 28 jours de suspension. Dans les muscles *soleus* et *gastrocnemius*, l'activité EMG diminue seulement pendant les 3 premiers jours. Dans le muscle *tibialis anterior*, l'activité EMG augmente au contraire pendant les 7 premiers jours, puis redevient normale pendant le reste de la période de suspension. A la suite de ces travaux, ces auteurs considèrent donc que le terme d'hypokinésie n'est pas tout à fait approprié pour rendre compte de l'état contractile du muscle pendant la suspension. D'autres auteurs n'ont pas obtenu les mêmes résultats. L'étude de l'activité EMG du muscle *soleus* enregistrée pendant des courtes durées (16 min) a montré une réelle diminution de l'activité motrice de ce muscle (Riley et coll., 1990). Les travaux de Leterme (1993) ont également montré l'existence de modifications importantes des caractéristiques de l'activité-EMG du muscle *soleus* en conditions de suspension. Ces modifications révèlent 1) une diminution de l'activité totale de l'EMG pendant 10 jours de suspension ; 2) une évolution des modalités de décharges du muscle *soleus* vers des modalités de type phasique, alors que le muscle *soleus* normal présente une activité EMG classiquement de type

tonique. Enfin, Blewett et Elder (1993) ont également montré une diminution constante et significative de l'activité EMG des muscles *soleus* et *plantaris* de rat suspendu pendant 28 jours. Ces auteurs rapportent qu'au 28ème jour de suspension, l'activité EMG est réduite de 61 % dans le muscle *soleus* et de 65 % dans le muscle *plantaris*. Durant la suspension, il s'avère également que les périodes de basse activité augmentent alors que les périodes de haute activité disparaissent. Ces auteurs ont également montré l'absence de différence entre les activités EMG enregistrées en période diurne ou en période nocturne pendant la suspension. Ils considèrent ainsi que le modèle de la suspension est un bon modèle pour reproduire l'hypodynamie et l'hypokinésie, liées à l'action de la microgravité.

2.2.2.2.11. Caractéristiques de la jonction neuromusculaire

Il n'existe en fait que peu de travaux portant sur les modifications morphologiques et électrophysiologiques de la jonction neuromusculaire du muscle *soleus* après une période d'hypodynamie-hypokinésie. Par l'utilisation de la technique de coloration de l'acétyl-cholinestérase (Koëlle et Friedenwald, 1949). Falempin et Mounier (1989), observent que la répartition des plaques motrices sur le muscle *soleus* après 15 jours de suspension est identique à celle des animaux contrôles. Les surfaces des jonctions neuromusculaires sont maintenues après 15 jours de suspension, mais elles diminuent toutefois de 47 % après 3 semaines de suspension (Marini, 1994). Enfin, en ce qui concerne les propriétés électrophysiologiques, les propriétés électriques passives de la membrane des fibres musculaires du muscle *soleus* restent inchangées, après 15 jours de suspension, excepté une augmentation de la résistance membranaire associée à l'atrophie. L'histogramme traduisant l'amplitude des potentiels de plaque miniatures spontanés au niveau de la jonction neuromusculaire devient bimodal mais la fréquence de décharge ne semble pas modifiée. Enfin, l'activité totale de l'acétylcholinestérase augmente alors que les proportions relatives de ses différentes formes moléculaires ne sont pas modifiées. Le muscle *soleus* atrophié présente donc une

adaptation du processus de transmission au niveau de la jonction neuromusculaire alors que les propriétés électrophysiologiques passives de la membrane musculaire restent inchangées (Mounier et coll., 1995).

MATERIEL ET METHODES

1. MATERIEL BIOLOGIQUE

1.1. Modèle animal

Toutes les expériences ont été effectuées sur des rats mâles de souche Wistar (IFFA-CREDO, L'arbresle, France) pesant entre 220 et 240 g à leur réception au laboratoire. Après une période d'acclimatation de 3 jours, les animaux sont placés en cage individuelle dans une salle où les conditions de température (23 ± 1 °C) et d'éclairage (cycle éclairage/obscurité de 12/12 heures) sont identiques pendant toute l'expérimentation. Les rats ont accès *ad libitum* à l'eau et à la nourriture (alimentation du centre de productions et de recherches pour laboratoires, Hoymille, France).

Les expérimentations animales sont réalisées sous couvert de l'autorisation du Ministère de l'Agriculture et de la Forêt (Service Vétérinaire de la Santé et de la Protection des Animaux, autorisation n° 03805) et de celle du Ministère de l'Education Nationale.

1.2. Muscle étudié

Les propriétés morphologiques, mécaniques, histochimiques, électrophorétiques et électromyographiques ont été étudiées sur le muscle *soleus* de rat. Il s'agit d'un muscle extenseur de la cheville. Il est de type lent et a normalement une fonction posturale antigravitaire.

1.2.1. Groupes d'animaux

Pour chaque série expérimentale désignée, des séries appariées d'animaux contrôles et suspendus ont été constituées.

Pour chaque type d'expérience (suspension, perfusion chronique de TTX, dénervation, déafférentation, vibration tendineuse, activité électromyographique), les animaux sont répartis au

hasard en différents groupes. Le nombre d'animaux de chaque groupe varie en fonction du paramètre étudié.

a) Le groupe **(C)** est constitué d'animaux contrôles, placés en cage individuelle et n'ayant reçu aucun traitement particulier.

b) Le groupe **(Susp)** comporte des animaux suspendus durant une période de 15 jours.

c) Le groupe **(DEN + Susp)** comporte des rats ayant subi une section du nerf sciatique au niveau de la cuisse de la patte droite. Ils sont ensuite suspendus pendant une période de 15 jours après l'intervention chirurgicale.

d) Le groupe **(TTX + Susp)** comporte des rats suspendus pendant une période de 15 jours. Pendant cette période, une perfusion locale et chronique d'une solution de tétrodothine (TTX) est appliquée sur le nerf sciatique au niveau de la cuisse de la patte droite.

e) Le groupe **(DEAF + Susp)** comporte des rats ayant subi une déafférentation au niveau des racines dorsales L₃, L₄ et L₅ afin de supprimer les messages afférents provenant du muscle *soleus*. Ces animaux sont ensuite mis en conditions de suspension pendant 15 jours.

f) Le groupe **(VT-ET + Susp)** comporte des animaux soumis à des séances de vibrations tendineuses associées à l'étirement musculaire pendant les 15 jours de suspension. Les vibrations sont appliquées au niveau du tendon distal du muscle *soleus* pendant des étirements du muscle obtenus après flexion du pied de l'animal sur la jambe.

2. PREPARATION CHIRURGICALE DES ANIMAUX

2.1. Anesthésie

Les interventions chirurgicales sont pratiquées dans des conditions aseptiques. Une anesthésie générale profonde est obtenue après une injection intra-péritonéale de Nembutal [pentobarbital sodique - sel sodique de l'acide ethyl-5 (methyl-1-butyl)-5 barbiturique] à la dose de 35 mg.kg⁻¹. Pour les interventions de longue durée et pour l'expérimentation finale, des doses supplémentaires sont injectées, si nécessaire, à la dose de 17,5 mg.kg⁻¹.

3. PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

3.1. Protocole de suspension

La technique de suspension utilisée est dérivée de celle décrite par Morey en 1979. Elle permet d'obtenir les conditions d'hypodynamie (réduction de la charge corporelle) et d'hypokinésie (réduction de l'activité motrice) par suspension du train arrière de l'animal par la queue. Le protocole est le suivant : la queue du rat est lavée puis séchée. Elle est ensuite nettoyée à l'éther puis à l'alcool. La queue est enduite de teinture de Benjoin. Lorsque la teinture est sèche, la queue est délicatement entourée sur son tiers proximal par un sparadrap hypoallergénique. Un crochet attaché au sparadrap permet le raccordement par un fil rigide à une boucle métallique solidaire d'un axe rotatif fixé au sommet d'une potence. La hauteur de suspension est ensuite ajustée de façon à ce que les membres postérieurs du rat ne puissent plus toucher le sol. L'angle entre le plancher de la cage et l'axe du

corps de l'animal est alors d'environ 30°. La suspension du train arrière permet ainsi de reproduire un déplacement des liquides corporels vers la partie antérieure du corps, déplacement comparable à celui observé chez les humains lors d'un vol spatial.

3.2. Perfusion de la tétrotoxine

La tétrotoxine (TTX) est une neurotoxine qui bloque les canaux sodiques empêchant ainsi la propagation des potentiels d'action au niveau des fibres nerveuses. Cette drogue a été appliquée de façon chronique localement sur le nerf sciatique droit dans son trajet au niveau de la cuisse.

a - Le système de perfusion

La TTX est appliquée chroniquement sur le nerf sciatique grâce au système présenté sur la figure 3 et comportant les éléments suivants :

- une mini-pompe osmotique (modèle 2002, Alga corp, Palo Alto, CA, USA),
- un tube en silicone fixé sur un embout de la mini-pompe osmotique,
- une canule de perfusion en silicone solidaire du tube fendue sur toute sa longueur et fixée perpendiculairement sur le premier tube en silicone.

b - Implantation de la mini-pompe osmotique

La technique d'implantation est dérivée de celle décrite par Betz et coll. (1980). La TTX (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) est dissoute ($500 \mu\text{g.ml}^{-1}$) dans une solution stérile de NaCl à 9 %. 200 μl de cette solution sont ensuite injectés à l'intérieur de la mini-pompe osmotique. La perfusion se fait à un débit de $0,5 \mu\text{l.h}^{-1}$. Pour s'assurer de l'efficacité de la perfusion, l'absence de bulle d'air dans le tube en silicone ainsi que dans la canule est systématiquement et rigoureusement vérifiée avant la pose du système de perfusion au niveau de la cuisse.

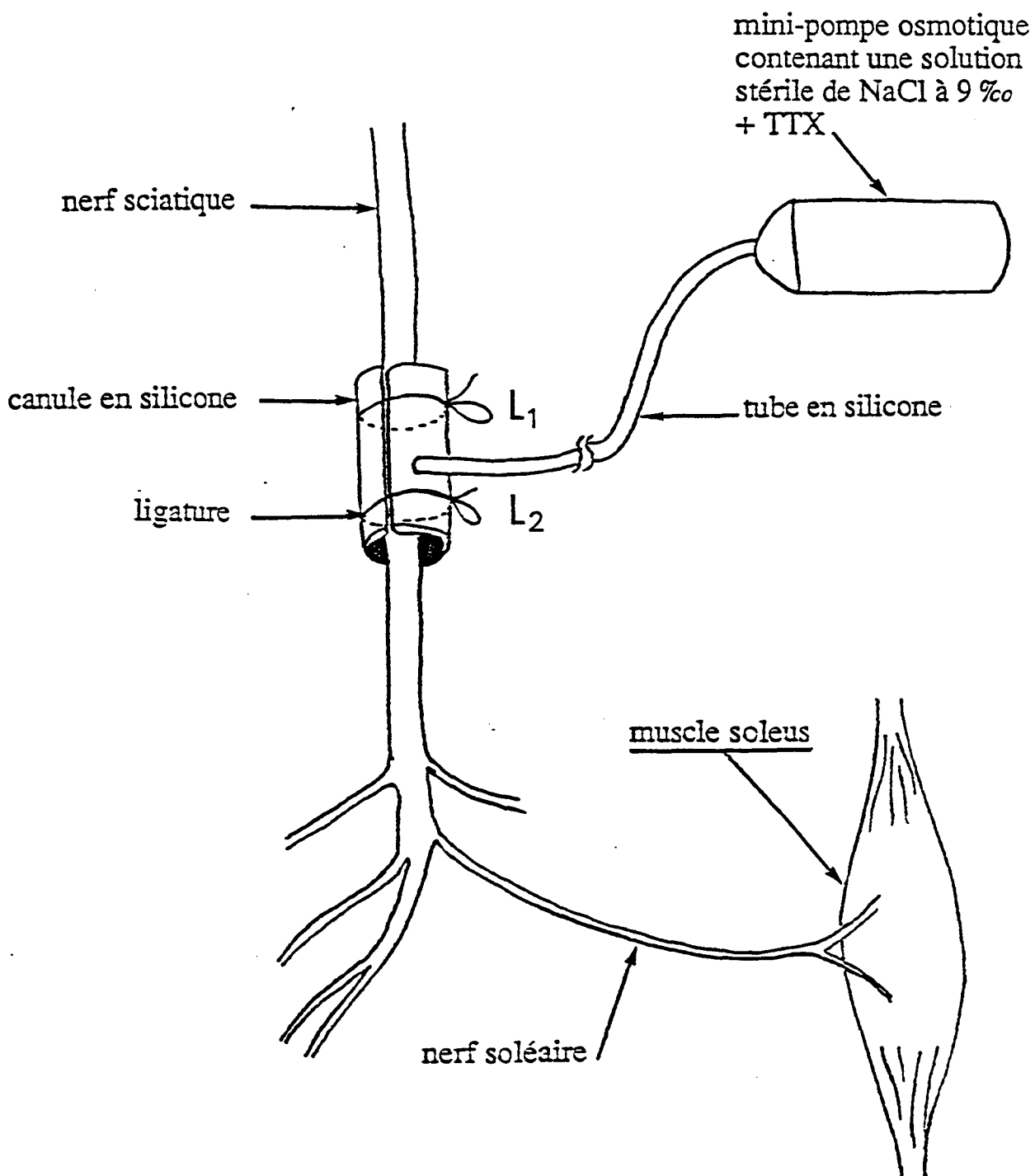


Figure 3. Représentation schématique du système de perfusion chronique de tétrodotoxine au niveau du nerf sciatique de rat.

L'animal est anesthésié. Le membre postérieur droit est rasé, lavé puis badigeonné par l'alcool iodé.

L'implantation est réalisée selon le mode opératoire suivant :

- mise en évidence du nerf sciatique au niveau de la cuisse,
- fixation de la canule autour du nerf à l'aide de deux ligatures (L_1 et L_2 , figure 3),
- positionnement sous cutané de la mini-pompe osmotique en région dorsale lombo-sacrée,
- suture des plans musculaires sous-peaucier (catgut 3/0) et de la peau (Ethnor soie 2/0).

Toutes les plaies sont ensuite badigeonnées avec une solution désinfectante de bétadine dermique (solution à 10%). Un traitement antibiotique (pénicilline) est poursuivi pendant une période postopératoire de 4 jours.

Afin de vérifier si l'implantation de la mini-pompe et la pose de la canule de perfusion sur le nerf n'influent pas sur les caractéristiques morphologiques et contractiles du muscle, quatre animaux ont subi une implantation placebo (mini-pompe osmotique contenant uniquement une solution stérile de NaCl à 9 ‰). Les résultats des tests mécaniques et histochimiques effectués sur ces animaux sont tout à fait comparables à ceux du groupe contrôle. Les modifications que nous décrivons dans le chapitre des résultats concernant les effets de la TTX, sont donc bien la conséquence de l'action de cet inhibiteur de l'excitabilité nerveuse.

3.3. Protocole de dénervation

Au cours de cette intervention chirurgicale, le nerf sciatique est sectionné afin de supprimer l'innervation motrice et sensitive du muscle *soleus*. La dénervation est effectuée sous anesthésie générale. Le membre postérieur droit de l'animal est rasé. La peau est lavée puis badigeonnée par de l'alcool iodé. Une incision cutanée est pratiquée longitudinalement sur la face externe de la cuisse droite de l'animal. Les muscles *vastus lateralis* et *biceps femoris* sont écartés et le nerf sciatique est mis en évidence. Deux ligatures, distantes d'un centimètre, sont posées sur le nerf sciatique. Le

fragment de nerf situé entre ces deux ligatures est prélevé. L'extrémité centrale du nerf sectionné est ensuite réimplantée dans le muscle *vastus lateralis*, afin d'éviter tout risque de réinnervation du muscle *soleus*. Les plans musculaires superficiels sont ensuite suturés (Catgut n°3/0) ainsi que la peau (Ethnor soie 2/0). Les plaies sont badigeonnées avec une solution désinfectante de bétadine dermique (solution à 10%). Un traitement antibiotique (pénicilline) est appliqué pendant 4 jours après l'intervention.

3.4. Protocole de déafférentation

La déafférentation consiste, soit en la section des racines rachidiennes dorsales contenant les fibres afférentes sensibles (rhizotomie), soit en l'ablation des ganglions spinaux contenant les corps cellulaires de ces mêmes fibres (ganglionectomie). Le but de l'intervention est donc de supprimer tout message afférent provenant du muscle *soleus*. Nous avons réalisé la déafférentation du muscle *soleus* par rhizotomie et ganglionectomie au niveau des racines dorsales lombaires L₃, L₄ et L₅. Le protocole est le suivant :

a - Préparation de l'animal

Après anesthésie générale, la région dorsale lombaire où s'effectue la laminectomie (résection de plusieurs lames vertébrales) est préparée selon le protocole d'asepsie classique (rasage, lavage et désinfection de la peau par l'alcool iodé).

b - Rhizotomie et ganglionectomie

Le nerf sciatique provient des racines rachidiennes L₄ à S₁ et le nerf fémoral provient des racines L₁, L₃ et L₄ (figure 4). Toutes les racines dorsales innervant la patte postérieure quittent la moelle épinière entre les racines L₁ - L₆. L'innervation (motrice et sensitive) du muscle

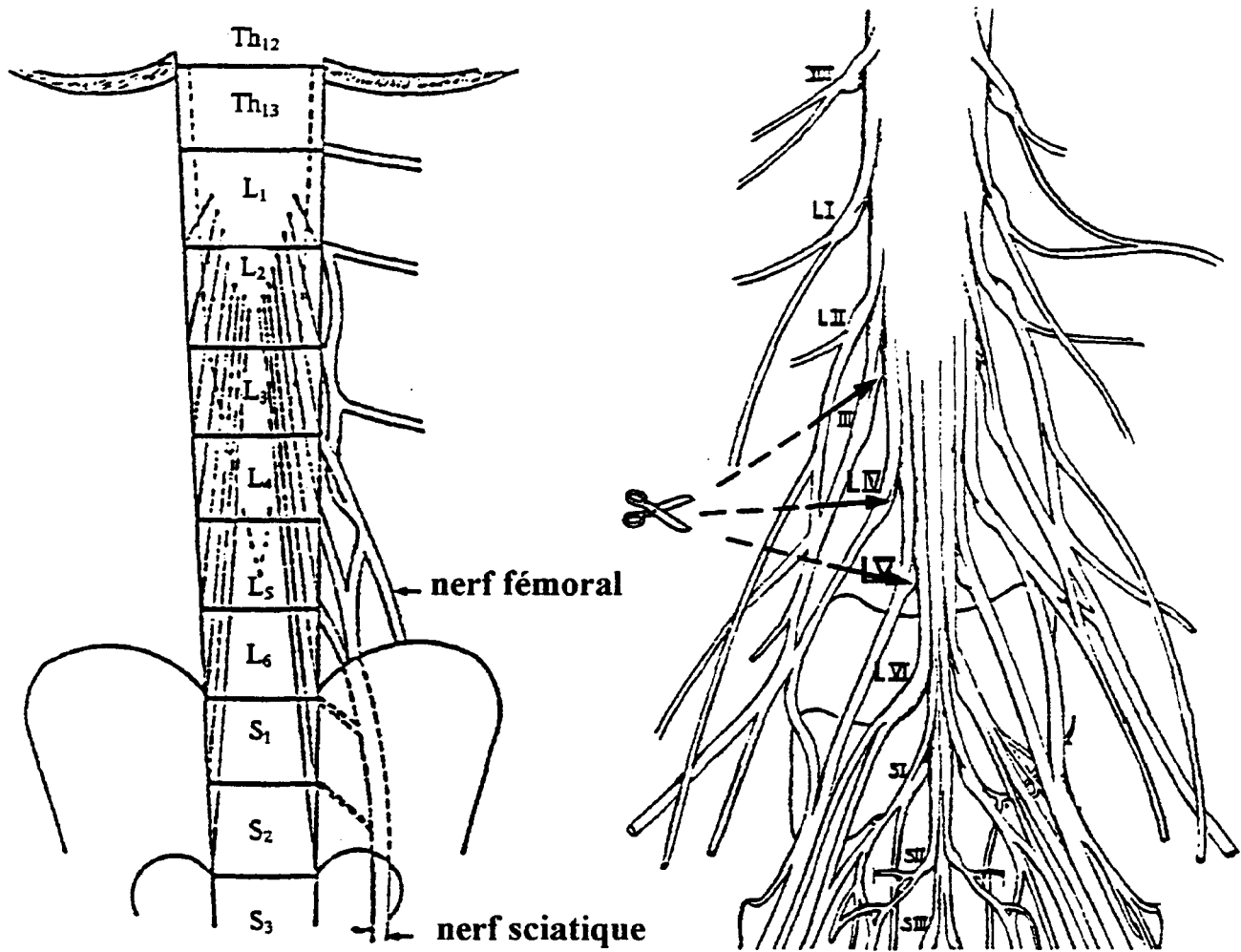


Figure 4. Plexus lombaire et représentation segmentaire des nerfs sciatique et fémoral chez le rat.
 Th : vertèbre thoracique - L : vertèbre lombaire - S : vertèbre sacrée.
 LI → LVI : racines rachidiennes lombaires.
 ✂ : section des racines dorsales L III, L IV et LV.

soleus est fournie essentiellement par les 4^{ème} et 5^{ème} nerfs spinaux lombaires (L₄ - L₅), accessoirement par le 3^{ème} nerf spinal lombaire (figure 4).

Afin de réaliser une laminectomie, l'animal est placé en décubitus ventral. Une incision de la peau d'environ 4 cm permet d'écartier les tissus aponévrotiques et les muscles profonds du dos au niveau de la région lombaire afin d'exposer la colonne vertébrale. Les disques intervertébraux sont délicatement écartés. Les racines dorsales L₃, L₄ et L₅ et leur ganglions sont visualisés à l'aide d'un microscope chirurgical (ZEISS, STEMI SV6, Le Pecq, France). Une section bilatérale des racines dorsales (immédiatement à l'entrée du canal rachidien) et une ganglionectomie de L₃ à L₅ sont réalisées selon une approche extra-durale afin de ne pas abîmer les autres racines de la moelle épinière. Les plans musculaires du dos sont remis dans leur position initiale et suturés (Catgut 3/0), les sous-peauciers (Catgut 3/0) et la peau (Ethnor soie 2/0) sont également suturés. Toutes les plaies sont ensuite badigeonnées avec une solution désinfectante de bétadine dermique (solution à 10%). Un traitement antibiotique (pénicilline) est appliqué pendant 4 jours après l'intervention.

3.5. Protocoles de vibrations tendineuses

Lorsqu'elle est appliquée sur le tendon d'un muscle avec des caractéristiques de fréquence et d'amplitude bien définies, la stimulation vibratoire est une technique non invasive qui permet d'activer sélectivement les afférences musculaires de type Ia en provenance des fuseaux neuromusculaires.

Les vibrations tendineuses sont effectuées à l'aide d'un vibreur électromagnétique (Mini-vibrator, type 4810, Brüel et Kjær, Naerum, Danemark) équipé d'une petite tête de percussion en téflon adaptée à la taille de la patte de l'animal. Le vibreur est monté sur un micromanipulateur permettant l'application de vibrations perpendiculaires au tendon distal du muscle *soleus*. Il est contrôlé par un générateur de signaux sinusoïdaux (WAVETEK 11005, model 162, San Diego, CA,

USA) ayant des caractéristiques linéaires dans une gamme de fréquences de 0,002 à 3000 Hz.

Les vibrations tendineuses sont appliquées en étirant le muscle *soleus*. Pour ce faire, l'animal est placé dans un système de contention qui maintient le genou de la patte droite tout en laissant une extrême mobilité à la cheville. Un large mouvement de l'articulation de la cheville est ainsi permis, allant d'une flexion (160°) à une dorsiflexion plantaire (35°). La fréquence du stimulus vibratoire est de 120 Hz, son amplitude est comprise entre 0,2 et 0,5 mm. La force d'application est modérée, non douloureuse pour l'animal.

Lors de la vibration, des étirements du muscle *soleus* sont réalisés en faisant passer manuellement la cheville d'une position de flexion plantaire à une position de dorsiflexion. Le retour à la position de flexion plantaire est ensuite effectué librement par l'animal (figure 5). Les durées de la phase de dorsiflexion plantaire - entraînant une activité musculaire que l'on peut comparer à celle obtenue lors d'un travail excentrique - et de la phase de flexion plantaire - correspondant à la phase de repos du muscle - ont été choisies selon les résultats des travaux de Kirby et coll. (1992). Pendant les 15 jours de suspension, le protocole des vibrations appliquées est le suivant : deux sessions de 48 s d'exercice excentrique, séparées par 2 min de repos, sont effectuées deux fois par jour à partir du premier jour de suspension. 96 s d'exercice excentrique sont ainsi réalisées le matin et 96 s le soir. Une session consiste en quatre séries de 6 fois 2 s d'application de vibration tendineuse avec étirement. Un intervalle de 3 s de repos est imposé entre chaque période de vibration. Entre chaque série, le muscle est relaxé pendant 30 s. Le schéma de la figure 5 illustre de façon synoptique la technique d'application des vibrations. Une expérience complémentaire a été réalisée afin de démontrer l'efficacité de la combinaison "vibrations + étirements". Pour ce faire, des étirements du muscle *soleus* ont été exécutés sans traitement vibratoire pour trois rats dans les mêmes conditions expérimentales que celles du groupe(VT-ET + Susp). Les résultats montrent que les muscles *solei* de

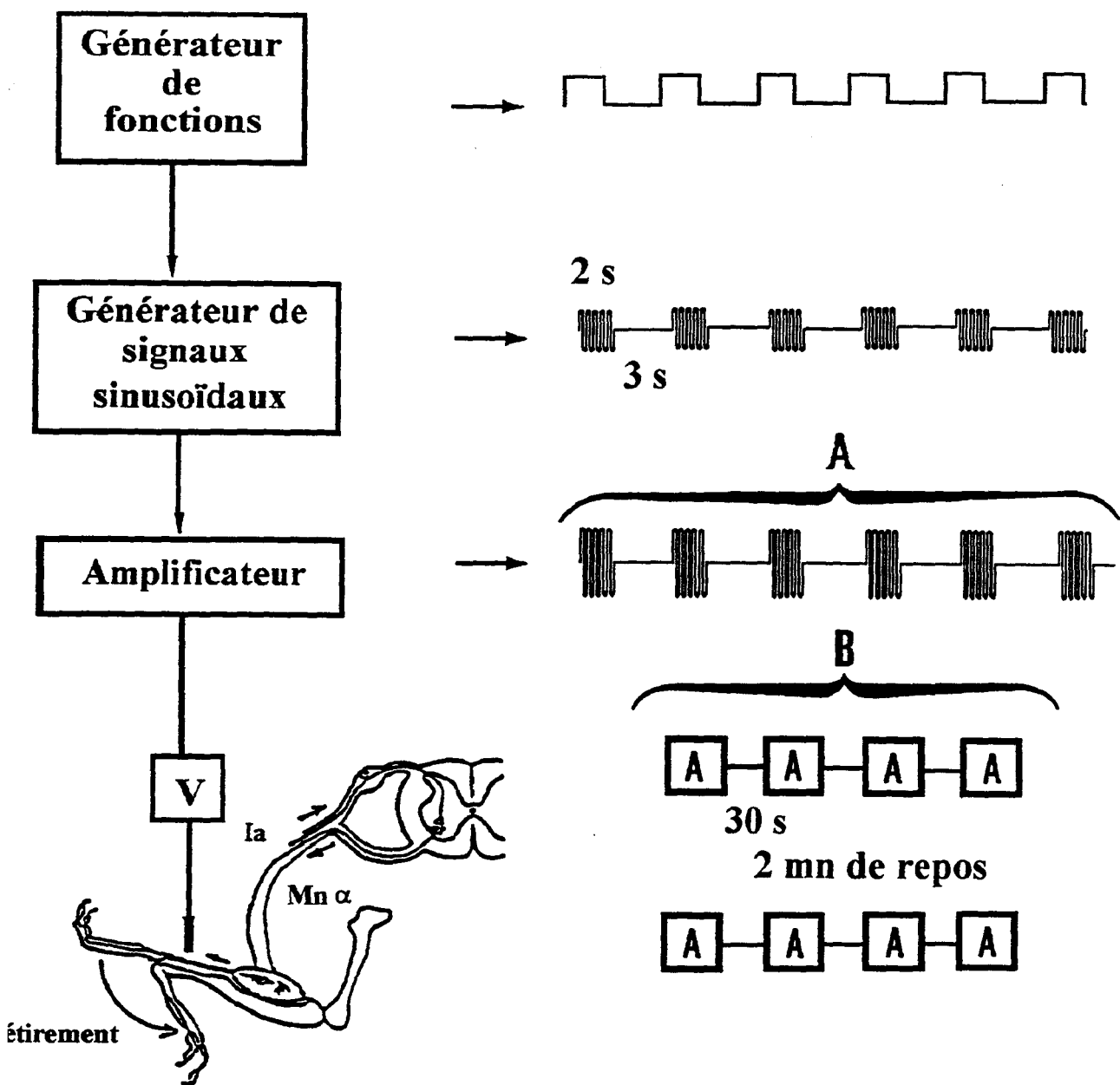


Figure 5. Dispositif et protocole expérimental pour l'application de vibrations au niveau du tendon du muscle soleus de rat. Les vibrations sont appliquées pendant l'étirement du muscle cheville : extension → flexion). Les créneaux rectangulaires délivrés par le générateur de fonctions sont transformés dans le générateur de signaux sinusoïdaux en signaux alternatifs dont l'amplitude est réglée au niveau de l'amplificateur.

A : correspond à une session de vibrations appliquées sur le tendon selon le protocole résumé dans la partie B de la figure 5.

Ia : fibre afférente Ia

Mnα : motoneurone α

ces trois rats présentent des caractéristiques morphologiques, contractiles et histochimiques comparables à celles des animaux du groupe (Susp). Cette expérience nous a permis également de vérifier que le fait de manipuler l'animal dans le système de contention n'avait pas d'influence sur les propriétés du muscle *soleus*.

3.6. Détection de l'activité électromyographique

L'électromyogramme (EMG) correspond à l'enregistrement au moyen d'électrodes de surface ou d'électrodes intramusculaires, de l'activité électrique d'un muscle, qu'il soit au repos ou en période d'activité. Cette activité électrique musculaire dépend en fait de l'activité électrique des motoneurones qui innervent ce muscle. On peut donc dire que l'EMG reflète la décharge des influx moteurs que le muscle reçoit. L'activité EMG du muscle *soleus* est détectée en dérivation bipolaire à l'aide d'électrodes constituées de deux fils d'acier inoxydable multibrins gainés de Téflon (Cooner Wire Company, 7.55-2T, CA, USA). Chaque fil est dénudé sur environ 1 mm à une distance de 1,5 cm de l'une des extrémités. Cette zone constitue la partie active de l'électrode. Une troisième électrode est également préparée et sert d'électrode de référence, la partie active de cette électrode est dénudée sur 3 cm à l'une des extrémités. Le protocole d'implantation est le suivant :

- sous anesthésie générale au pentobarbital sodique et dans des conditions aseptiques, une incision cutanée (2 cm) est réalisée longitudinalement sur la face latérale externe de la jambe de la patte droite. Après reclinaison du muscle sous-peaucier, les tissus aponévrotiques sont coupés longitudinalement pour mettre en évidence le muscle *soleus*. Les plans musculaires attenants au muscle *soleus* sont légèrement écartés.

- la partie active de l'électrode est alors introduite dans le muscle *soleus* à l'aide d'une aiguille intradermique recourbée (Terumo, 22G x 1 ¼"). Le positionnement de l'électrode dans le muscle est assuré par la pose de deux ligatures (cardiocrin 3/0) sur chaque fil, à l'entrée et à la sortie du muscle.

Ce procédé de fixation de l'électrode n'entraîne aucune réaction inflammatoire du tissu musculaire. L'implantation correcte des électrodes dans le muscle est ensuite vérifiée par l'observation visuelle de la contraction du muscle *soleus* après application, entre les 2 fils implantés, d'un choc électrique d'intensité minimale (GRASS, modèle S8800, Quincy, Mass, USA).

- les trois fils gainés sont ensuite passés sous la peau et ressortent en région dorsale basse à la base de la queue. Ils sont introduits dans une gaine métallique protectrice et connectés à un contacteur rotatif (Air Précision FO479, Le Plessis Robinson, France) solidaire du crochet rotatif de l'appareil de suspension. Un traitement antibiotique (pénicilline) est poursuivi pendant une période postopératoire de 4 jours.

L'activité électromyographique du muscle *soleus* a été enregistrée pour des animaux ayant été soumis à une déafférentation sans suspension, des animaux suspendus dont le muscle *soleus* a été étiré selon le protocole du groupe (VT-ET + Susp) mais sans vibrations et pour des animaux du groupe (VT-ET + Susp).

4. TECHNIQUES DE STIMULATION

La stimulation électrique est utilisée pour étudier les propriétés mécaniques du muscle *soleus* lors de l'expérimentation finale. Les chocs de stimulation d'intensité maximale, d'une durée comprise entre 0,1 et 1 ms sont délivrés par un neurostimulateur (GRASS model S8800, Quincy, Mass, USA). Ils sont appliqués entre deux types d'électrodes de stimulation suivant les groupes expérimentaux :

- pour les animaux du groupe (DEN + Susp), les stimulations sont effectuées entre deux électrodes de platine placées de part et d'autre du muscle *soleus* (stimulation par champ).

- pour les animaux des autres groupes, les chocs électriques sont appliqués sur le nerf sciatique au niveau de la cuisse par l'intermédiaire d'électrodes bipolaires en platine.

5. PARAMETRES ENREGISTRES

5.1. Propriétés mécaniques

Le dispositif expérimental de mesure *in situ* des propriétés mécaniques est illustré schématiquement sur la figure 6. Le muscle *soleus* est mis en évidence en prenant soin de maintenir intactes l'irrigation et l'innervation. Le tendon distal est ligaturé avec du fil de soie (Seracap Davis-Geck, Serquigny, France) puis sectionné sous la ligature. La patte disséquée est ensuite placée dans une cuve expérimentale contenant une solution physiologique de Ringer (NaCl : 135 mM ; KCl : 5 mM ; CaCl₂ : 2 mM ; MgCl₂ : 1mM ; Na₂HPO₄ : 1 mM ; NaHCO₃ : 12 mM) tamponnée à pH 7,3, et contenant du glucose (2 g.l⁻¹). Cette solution est oxygénée en permanence (mélange 95 % O₂, 5 % CO₂) et maintenue à une température de 36 ± 0,5°C. Une couverture chauffante (Harvard 50, Les Ullis, France) thermo-régulée à 37°C est placée sous le corps du rat permettant de maintenir constante sa température corporelle.

Afin d'éviter tout mouvement parasite de la patte pendant la manipulation, et aussi pour respecter le plus possible les conditions d'isométrie, le genou et la cheville sont rigidement fixés dans le fond de la cuve. La ligature précédemment fixé sur le tendon distal du muscle *soleus*, est ensuite attachée à l'extrémité d'un capteur de force (GRASS modèle FT10, Quincy, Mass, USA). Ce capteur

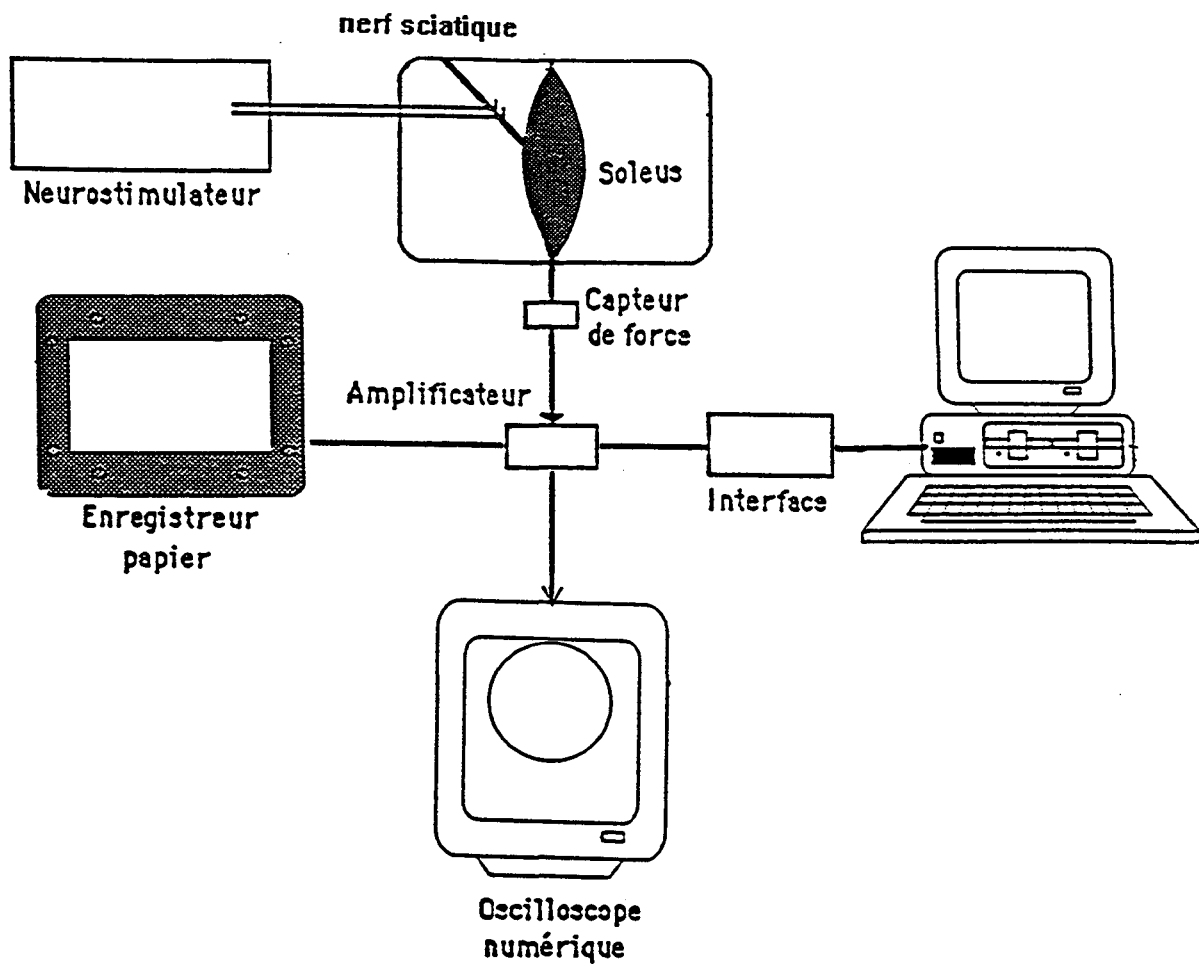


Figure 6. Schéma du dispositif expérimental de mesure "in situ" des propriétés mécaniques du muscle soleus de rat.

permet de convertir la tension mécanique développée par le muscle en un signal électrique. Après amplification convenable, les signaux sont transmis à un ordinateur (PC 80386-25 MHz) muni d'une interface (Axon Instruments, 125 KHz Labmaster Dema TL-1-125, Foster, CA, USA), permettant la mesure automatique et le stockage des différents paramètres étudiés. Ces signaux sont simultanément visualisés sur un oscilloscope numérique (Gould 1604 20 Mhz, Ballainvilliers, France) et enregistrés sur enregistreur papier (Ankersmit WR 7900, Villeneuve d'Ascq, France).

L'étude des propriétés mécaniques du muscle *soleus* comprend :

- *l'enregistrement de la secousse isométrique isolée* provoquée par une stimulation électrique unique d'intensité supraliminaire maximale permet de mesurer les paramètres suivants :

- (P_t) : la force développée lors de la secousse isométrique isolée exprimée en grammes,
- (TC) : le temps de contraction correspond au temps nécessaire pour atteindre le pic de tension exprimé en millisecondes,
- ($T_{1/2R}$) : le temps mis par le muscle pour se relâcher pendant la secousse jusqu'à la moitié de la force maximale. Ce temps correspond au temps de demi-relaxation exprimé en millisecondes.

- *l'enregistrement de tensions téaniques* lorsqu'on applique un train de chocs de stimulation d'une durée de 2 s. Ces trains sont composés de chocs simples ayant des fréquences de 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 60, 80 et 100 Hz. Chaque train de stimulation est appliqué après un repos de 2 min.

On détermine ainsi :

- (P_0) : la tension téanique maximale correspondant au téanos parfait. Elle est exprimée en grammes.

- (P_t/P_0) : le rapport de la force de la secousse isométrique à la tension téanique maximale. Ce rapport, exprimé en pourcentage, est classiquement considéré comme un indicateur de la durée de "l'état actif" du matériel contractile (Hill, 1949 ; Close, 1972).

- (P_{20}/P_0) : le rapport de la tension téanique obtenue à une fréquence de stimulation de

20 Hz à la tension tétanique maximale. Ce rapport s'exprime en %. La valeur de ce pourcentage permet de différencier les muscles de type lent des muscles de type rapide. Elle est de l'ordre de 70 à 80 % pour les muscles lents comme le *soleus*, et de l'ordre de 20 à 30 % pour les muscles rapides comme l'*extensor digitorum longus* (EDL).

- (IF) : index de fatigue. Ce paramètre traduit la résistance du muscle à la fatigue. Comme d'autres auteurs (Winiarski et coll., 1987 ; Herbert et coll., 1988), nous avons utilisé le test classique de Burke (1973). Le muscle *soleus* est stimulé par des salves de chocs délivrées chaque seconde. La durée de chaque salve est de 330 ms, la fréquence des chocs dans la salve est de 40 Hz, la durée de chaque choc est fixée à 1 ms. IF correspond au rapport exprimé en % de la tension développée lors de la 120^{ème} salve à la tension développée lors de la première salve.

5.2. Analyse de l'activité électromyographique

L'activité EMG du muscle *soleus* est enregistrée en dérivation bipolaire. Les potentiels sont amplifiés 1000 fois (Amplificateur GRASS P5, Quincy, Mass, USA). La bande passante est comprise entre 30 Hz et 3 KHz. Les potentiels sont visualisés simultanément sur oscilloscope (Tecktronix R 5103N, Courtaboeuf, France) et sur enregistreur graphique (Gould ES 1000, USA). Un enregistreur analogique numérique (DAT 1800, BIO-LOGIC, Claix, France) permet le stockage des données enregistrées pour une étude ultérieure.

6. ANALYSES MORPHOMETRIQUES ET HISTOCHIMIQUES

Après enregistrement des paramètres contractiles, le muscle *soleus* est prélevé puis pesé. Il est ensuite congelé dans l'isopentane pré-refroidi par l'azote liquide puis stocké à - 80 ° C.

La distinction et la classification des différents types de fibres musculaires entrant dans la composition du muscle *soleus* sont basées sur la terminologie de Brooke et Kaiser (1970). Le typage du muscle *soleus* est réalisé par utilisation de la méthode de Padykula et Herman (1955a), modifiée par Guth et Samaha (1969). Un récapitulatif des différentes étapes de cette technique est présenté sur la figure 7. Elle consiste à détecter l'activité enzymatique de l'adénosine triphosphatase (ATPase) myofibrillaire en fonction de différents pH d'incubation. Pour ce faire, des sections transversales (10 µm d'épaisseur) du muscle *soleus* sont réalisées, à - 20° C dans la région médiane du muscle, à l'aide d'un microtome à congélation. Ces coupes sont, dans une première étape, soumises à deux préincubations, l'une dans un tampon acide (pH 4,35), l'autre dans un tampon alcalin (pH 10,4).

a - La préincubation acide est effectuée dans un tampon acétate de potassium (0,1M) à pH 4,35 pendant 10 min. Les lames sont ensuite rincées dans une solution Tris-HCl (0,1 M) contenant du CaCl₂ (18 mM) à pH 7,8. Cette préincubation acide permet d'inhiber l'activité ATPasique de façon plus importante dans les fibres de type I (fibres lentes) que dans les fibres de type II (fibres rapides).

b - La préincubation alcaline nécessite au préalable la fixation des lames dans du formaldéhyde (formaldéhyde : 5 % ; Na cacodylate : 200 mM ; CaCl₂ : 68 mM et sucrose : 340 mM) pendant 5 min. Le fixateur est ensuite éliminé par un rinçage dans une solution Tris-HCl (0,1 mM) contenant du CaCl₂ (18 mM) à pH 7,8. La préincubation alcaline est effectuée dans une solution de 2-amino-2-méthyl-1-propanol (0,1 M) contenant du CaCl₂ (18 mM) à pH 10,4 pendant 15 min. Cette deuxième

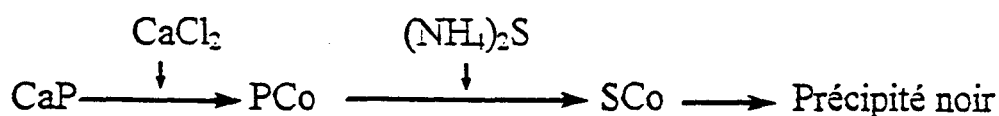
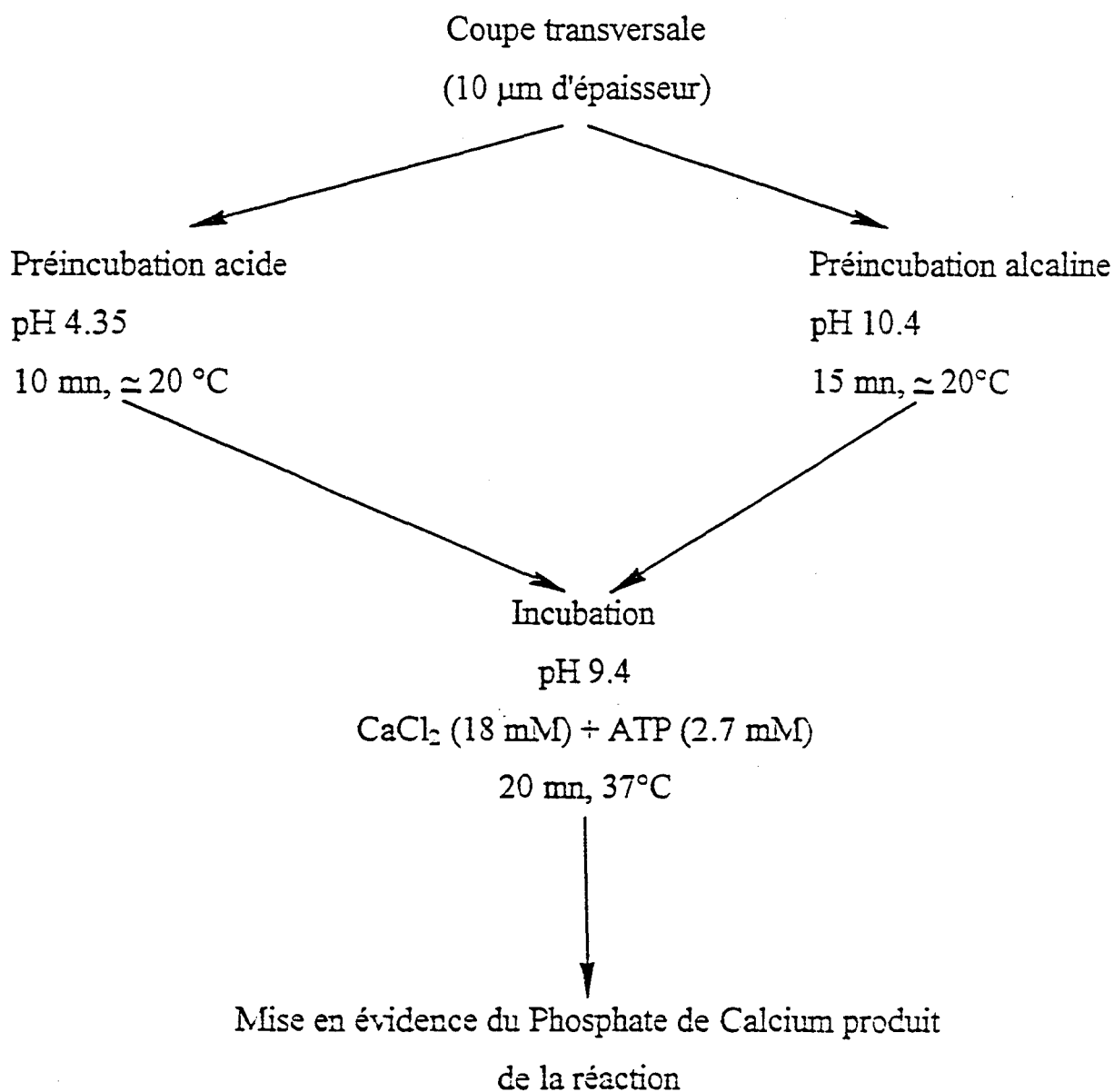


Figure 7. Récapitulatif des différentes étapes de la technique de mise en évidence de l'activité de la myosine ATPase.

préincubation permet d'inhiber de façon plus spécifique l'activité ATPasique des fibres de type II (rapides) par rapport aux fibres de type I.

La deuxième étape, permettant la révélation de l'activité de la myosine ATPase, consiste en :

- une incubation des lames dans un tampon (pH 9,4) contenant du CaCl_2 (18 mM) et de l'ATP (2,7 mM) à 37°C pendant 20 min,
- puis les lames sont placées dans une solution de chlorure de cobalt (2 %) pendant 3 min,
- à la fin, la coloration ATPasique est obtenue après incubation des lames dans une solution de sulfate d'ammonium (1 %) pendant 3 min.

Dans ces conditions, à l'analyse microscopique et après une préincubation à pH acide, les fibres de type I apparaissent plus intensément colorées (coloration noire) que les fibres de type II (coloration blanche). L'inverse est obtenu après une préincubation à pH alcalin, les fibres de type I présentent une coloration blanche, les fibres de type II une coloration noire. Les deux types majeurs de fibres musculaires présentes dans le muscle *soleus* (I et IIA) sont ainsi distingués par cette technique. Son utilisation permet également de mettre en évidence, dans le muscle *soleus*, la présence de fibres ne se colorant que faiblement (coloration grise). Ces fibres musculaires hybrides, composées de myosine à activité ATPasique de type lent et de type rapide, sont dites intermédiaires (classées en fibres de type IIC). 250 fibres par section sont observées au microscope photonique, la répartition des différents types de fibres est ensuite exprimée en pourcentage.

A partir de ces coupes musculaires, la surface transversale maximale du muscle *soleus* entier et la surface transversale moyenne de chaque type de fibre sont mesurées grâce à l'utilisation d'un système d'analyse microphotométrique assisté par ordinateur (SAMBA Alcatel TINT, France). La mesure de la surface transversale moyenne de chaque catégorie de fibres musculaires est effectuée sur 50 fibres de chaque type prises au hasard dans la coupe.

7. ANALYSE ELECTROPHORETIQUE DES ISOFORMES DES CHAINES LOURDES DE MYOSINE

L'analyse électrophorétique des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) est systématiquement effectuée sur chaque muscle *soleus* ayant été soumis à l'étude histochimique. Les isoformes des MHC sont séparées par électrophorèse monodimensionnelle sur gels de polyacrylamide en présence de Sodium dodacyl Sulfate (SDS-PAGE).

7.1. Préparation des échantillons

Les coupes transversales cryostatées du muscle entier sont traitées selon la technique de Carraro et Catani (1993). Pour chaque muscle, une dizaine de sections musculaires de 20 μm d'épaisseur sont utilisées. Elles sont lavées deux fois à 4° C par une solution de KCl 50 mM contenant 1 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ de pepstatine et 70 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ de PMSF. Le précipité est redissout dans 100 μl de Tampon de Laemmli. Les protéines contractiles sont ainsi grossièrement extraites.

7.2. Séparation des chaînes lourdes de myosine

Les isoformes de MHC sont séparées sur un gel de concentration 3,5 % puis sur un gel de séparation à 6 % selon la méthode décrite par Carraro et Catani (1983). Danielli-Betto et coll. (1986), ont amélioré cette technique en additionnant au gel une forte concentration de glycérol (40 %) pour une meilleure séparation des isoformes des MHC. Le tampon de migration est composé de 32,5 mM Tris, 288 mM Glycine et 0,1 % SDS (p/v). Le système de migration électrophorétique est alimenté par un courant d'intensité maximale de 13 mA par plaque sous une tension de 250V. Le temps de migration est de 6 heures.

7.3. Révélation des bandes électrophorétiques

Les bandes électrophorétiques sont colorées au bleu de Coomassie. A l'issue de la migration, le gel est laissé sous agitation pendant 3 heures dans une solution à 40 % (v/v) d'éthanol, 5 % (v/v) d'acide acétique et 1 % (p/v) de bleu de Coomassie R250. Cette étape est suivie de celle de la décoloration. Cette dernière consiste en plusieurs bains d'une solution à 40 % (v/v) de méthanol et 7 % (v/v) d'acide acétique.

7.4. Analyse densitométrique

Les électrophorégrammes sont analysés par densitométrie. La lecture directe des variations de l'intensité de coloration des isoformes de MHC sur le gel permet de déterminer, sur les bandes électrophorétiques, le pourcentage relatif de chaque isoforme de MHC exprimé dans chaque muscle. Ceci est réalisé grâce à un système d'analyse d'image microphotométrique, en l'occurrence un scanner (HEWLETT PACKARD, ScanJet 3C, France) connecté à un ordinateur muni du logiciel Quantiscan Microvial systems (Biosoft, UK).

8. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Tous les résultats sont exprimés sous forme de moyennes affectées de leur erreur standard à la moyenne (moyenne \pm ESM). Ils sont analysés par l'étude de la variance entre les groupes contrôles, suspendus et le groupe expérimental. Le test *t* de student est utilisé si nécessaire, comme un test "*post hoc*" afin de déterminer le degré de signification entre les différents groupes. Le seuil de signification entre les moyennes est choisi pour $P \leq 0,05$.

Pour les expériences de vibrations tendineuses, nous avons utilisé une équation mathématique d'évaluation du pourcentage d'atrophie prévenue grâce à la vibration tendineuse associée à l'étirement musculaire. Cette équation est la suivante :

pourcentage d'atrophie prévenue = [valeur du groupe (VT-ET + Susp) - valeur du groupe (Susp)] ÷ [valeur du groupe (C) - valeur du groupe (Susp)]. Elle a également été utilisée par Kirby et coll (1992).

RESULTATS ET DISCUSSIONS

PREMIERE PARTIE

EFFETS DE LA SUPPRESSION DES MESSAGES NERVEUX MOTEURS ET SENSITIFS SUR LE DEVELOPPEMENT DE L'AMYOTROPHIE EN SITUATION DE MICROGRAVITE SIMULEE

1. PRINCIPE DES EXPERIENCES

La suppression des messages nerveux en direction (message efférent) ou en provenance (message afférent) du muscle *soleus* de rat placé en situation d'hypodynamie-hypokinésie, est réalisée par deux techniques expérimentales :

- la première consiste simplement à sectionner le nerf sciatique au niveau de la cuisse. Les messages nerveux moteurs, les messages nerveux sensitifs, et les transports axonaux de substances trophiques sont ainsi supprimés.

- la deuxième technique consiste à bloquer sélectivement la propagation des potentiels d'action dans le nerf sciatique par l'application locale et chronique de tétrodotoxine (TTX). Dans ce cas, les transports axonaux subsistent et on peut ainsi différencier l'influence de l'activité nerveuse électrique de l'influence exercée par les substances trophiques.

Ces deux expériences visent donc à mettre en évidence le rôle éventuel d'une influence de l'activité nerveuse (électrique et trophique) dans les modifications des caractéristiques morphologiques et contractiles du muscle *soleus* de rat placé en situation de microgravité simulée. Nous exposerons successivement les effets de la dénervation, ceux de la perfusion de TTX sur les caractéristiques morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques des muscles *solei* de rats placés en situation de microgravité simulée. Une discussion globale des résultats sera ensuite présentée.

2. RESULTATS

A - EFFETS DE LA DENERVATION

Une étude comparative des paramètres morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques est réalisée entre trois groupes d'animaux : contrôle (C), suspendu (Susp) et dénervé suspendu (DEN + Susp). La comparaison est effectuée de la façon suivante : (C) - (Susp), (C) - (DEN + Susp) et (Susp) - (DEN + Susp).

2.1. Caractéristiques morphologiques

Les résultats des données morphologiques pour les trois groupes d'animaux sont présentés dans le tableau 3 . Nous avons utilisé les paramètres suivants :

- la masse corporelle de l'animal,
- la masse du muscle *soleus*,
- le rapport masse du muscle *soleus*/masse corporelle,
- la surface de la section transversale du muscle entier,
- la surface moyenne de chaque catégorie de fibres musculaires (type I, IIA et IIC).

L'analyse des résultats montre qu'avant l'expérimentation finale, la valeur de la masse des rats des trois groupes est tout à fait comparable et proche d'une valeur de 300 g.

Une diminution significative de 38 % de la masse du muscle *soleus* est obtenue pour les animaux du groupe (Susp) par rapport à la valeur des animaux contrôles. De même, quand le muscle *soleus* est dénervé (DEN + Susp) une diminution significative de 37 % est observée.

	C (n = 8)	Susp (n = 5)	DEN + Susp (n = 6)
Masse du rat (g)	303 ± 7	295 ± 4	297 ± 3
Masse du <i>soleus</i> (mg)	145,0 ± 6,6	90,4 ± 3,3*	91,8 ± 0,8*
Masse du <i>soleus</i> / masse du rat (mg.g ⁻¹)	0,48 ± 0,02	0,31 ± 0,01*	0,30 ± 0,01*
Surface transversale du <i>soleus</i> (mm ²)	13,8 ± 1,2	6,8 ± 0,5*	5,9 ± 0,4*
Surface des fibres de type I (µm ²)	3343 ± 336	1419 ± 104*	1359 ± 71*
Surface des fibres de type IIC (µm ²)	3070 ± 410	908 ± 90*	1224 ± 94*
Surface des fibres de type IIA (µm ²)	3067 ± 414	1352 ± 178*	1249 ± 56*

Tableau 3. Masse corporelle, masse et caractéristiques morphométriques du muscle *soleus* de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et dénervé suspendu (DEN + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEN + Susp) et le groupe (C).

Lorsque l'on rapporte la masse du muscle *soleus* à la masse du rat, une diminution significative de ce rapport est également observée. Chez les animaux contrôles, la valeur de ce rapport est de 0,48 mg.g⁻¹ alors que pour les groupes (Susp) et (DEN + Susp) les valeurs sont respectivement de 0,31 et 0,30 mg.g⁻¹.

Pour les animaux du groupe (Susp) la surface de la section transversale du muscle entier diminue significativement de 51 % par comparaison à la valeur du groupe (C). Une diminution plus importante de 57 % de la valeur de ce paramètre est observée pour le groupe (DEN + Susp).

La surface de section transversale moyenne de chaque catégorie de fibres musculaires est diminuée pour les animaux des groupes (Susp) et (DEN + Susp). Pour le groupe (Susp), on note une nette diminution de la surface de section transversale moyenne des fibres de type I (- 58 %), des fibres de type IIC (- 70 %) et des fibres de type IIA (- 56 %) comparativement au groupe (C). La dénervation associée à la suspension (DEN + Susp) affecte également de façon très marquée la surface de chaque catégorie de fibres musculaires. En effet, pour les animaux de ce groupe, la surface moyenne des fibres de type I diminue de 59 %, celle des fibres de type IIC de 60 % et celle des fibres de type IIA de 60 %. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre la surface de section des trois types de fibres du groupe (Susp) et celle obtenue pour le groupe (DEN + Susp).

2.2. Caractéristiques contractiles

Les données quantitatives des paramètres de forces, des paramètres de cinétique de mise sous tension pendant la secousse et du paramètre de résistance à la fatigue sont présentées dans le tableau 4.

	C (n = 8)	Susp (n = 5)	DEN + Susp (n = 7)
P _t (g)	32,4 ± 1,6	17,2 ± 0,8*	14,9 ± 1,9*
P ₀ (g)	168,6 ± 9,3	79,4 ± 6,8*	48,9 ± 1,9*†
P ₀ /masse du <i>soleus</i> (g.mg ⁻¹)	1,18 ± 0,08	0,87 ± 0,04*	0,55 ± 0,02*†
P _t /P ₀ (%)	18 ± 1	20 ± 2	28 ± 2*†
TC (ms)	33,4 ± 0,8	27,7 ± 1,4*	37,1 ± 1,4*†
T ½ R (ms)	37,5 ± 1,2	31,7 ± 0,7*	40,2 ± 3,0†
P ₂₀ /P ₀ (%)	59 ± 3	38 ± 7*	73 ± 5*†
IF (%)	88,0 ± 2,3	88,4 ± 4,2	86,8 ± 4,6

Tableau 4. Caractéristiques mécaniques du muscle *soleus* de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et dénervé suspendu (DEN + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEN + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (DEN + Susp).

2.2.1. Paramètres de force

Les tracés de la figure 8 illustrent les forces développées pendant la secousse isométrique maximale (P_t) et pendant le tétanos parfait (P_0) par des muscles *solei* d'animaux appartenant aux groupes (C), (Susp) et (DEN + Susp).

Les valeurs obtenues pour (P_t) chez les animaux des groupes (Susp) et (DEN + Susp) diminuent significativement, respectivement de 47 % et 54 % par rapport aux valeurs du groupe (C). Il n'y a cependant pas de différence significative entre les valeurs obtenues pour les groupes (Susp) et (DEN + Susp).

La valeur de la tension tétanique maximale (P_0) diminue significativement pour les deux groupes (Susp) et (DEN + Susp) par rapport au groupe (C). On observe ainsi, respectivement, des diminutions de l'ordre de 53 % et 71 %. De plus, il faut souligner que la diminution de la valeur de P_0 chez les animaux (DEN + Susp) est significativement inférieure de 38 % à la valeur obtenue pour les animaux du groupe (Susp).

Les valeurs du rapport P_0 /masse du *soleus* diminuent significativement dans les deux groupes expérimentaux comparativement à la valeur du groupe contrôle. On note de plus une diminution significative plus importante de 54 % chez les animaux du groupe (DEN + Susp) comparativement à la diminution de 26 % observée chez les animaux du groupe (Susp).

Les valeurs du rapport P_t/P_0 sont tout à fait comparables pour les groupes (C) et (Susp). En revanche, on note une augmentation significative de 55 % pour les animaux du groupe (DEN + Susp).

2.2.2. Paramètres de cinétique de mise sous tension

Les résultats correspondants aux paramètres de cinétique de la secousse simple, à savoir les valeurs des temps de contraction (TC), de demi-relaxation ($T_{1/2} R$) et la valeur du rapport

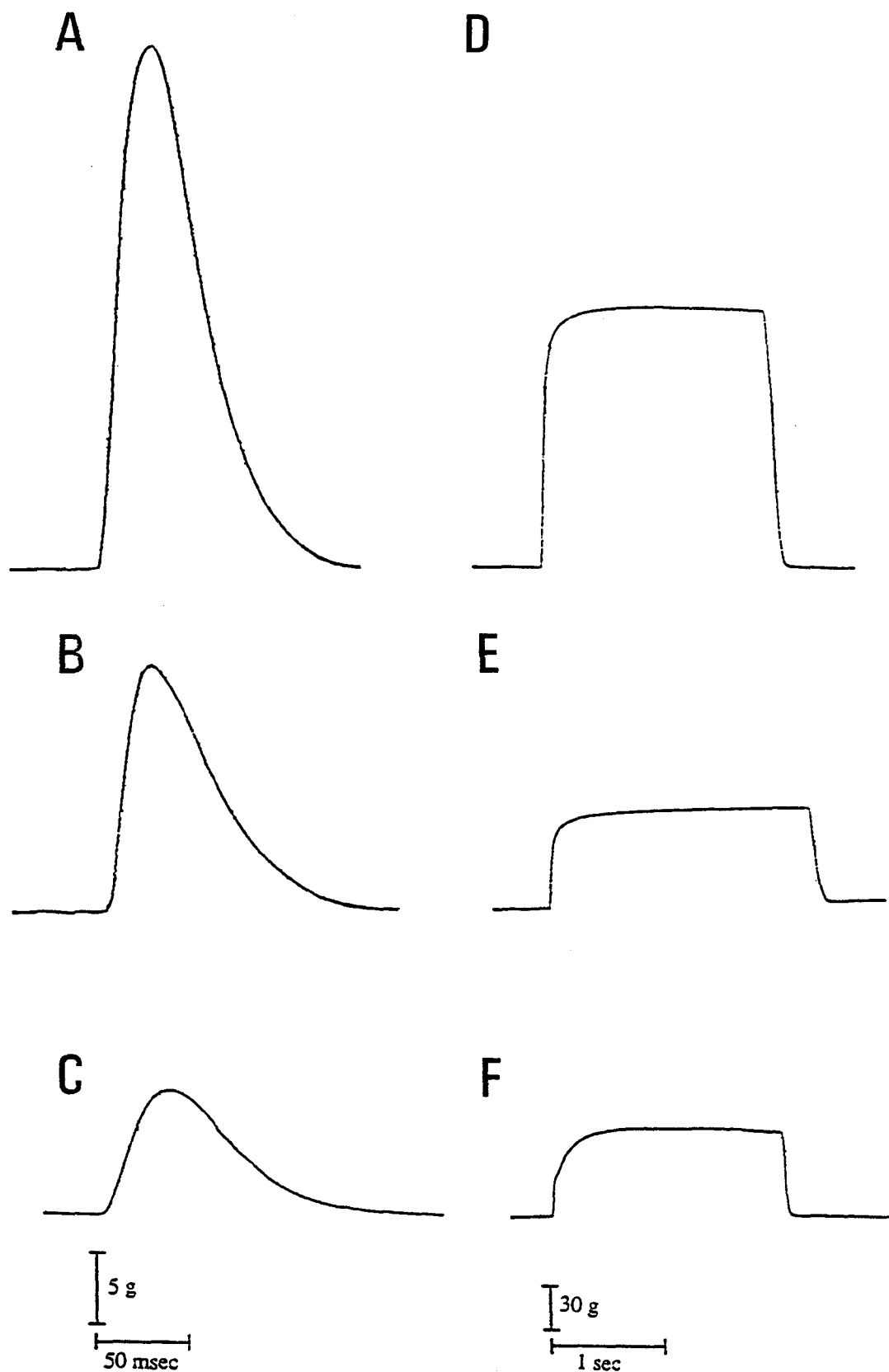


Figure 8. Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat :

- lors de secousses isométriques maximales (A, B et C) ;

- lors de tétanos parfaits (D, E et F).

Les enregistrements A et D sont obtenus sur des animaux contrôles, les enregistrements B et E sur des animaux du groupe (Susp), les enregistrements C et F sur des animaux du groupe (DEN + Susp).

Comparativement au tracé obtenu chez un animal contrôlé (D), les tensions tétoniques développées en E et F ont des amplitudes nettement inférieures.

Les échelles des enregistrements A, B et C sont différentes de celles des enregistrements D, E et F.

de la tension téτανique développée à 20 Hz à la tension téτανique maximale P_{20}/P_0 (%) sont présentées dans le tableau 4.

Après une période de 2 semaines de suspension, les valeurs de TC et de $T \frac{1}{2} R$ diminuent respectivement de 17 % et 15 % comparativement aux valeurs contrôles. Cette évolution des paramètres de cinétique de la secousse maximale vers des paramètres de cinétique de muscle de type plus rapide est associée à une diminution significative de 37 % du rapport P_{20}/P_0 . Comme nous l'avons déjà dit, ce rapport est considéré dans la littérature comme indicateur du type musculaire lent ou rapide. Sa valeur est de l'ordre de 60 % pour les muscles *solei* contrôles, elle passe à 38 % chez les animaux du groupe (Susp).

A l'inverse, lorsque la dénervation est associée à la suspension chez le groupe (DEN + Susp), on observe une augmentation significative de 11 % des valeurs du TC et de 24 % du rapport P_{20}/P_0 comparativement au groupe contrôle. Pour le groupe (DEN + Susp), la valeur du paramètre $T \frac{1}{2} R$ est comparable à celle des animaux contrôles mais significativement supérieure de 27 % de la valeur obtenue pour les animaux du groupe (Susp).

2.2.3. Paramètre de résistance à la fatigue

Les mesures de l'index de fatigue (IF) obtenues chez les animaux contrôles, suspendus, et dénervés suspendus montrent que le muscle *soleus* maintient similaires ses capacités de résistance à la fatigue dans ces trois conditions expérimentales.

2.3. Caractéristiques histochimiques

Les pourcentages des différentes catégories de fibres musculaires constituant le muscle *soleus* des groupes (C), (Susp) et (DEN + Susp) sont présentés dans le tableau 5.

	C (n = 5)	Susp (n = 5)	DEN + Susp (n = 9)
Type I (%)	85,9 ± 1,6	73,3 ± 2,6 *	82,4 ± 3,3
Type IIA (%)	7,3 ± 2,3	20,2 ± 0,6*	15,6 ± 3,0*
Type IIC (%)	6,8 ± 0,9	6,5 ± 2,2	1,9 ± 0,5*†

Tableau 5. Composition en différents types de fibres du muscle soleus de rat des groupes contrôle (C), suspendu (susp) et dénervé et suspendu (DEN + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEN + Susp) et le groupe (C.)

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (DEN + Susp).

L'histogramme de répartition des trois catégories de fibres, les illustrations photographiques de coupes transversales représentatives du typage du muscle *soleus* pour chacun des trois groupes expérimentaux sont présentés dans la figure 9.

Les conditions de suspension seule entraînent des modifications dans la composition en fibres musculaires du muscle *soleus*. On observe en effet, une diminution du pourcentage des fibres lentes de type I, qui passe de 86 % chez les rats contrôles à 73 % chez les animaux suspendus. Cette diminution du pourcentage de fibres de type I est accompagnée d'une augmentation significative du pourcentage de fibres rapides de type IIA. Le pourcentage des fibres de type IIA est de 7 % pour les animaux du groupe (C) et passe à une valeur de 20 % chez les animaux du groupe (Susp). Le pourcentage des fibres intermédiaires de type IIC n'est pas significativement différent entre le groupe (Susp) et le groupe (C).

Pour le groupe (DEN + Susp), l'analyse du typage en fibres musculaires montre que pour ces animaux, la valeur du pourcentage des fibres de type I est tout à fait comparable à celle obtenue pour le groupe (C). A l'inverse, le pourcentage des fibres de type IIA augmente significativement chez les rats (DEN + Susp). Comparativement au pourcentage trouvé pour le groupe (C), les valeurs quantitatives sont respectivement 16 % (DEN + Susp) et 8 % (C). Enfin, il faut signaler une nette diminution de la proportion des fibres intermédiaires IIC chez les animaux du groupe (DEN + Susp) puisque la valeur du pourcentage de ces fibres passe de 7 % chez le groupe (C) à 2 % chez les animaux (DEN + Susp).

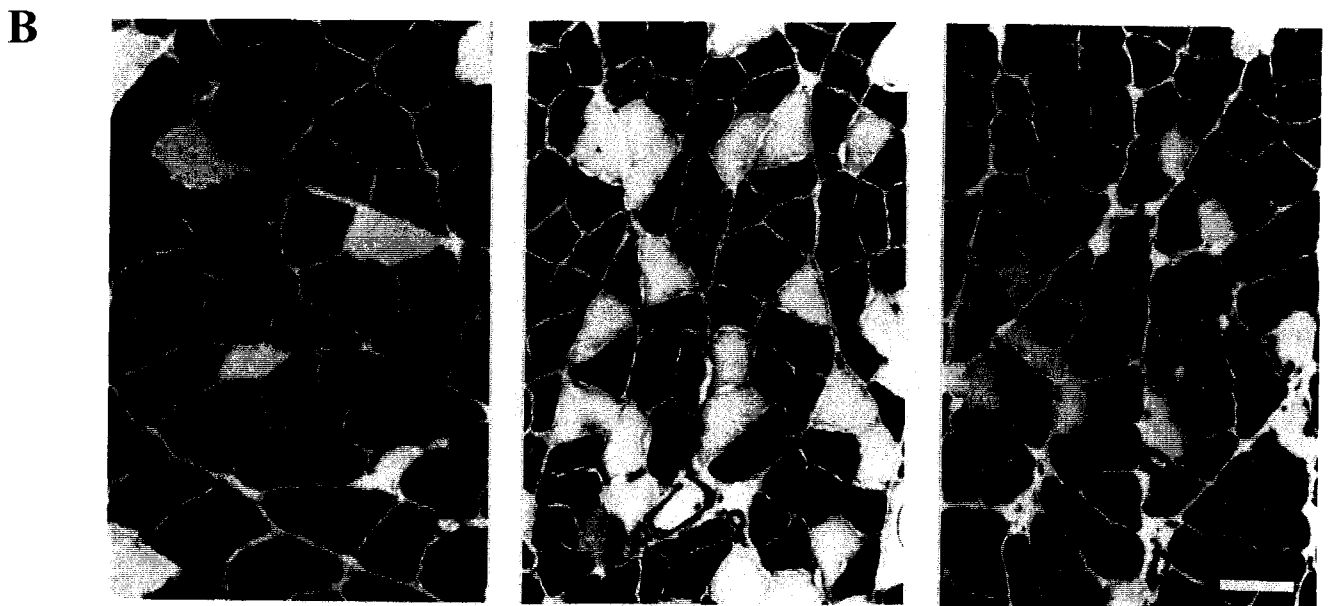
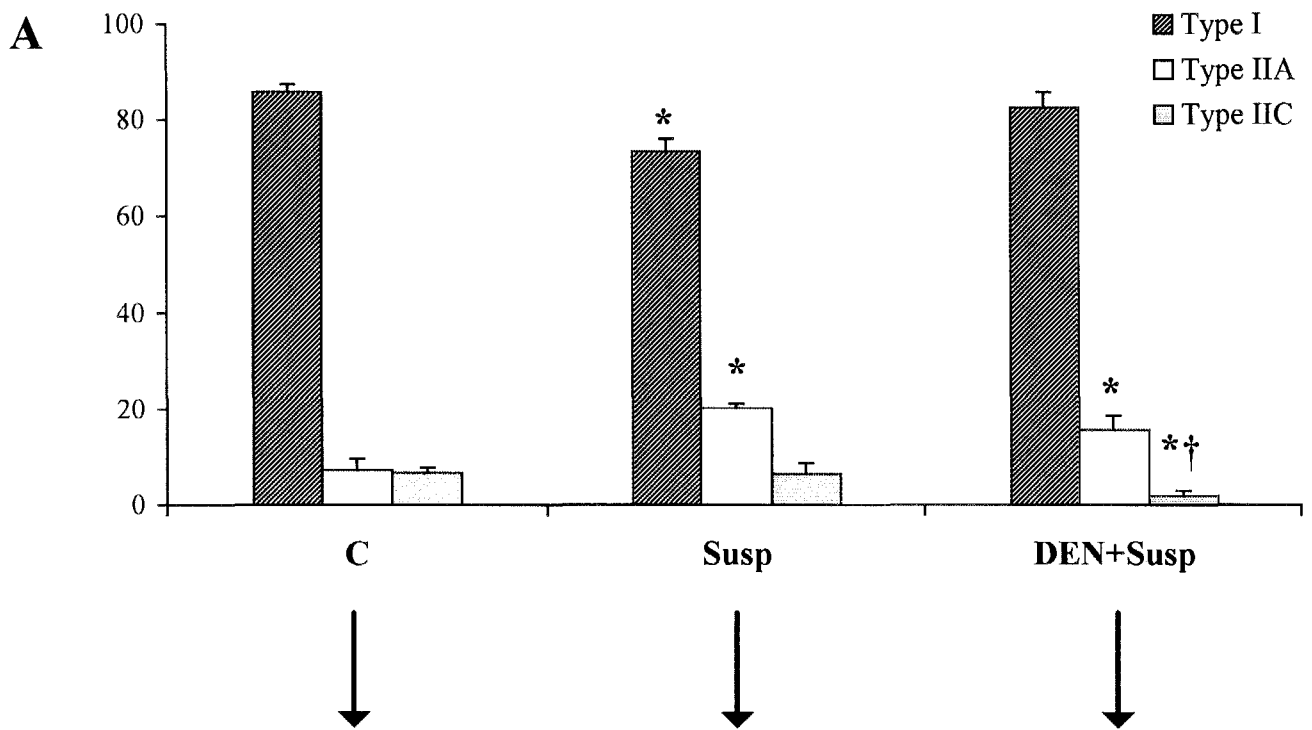


Figure 9. En A, histogrammes de distribution des pourcentages des fibres musculaires du muscle soleus dans les trois groupes d'animaux : (C), (Susp) et (DEN + Susp).

En B, coupes transversales de muscles solei d'animaux de ces trois groupes révélées grâce à la technique de myosine ATPase (préincubation pH 4,3). Les fibres de type I apparaissent noires, les fibres de type IIA apparaissent blanches et les fibres de type IIC apparaissent grises. Barre = 100 μ m

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEN + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (DEN + Susp).

2.4. Caractéristiques électrophorétiques

Les résultats quantitatifs des pourcentages des deux types d'isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC I et MHC IIA-IIX) obtenus chez les animaux des groupes (C), (Susp) et (DEN + Susp) sont indiqués dans le tableau 6. La figure 10 illustre les histogrammes de distribution des pourcentages de MHC et les électrophorégrammes correspondant aux trois groupes d'animaux. Les bandes électrophorétiques de l'*EDL* correspondent à un contrôle pour les MHC rapides (IIA-IIX et IIB).

Les pourcentages des isoformes de myosine lente (MHC I) et rapides (MHC IIA-IIX) des muscles *solei* des animaux contrôles indiquent que le muscle normal présente un pourcentage largement dominant en isoforme de type MHC I. En effet, on obtient 95,2 % de MHC I et seulement 4,8 % d'isoformes IIA-IIX. Cependant, pour le groupe (Susp), le pourcentage des MHC de type I diminue significativement de 15 % alors que celui des MHC IIA-IIX est quadruplé par rapport aux valeurs contrôles.

A l'inverse, pour les animaux du groupe (DEN + Susp) aucune modification significative des pourcentages relatifs des isoformes des fibres lentes (MHC I) et rapides (MHC IIA-IIX) n'est observée. Les deux types d'isoformes sont exprimés dans les mêmes proportions que celles des muscles contrôles.

	C (n = 10)	Susp (n = 8)	DEN + Susp (n = 9)
% MHC I	95,2 ± 1,4	80,6 ± 2,8*	92,6 ± 2,6†
% MHC IIA-IIX	4,8 ± 1,5	19,2 ± 2,4*	7,4 ± 2,6†

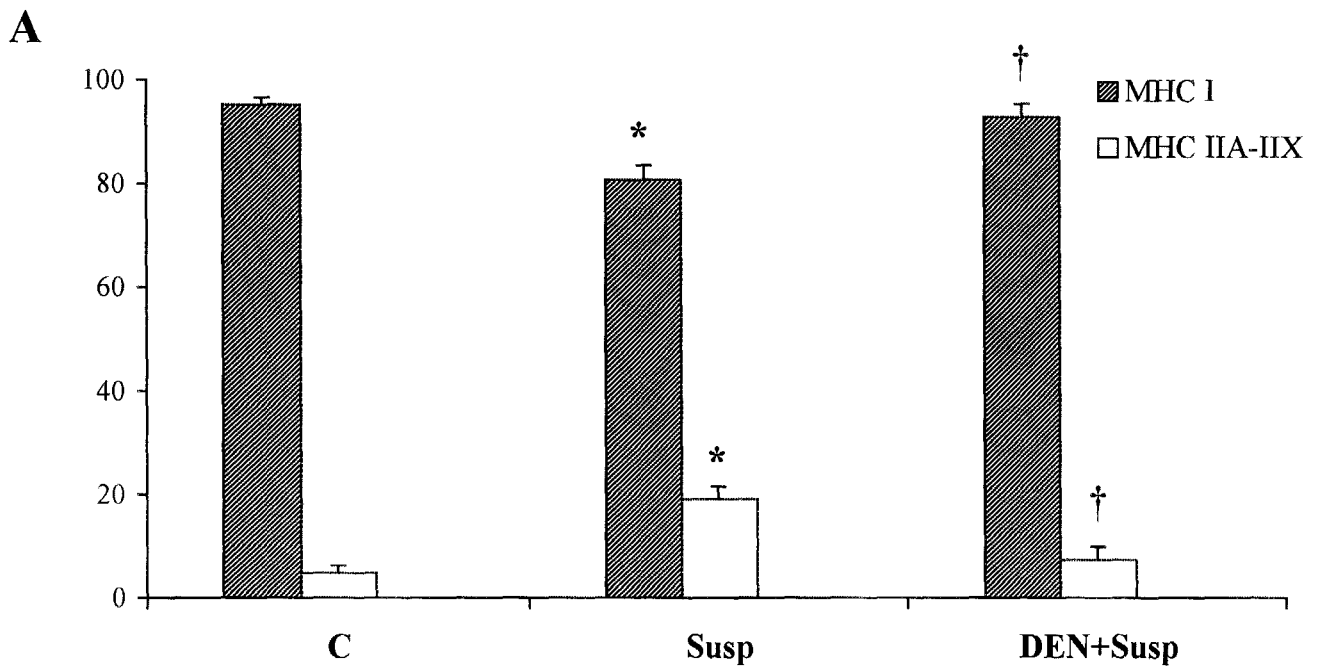
Tableau 6. Pourcentage des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) dans les muscles solei de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et dénervé suspendu (DEN + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) et le groupe (C)

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (DEN + Susp).



B

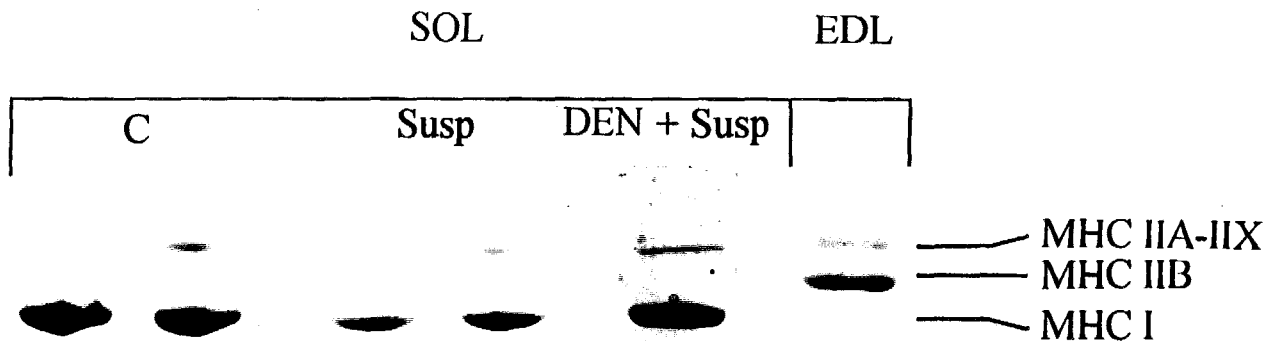


Figure 10. En A, histogrammes de distribution des pourcentages de MHC I et de MHC IIA-IIX dans les muscles solei pour les animaux des groupes (C), (Susp) et (DEN + Susp).

En B, électrophorégrammes représentatifs des proportions des isoformes MHC I et MHC IIA-IIX dans le muscle soleus d'animaux appartenant aux trois groupes expérimentaux.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (DEN + Susp).

B - EFFETS DU BLOCAGE SELECTIF DE LA CONDUCTION NERVEUSE PAR LA TETRODOTOXINE

Au cours de cette expérimentation ont été retenus, pour le groupe (TTX + Susp), les animaux présentant les signes distinctifs de la réalité de la perfusion du nerf sciatique par la TTX. Ces signes sont les suivants :

- **Pendant la période de perfusion** : absence du réflexe du retrait de la patte postérieure suite à un pincement des orteils, (manipulation réalisée chaque jour pendant la durée de la suspension).

- **Avant l'expérimentation finale** : 1) vérification de l'absence de bulles d'air dans le système de perfusion ; 2) vérification de l'absence de réponse motrice du muscle *soleus* suite à une stimulation maximale du nerf sciatique portée en amont de la canule de perfusion ; 3) présence d'une réponse motrice quand la stimulation est portée en aval de la canule (cf schéma du système de perfusion présenté dans la partie Matériel et Méthodes).

L'analyse des résultats des propriétés morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques portera sur la comparaison de ces paramètres entre les groupes (C) et (Susp), (C) et (TTX + Susp) et enfin (Susp) et (TTX + Susp). Ce sont les mêmes groupes contrôle (C) et suspendu (Susp) qui ont été considérés pour l'étude des effets de la dénervation et du blocage sélectif de la conduction nerveuse puisque les expérimentations ont été menées en parallèle. Le lecteur retrouvera donc pour ces deux groupes, les valeurs expérimentales données précédemment dans la première partie des résultats.

2.5. Caractéristiques morphologiques

L'évolution des caractéristiques morphologiques de chaque groupe expérimental est présentée dans le tableau 7.

L'analyse des résultats montre qu'il n'y a pas de différence significative entre la masse corporelle des animaux des trois groupes à l'expérimentation finale. Les valeurs trouvées sont proches de 300 g. A l'inverse, le muscle *soleus* présente une atrophie importante chez les animaux des groupes (Susp) et (TTX + Susp). Comparativement aux animaux du groupe (C), on observe pour les animaux de ces deux groupes une diminution significative de la masse du muscle *soleus*, respectivement de l'ordre de 38 % et 19 %. Par comparaison aux animaux du groupe (Susp), la masse du muscle *soleus* est supérieure de 31 % chez les animaux du groupe (TTX + Susp). La même évolution significative est observée pour la valeur du rapport masse du muscle *soleus*/masse du rat chez les deux groupes expérimentaux. Les valeurs de ce rapport diminuent de 33 % pour le groupe (Susp) et de 25 % pour les animaux du groupe (TTX + Susp) par rapport au groupe (C). Par ailleurs, comparativement au groupe (Susp), ce rapport est supérieur de 16 % pour les animaux du groupe (TTX + Susp).

En ce qui concerne la surface transversale maximale du muscle *soleus*, on observe, par rapport aux animaux du groupe (C), une diminution significative très importante de la valeur de ce paramètre, (- 51 %) chez les animaux du groupe (Susp) et (- 52 %) chez les animaux du groupe (TTX + Susp).

Comparativement au groupe (C), la surface des fibres de type I est inférieure pour les deux groupes expérimentaux (Susp) et (TTX + Susp) respectivement de 58 % et de 53 %. Il en est de même pour la surface des fibres de type IIC. Les diminutions de surface de ces fibres sont de l'ordre de 70 % (Susp) et de 58 % (TTX + Susp). En ce qui concerne la surface des fibres IIA, une diminution significative est également observée chez les animaux du groupe (Susp) (- 56 %)

	C (n = 8)	Susp (n = 5)	TTX + Susp (n = 6)
Masse du rat (g)	303 ± 7	295 ± 4	331 ± 22
Masse du <i>soleus</i> (mg)	145,0 ± 6,6	90,4 ± 3,3*	118,1 ± 9,4*†
Masse du <i>soleus</i> / masse du rat (mg.g ⁻¹)	0,48 ± 0,02	0,31 ± 0,01*	0,36 ± 0,01*†
Surface transversale du <i>soleus</i> (mm ²)	13,8 ± 1,2	6,8 ± 0,5*	6,6 ± 0,4*
Surface des fibres de type I (μm ²)	3343 ± 336	1419 ± 104*	1556 ± 80*
Surface des fibres de type IIC (μm ²)	3070 ± 410	908 ± 90*	1270 ± 116*
Surface des fibres de type IIA (μm ²)	3067 ± 414	1352 ± 178*	1525 ± 206*

Tableau 7. Masse corporelle, masse et caractéristiques morphométriques du muscle *soleus* de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et recevant une perfusion de TTX sur le nerf sciatique pendant la suspension (TTX+ Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (TTX + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (TTX + Susp).

et chez les animaux du groupe (TTX + Susp) (- 50 %). Il faut cependant noter que pour chaque catégorie de fibres, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs obtenues chez les animaux du groupe (Susp) et celles obtenues chez les animaux du groupe (TTX + Susp).

2.6. Caractéristiques contractiles

Pour les trois groupes d'animaux, les valeurs des paramètres de force, des paramètres de cinétique de contraction, et l'index de la résistance à la fatigue sont reportés dans le tableau 8.

2.6.1. Paramètres de force

La figure 11 illustre les enregistrements de la force de la secousse isométrique maximale (P_t) et de la tension tétonique maximale (P_0) développées par le muscle *soleus* des animaux appartenant aux groupes (C), (Susp) et (TTX + Susp).

Les valeurs obtenues pour P_t , chez les animaux des groupes (Susp) et (TTX + Susp) diminuent de façon significative, respectivement de 47 % et de 48 % par comparaison aux valeurs des animaux du groupe (C). La valeur moyenne de P_t obtenue pour les animaux du groupe (TTX + Susp) est donc comparable à celle des animaux du groupe (Susp).

En ce qui concerne le paramètre P_0 , les deux groupes (Susp) et (TTX + Susp) présentent des valeurs de P_0 significativement différentes de celles des animaux du groupe (C). En effet, des diminutions significatives de 53 % (Susp) et 64 % (TTX + Susp) sont observées. Il n'y a pas de différence significative, pour ce paramètre, entre les groupes (Susp) et (TTX + Susp).

Les valeurs du rapport P_0 /masse du *soleus* diminuent significativement chez les deux groupes expérimentaux par rapport à celle du groupe (C). De plus, comparativement au groupe (Susp), ce paramètre est inférieur de 32 % chez le groupe (TTX + Susp).

	CON (n = 8)	Susp (n = 5)	TTX + Susp (n = 5)
P _t (g)	32,4 ± 1,6	17,2 ± 0,8*	16,7 ± 0,8*
P ₀ (g)	168,6 ± 9,3	79,4 ± 6,8*	67,0 ± 4,6*
P ₀ /masse du <i>soleus</i> (g.mg ⁻¹)	1,18 ± 0,08	0,87 ± 0,04*	0,59 ± 0,08*†
P _t /P ₀ (%)	18 ± 1	20 ± 2	22 ± 1*
TC (ms)	33,4 ± 0,8	27,7 ± 1,4*	33,0 ± 2,5
T ½ R (ms)	37,5 ± 1,2	31,7 ± 0,6*	35,5 ± 2,7†
P ₂₀ /P ₀ (%)	59 ± 3	38 ± 7*	58 ± 5
IF (%)	88,0 ± 2,3	88,4 ± 4,2	75,6 ± 7,5

Tableau 8. Caractéristiques mécaniques du muscle soleus de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et recevant une perfusion de TTX sur le nerf sciatique pendant la suspension (TTX + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (TTX + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (TTX + Susp).

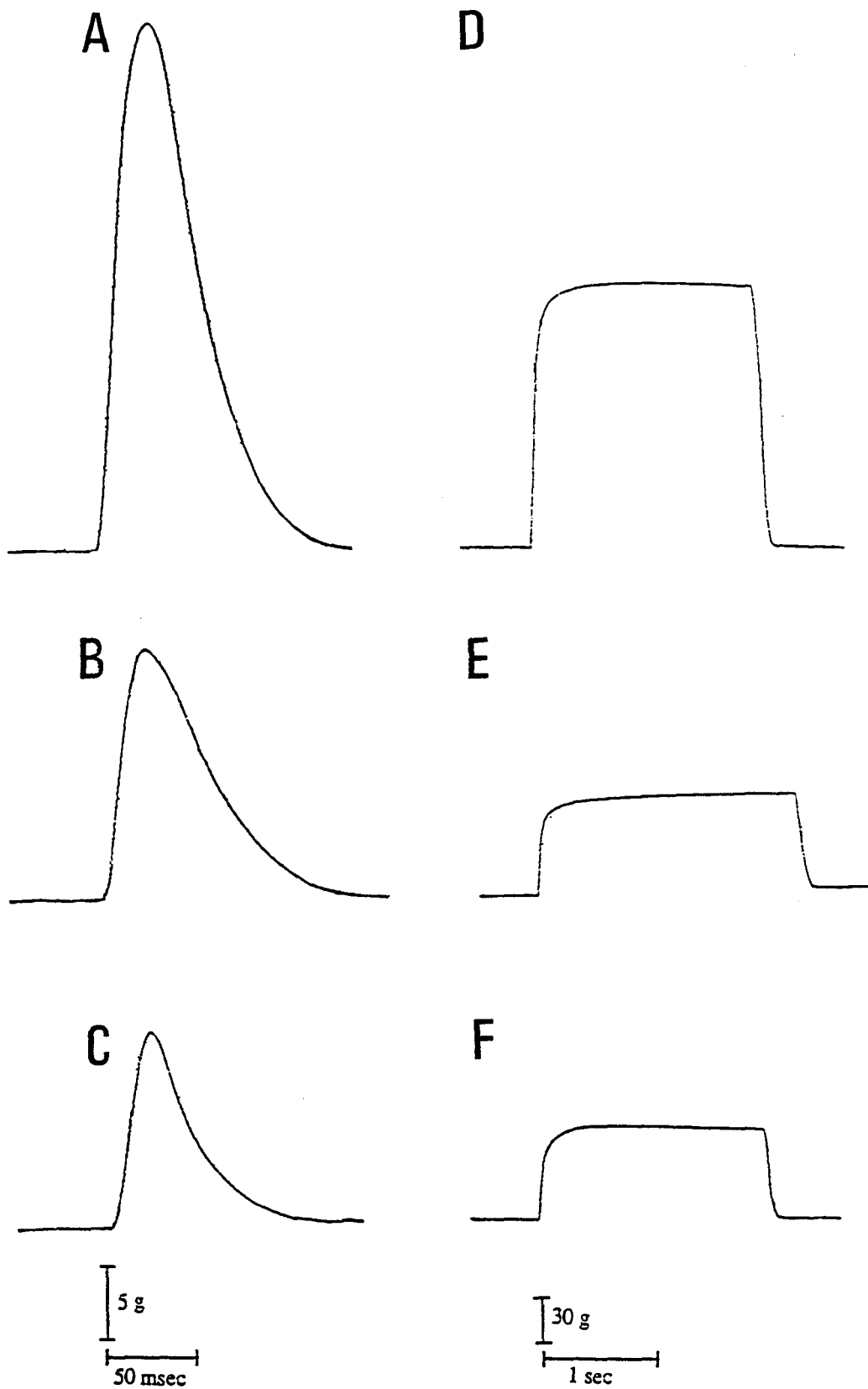


Figure 11. Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat :

- lors de secousses isométriques maximales (A, B et C) ;

- lors de tétanos parfaits (D, E et F).

Ces enregistrements A et D sont obtenus sur des animaux contrôles, les enregistrements B et E sur des animaux du groupe (Susp), les enregistrements C et F sur des animaux du groupe (TTX + Susp).

Comparativement au tracé obtenu chez un animal contrôlé (D), les tensions tétoniques développées en E et F ont des amplitudes nettement inférieures.

Les échelles des enregistrements A, B et C sont différentes de celles des enregistrements D, E et F.

Les valeurs du rapport P_t/P_0 sont significativement différentes entre les groupes (C) et (TTX + Susp). Elles sont de 18 % pour les animaux du groupe (C) et de 22 % pour le groupe (TTX + Susp).

2.6.2. Paramètres de cinétique de mise sous tension

Comme précédemment, les paramètres classiques utilisés sont le temps de contraction (TC), le temps de demi-relaxation ($T_{1/2} R$) et le rapport P_{20}/P_0 . Les valeurs obtenues pour ces trois paramètres sont indiquées dans le tableau 8.

Comparativement aux animaux du groupe (C), les valeurs de TC, $T_{1/2} R$ et de P_{20}/P_0 sont significativement diminuées chez les animaux du groupe (Susp) respectivement de 17 %, 15 % et 36 %. Chez les animaux sur lesquels on associe suspension et traitement par la TTX (TTX-Susp), les valeurs de TC et $T_{1/2} R$ ne varient pas significativement par rapport aux valeurs du groupe contrôle.

2.6.3. Paramètre de résistance à la fatigue

Les résultats du tableau 8 montrent que les valeurs obtenues pour l'index de fatigue (IF) sont équivalentes pour les trois groupes d'animaux étudiés.

2.7. Caractéristiques histochimiques

La composition en fibres du muscle *soleus* des animaux des groupes (C), (Susp) et (TTX + Susp) est reportée dans le tableau 9. Les histogrammes de répartition des trois catégories de fibres et des illustrations photographiques de coupes transversales du muscle *soleus* représentatives du typage de chacun des trois groupes expérimentaux sont également présentées dans la figure 12.

Après 15 jours de suspension, on note une diminution du pourcentage des fibres de type I qui passe de 86 % pour les animaux (C) à 73 % pour les animaux (Susp). Cette diminution du pourcentage des fibres de type I est associée à une augmentation du pourcentage des fibres de type

	C (n = 5)	Susp (n = 5)	TTX + Susp (n = 6)
Type I (%)	85,9 ± 1,6	73,3 ± 2,6*	85,4 ± 2,9†
Type IIA (%)	7,3 ± 2,3	20,2 ± 0,6*	8,5 ± 3,5†
Type IIC (%)	6,8 ± 0,9	6,5 ± 2,2	6,2 ± 2,2

Tableau 9. Composition en différents types de fibres du muscle soleus de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et recevant une perfusion de TTX sur le nerf sciatique pendant la suspension (TTX + Susp).

n indique le nombre de muscles.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (TTX + Susp).

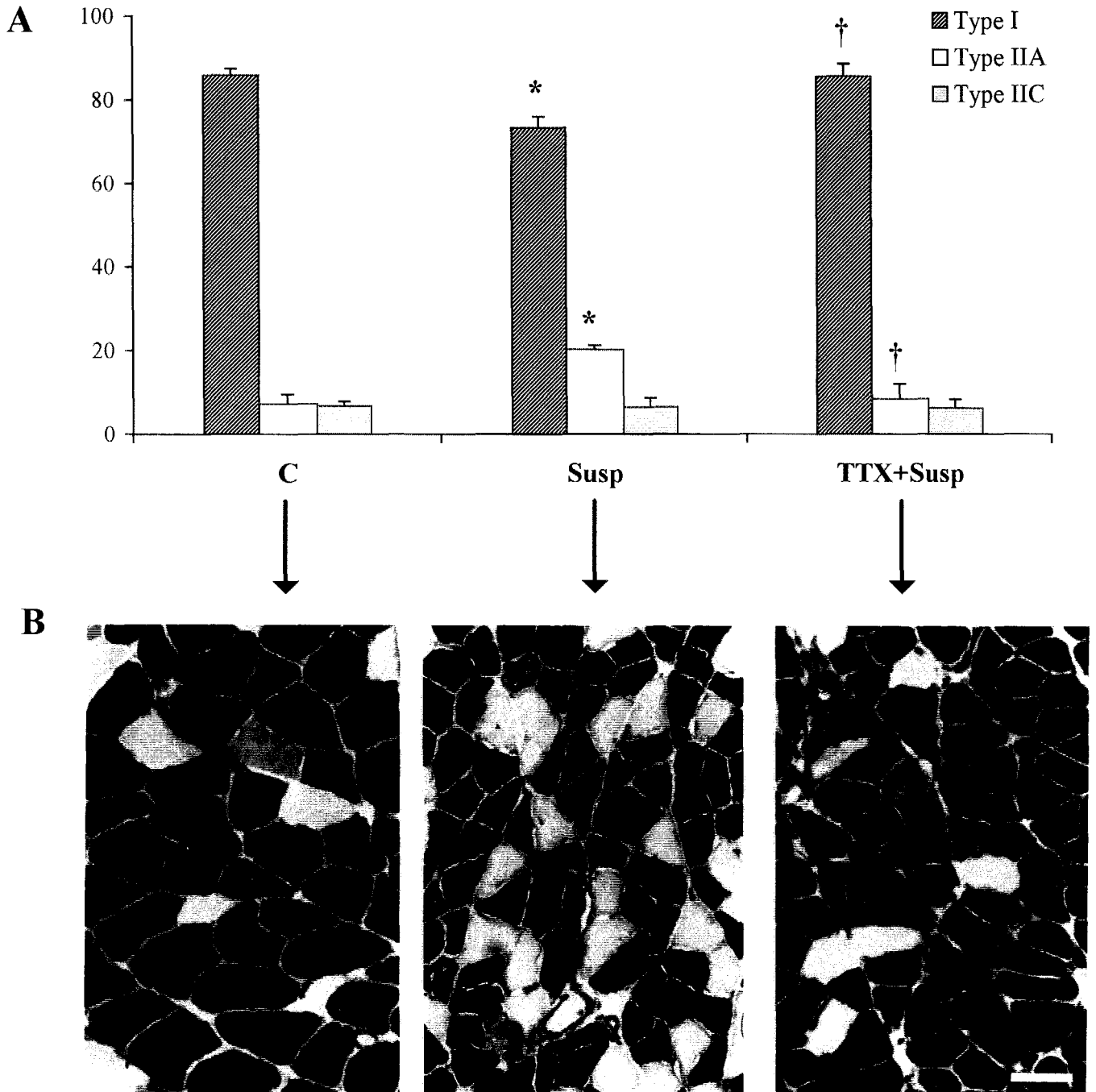


Figure 12. En A, histogrammes de distribution des pourcentages des fibres musculaires du muscle soleus dans les trois groupes d'animaux : (C), (Susp) et (TTX + Susp).

En B, coupes transversales de muscles solei d'animaux de ces trois groupes révélées grâce à la technique de myosine ATPase (préincubation pH 4,3). Les fibres de type I apparaissent noires, les fibres de type IIA apparaissent blanches et les fibres de type IIC apparaissent grises. Barre = 100 μ m.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (TTX + Susp).

IIA qui passe de 7 % (C) à 20 % (Susp). Le pourcentage des fibres de type IIC n'est cependant pas modifié après deux semaines de suspension.

Chez les animaux du groupe (TTX + Susp), les pourcentages trouvés pour les trois catégories de fibres ne sont pas significativement différents de ceux trouvés pour les animaux contrôles. À l'inverse, par rapport au groupe (Susp), le pourcentage des fibres de type I et celui des fibres de type IIA sont significativement différents chez les animaux du groupe (TTX + Susp). En effet, on note une augmentation de 16 % du pourcentage des fibres de type I et une diminution de 58 % dans la proportion des fibres de type IIA chez les rats (TTX + Susp).

2.8. Caractéristiques électrophorétiques

Les résultats relatifs au pourcentage des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC I et MHC IIA-IIX) sont présentés dans le tableau 10. La figure 13 illustre les histogrammes de distribution des pourcentages de MHC et des électrophorégrammes correspondant aux trois groupes. Les bandes électrophorétiques de l'EDL servent de contrôle pour les MHC rapides (IIA-IIX et IIB).

Pour le groupe (C), on obtient 95 % de MHC I et 5 % de MHC IIA-IIX. Après une période de 15 jours de suspension, le pourcentage des isoformes MHC I de type lent diminue significativement de 15 % comparativement à la valeur obtenue chez les animaux contrôles, alors que le pourcentage des isoformes rapides MHC IIA-IIX augmente significativement. Le blocage de la conduction nerveuse par l'application de TTX maintient chez les animaux du groupe (TTX + Susp), des pourcentages des deux types d'isoformes lent et rapide comparables aux valeurs obtenues chez les animaux contrôles : MHC I : 94 % et MHC IIA-IIX : 6 %.

	C (n = 10)	Susp (n = 8)	TTX + Susp (n = 9)
% MHC I	95,2 ± 1,4	80,6 ± 2,8*	94,4 ± 1,9†
% MHC IIA-IIX	4,8 ± 1,5	19,2 ± 2,4*	5,6 ± 1,9†

Tableau 10. Pourcentage des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) dans les muscles solei de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et recevant une perfusion de TTX sur le nerf sciatique pendant la suspension (TTX+ Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (TTX + Susp).

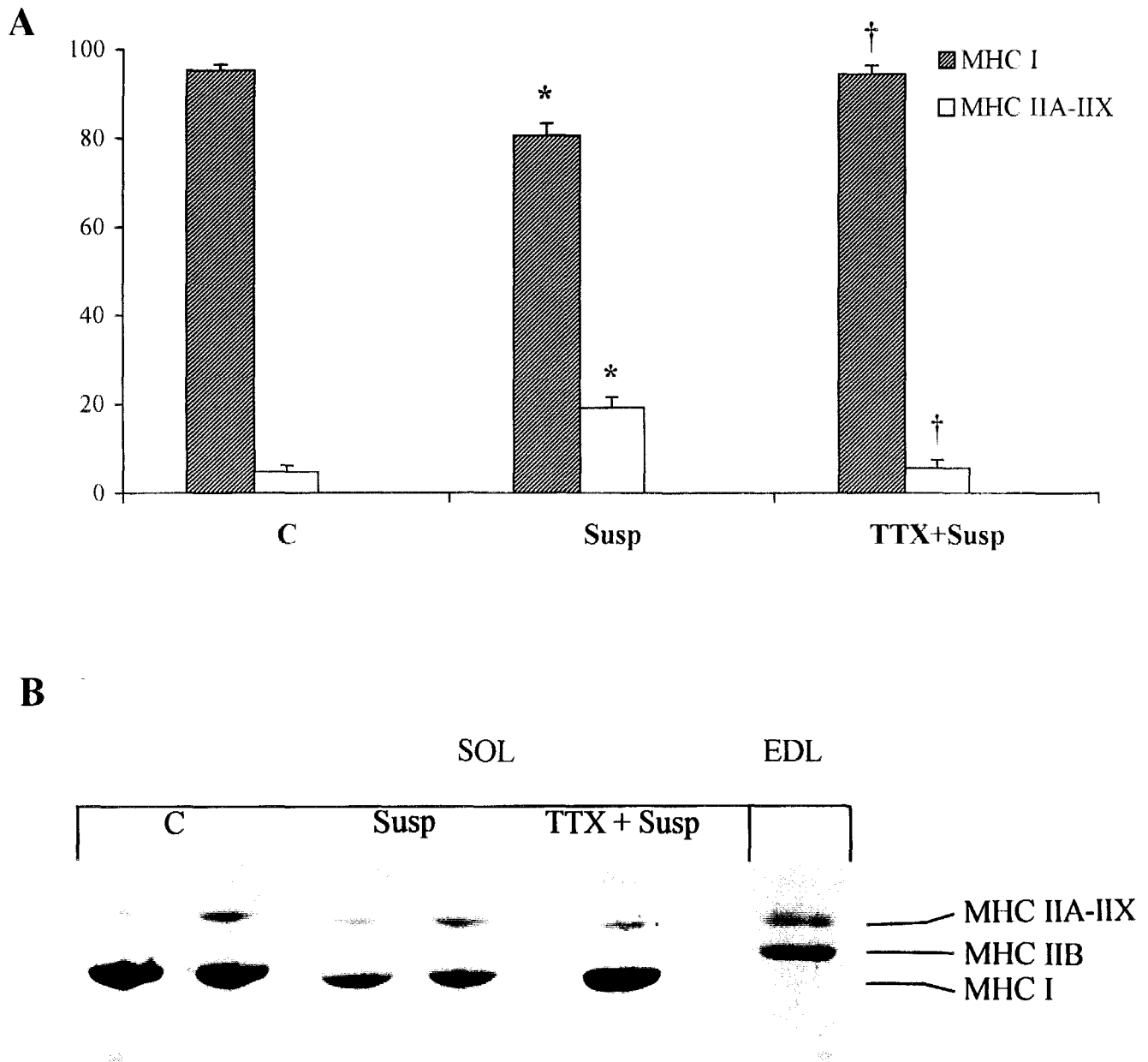


Figure 13. En A, histogrammes de distribution des pourcentages de MHC I et de MHC IIA-IIX dans les muscles solei pour les animaux des groupes (C), (Susp) et (TTX + Susp).

En B, électrophorégrammes représentatifs des proportions des isoformes MHC I et MHC IIA-IIX dans le muscle soleus d'animaux appartenant aux trois groupes expérimentaux.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (TTX + Susp).

3. DISCUSSION

Le rôle de l'innervation motrice dans l'acquisition, le développement et le maintien des propriétés métaboliques et fonctionnelles des fibres musculaires est bien établi (Pette et Vrbova, 1985; Bacou et Vigneron, 1988). Ce rôle est déjà primordial au cours de l'embryogénèse. La régulation du développement musculaire s'effectuerait selon deux phases : une phase primaire de formation des éléments musculaires et une phase secondaire au cours de laquelle la structure de base des fibres se diversifie en relation étroite avec l'innervation et l'activité motrice (Renaud et coll., 1978, 1983 ; Bloom et coll., 1985 ; Kelly et Rubinstein, 1986). Il a été montré chez l'animal adulte, par des expériences de réinnervation croisée, que les propriétés des fibres musculaires dépendent du type de motoneurones innervant les fibres musculaires. En effet, les travaux de Buller et coll. (1960a, b) ont montré chez le chat que le croisement de l'innervation des muscles à contraction lente et rapide inversait les propriétés contractiles des fibres musculaires : la réinnervation du *muscle flexor digitorum longus* (muscle rapide) par le nerf moteur du muscle *soleus* (muscle lent) modifie la vitesse de contraction du muscle réinnervé vers les valeurs du muscle lent. La conversion inverse muscle lent → muscle rapide est également possible mais avec des changements fonctionnels ou métaboliques moins importants (Dum et coll., 1985a, b). De même, des expériences utilisant l'exercice (Saltin et Gollnick, 1983) ou l'électrostimulation du muscle (Salmons et Sreter, 1976 ; Cotter et coll., 1988 ; Westgaard et Lømo, 1988 ; Leterme et Falempin, 1994) montrent l'importance du rôle de l'activité neuromusculaire dans l'acquisition, l'établissement et/ou le rétablissement des caractéristiques physiologiques du muscle squelettique adulte et mettent également en évidence la plasticité du tissu musculaire.

Ainsi, le muscle squelettique strié s'adapte de façon remarquable à des situations tout à fait



particulières. Nos résultats expérimentaux montrent que la situation d'hypodynamie-hypokinésie, due à la suspension, est caractérisée par le développement d'une atrophie du muscle *soleus* comme cela a déjà été montré par d'autres auteurs (Winiarski et coll. 1987 ; Falempin et coll., 1990 ; Thomason et Booth, 1990). Cette amyotrophie s'accompagne d'une modification des propriétés morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques. Il a également été démontré que l'activité électromyographique (EMG) du muscle *soleus*, activité que l'on peut considérer comme le reflet de la décharge des motoneurones innervant le muscle, est modifiée pendant la période de suspension. Dès que l'animal est placé en situation de microgravité simulée, le muscle *soleus* est immédiatement électriquement silencieux (Alford et coll., 1987 ; Blewett et Elder, 1993 ; Riley et coll., 1990 ; Leterme, 1993). Cependant, si les résultats obtenus par ces différents auteurs sont similaires en ce qui concerne le début de la période de suspension, ils divergent après une semaine de suspension. Pour Alford et coll. (1987), le muscle *soleus* récupère une activité EMG normale après 8 jours de suspension alors que pour d'autres auteurs, l'activité EMG ne retrouve pas un niveau normal, même après 3 semaines de suspension (Blewett et Elder, 1993 ; Riley et coll., 1990 ; Leterme, 1993). Cette activité EMG enregistrée pendant la période de microgravité simulée présente de plus un "pattern" de décharge de type phasique (brèves bouffées de potentiels) alors que dans les conditions terrestres, le "pattern" de décharge normal est de type tonique (activité soutenue). Quoi qu'il en soit, on peut donc dire que le message nerveux moteur est modifié pendant la période de microgravité simulée et ces modifications pourraient être impliquées dans les transformations du tissu musculaire observées après une période de suspension.

Une première étape dans la recherche d'une participation du système nerveux dans le développement de ce type d'amyotrophie et des transformations musculaires qui l'accompagnent a été réalisée. Elle a consisté à étudier les effets de la suppression du message nerveux (moteur et sensitif) par deux techniques différentes, en l'occurrence la dénervation et l'application locale et

chronique de tétrodotoxine (TTX). On prive ainsi le muscle *soleus* de toute influence nerveuse électrique et trophique par dénervation ou on supprime spécifiquement l'influence nerveuse électrique par perfusion locale et chronique de TTX en préservant l'influence trophique. De ce fait, on peut essayer, d'une part d'évaluer le degré de l'atteinte structurale et fonctionnelle qui affecte le muscle *soleus* lorsque la commande nerveuse est modifiée pendant la suspension, et d'autre part de distinguer la part qui revient à l'influence purement électrique de celle qui revient à l'influence trophique exercée par nerf.

Dans la discussion de cette première partie, nous comparerons dans un premier temps, les effets de la suspension seule avec ceux de la dénervation associée à la suspension. Ensuite la comparaison portera sur les effets de la suspension seule avec ceux de la perfusion de TTX associée à la suspension. Ces effets concernent les variations des caractéristiques morphologiques, contractiles, histochimiques ainsi que des caractéristiques électrophorétiques des isoformes des chaînes lourdes de myosine du muscle *soleus* pour les groupes (Susp), (DEN + Susp) et (TTX + Susp).

3.1. Caractéristiques morphologiques

3.1.1. Animaux du groupe (Susp)

L'analyse de nos résultats montre de façon très nette, qu'il se développe une atrophie marquée au niveau du muscle *soleus* après 15 jours de suspension seule, la masse du muscle *soleus* diminue de 38 % comparativement à celle des animaux contrôles. Lorsque la masse du muscle est rapportée à la masse du rat, nous observons également une diminution équivalente de l'ordre de 36 %. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par d'autres auteurs et dont les principaux résultats sont présentés dans les revues de Thomason et Booth (1990) et Falempin et coll. (1991). Le muscle *soleus*, de part

sa fonction posturale antigravitaire, est le muscle squelettique le plus affecté par les conditions d'hypodynamie-hypokinésie, en microgravité réelle (Holy et Mounier, 1991) ou simulée (Templeton et coll., 1984, 1988 ; Thomason et Booth, 1990). Cette atrophie musculaire est liée à la diminution de la taille des fibres musculaires, diminution que nous avons observée pour les trois catégories de fibres I, IIA et IIC. Ceci a également été observé par d'autres auteurs, (Hauska, 1988 ; Thomason et Booth, 1990). La surface moyenne de la section transversale des deux types de fibre diminue après suspension (Desplanches et coll., 1987a, b; Graham, 1989). La diminution de la masse musculaire peut également s'expliquer par la modification du contenu protéique du muscle *soleus*. En effet, l'analyse de la littérature montre que le nombre des fibres musculaires n'est pas modifié en conditions de suspension (Templeton et coll., 1988). A l'inverse, il a été montré que le contenu en protéines totales est diminué de 60 % dans le muscle *soleus* de rats après une période de suspension (Tsika et coll., 1987 ; Taillandier et coll., 1993). On peut donc en déduire qu'il existe une corrélation entre la perte de masse musculaire et la diminution de la quantité de protéines musculaires. En outre, Booth et Seider (1979) et Thomason et coll. (1987) suggèrent que le déficit en protéines musculaires observé après suspension résulte d'une diminution de la synthèse protéique et/ou d'une augmentation de leur dégradation. On peut également ajouter que, si la diminution de la synthèse protéique est constante pendant 4 semaines de suspension, la cinétique de dégradation montre un maximum après 15 jours de suspension (Thomason et coll., 1989), durée comparable à celle de nos conditions expérimentales.

3.1.2. Animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp)

La dénervation associée à la suspension entraîne une diminution de 36 % de la masse du muscle *soleus* comparable à celle trouvée pour les animaux du groupe (Susp). La même évolution se retrouve pour les autres paramètres morphologiques tels que le rapport masse du *soleus*/masse du rat

et la surface transversale du muscle entier. La dénervation combinée à la suspension entraîne également une diminution du diamètre des trois catégories de fibres musculaires. Toutefois, les valeurs trouvées pour le groupe (DEN + Susp) sont tout à fait comparables à celles obtenues pour le groupe (Susp). Ohira (1989) et Ansved et Larsson (1990) observent également, après dénervation sur des animaux terrestres, une diminution de la surface moyenne de chaque catégorie de fibres avec une importance accrue pour les fibres de type IIA. Dans notre situation, la dénervation totale associée à la suspension ne modifie donc pas les caractéristiques de l'atrophie observées en suspension seule, condition dans laquelle le système neuromusculaire est intact. L'amyotrophie résultant de la dénervation pendant la période, la suspension n'est cependant pas tout à fait comparable à celle observée par d'autres auteurs après dénervation du muscle *soleus* sur des animaux terrestres. Ainsi, Ohira (1989) observe après section totale du nerf sciatique au niveau des vertèbres lombaires L₄ et L₅ une atrophie nette d'environ 48 % après 2 semaines de dénervation et Ansved et Larsson (1990), obtiennent une diminution de 46 % de la masse du *soleus* après 3 semaines de dénervation.

Les travaux de Gutmann (1962) montrent que la dénervation entraîne une diminution du contenu en protéines musculaires. Cette diminution est due à une augmentation de la dégradation des protéines et/ou une diminution de leur synthèse. Ces données montrent ainsi la corrélation entre la perte du contenu protéique et les diminutions de masse musculaire et de la surface des fibres. En revanche, nos résultats montrent que l'association des deux situations expérimentales n'entraîne pas une atrophie plus importante que celle qui résulte de la suspension seule. Ce résultat peut sembler paradoxal. Néanmoins, on peut dire que le maintien de l'intégrité de la masse musculaire est tributaire de l'activité neuromusculaire normale.

En ce qui concerne le groupe (TTX + Susp), nos résultats montrent qu'une atrophie musculaire se développe également après 15 jours de perfusion par la TTX pendant la période de suspension.

Cette atrophie se caractérise par une diminution de 18 % de la masse du muscle *soleus* et de 25 % de la valeur du rapport masse du *soleus*/masse du rat. Ces valeurs sont inférieures aux valeurs trouvées pour le groupe (DEN + Susp). La chute de masse musculaire que nous avons observée pour le groupe (TTX + Susp) est du même ordre de grandeur que celle observée par Spector (1985a, b) sur le muscle *soleus* de rats terrestres, après perfusion chronique du nerf sciatique par la TTX. Pour cet auteur, une perturbation des cinétiques de synthèse et de dégradation protéiques serait à l'origine de l'atrophie observée. Une diminution de la quantité et de la qualité des phosphoprotéines musculaires a également été démontrée par Garth et coll. (1990) sur le *soleus*, après application de TTX. Dans nos conditions, chez les animaux du groupe (TTX + Susp) la chute de la masse musculaire pourrait donc être directement imputable à l'absence d'activité neuromusculaire due à la suppression de la commande nerveuse sensori-motrice. Cependant, comme nous l'avons déjà dit, on constate que l'atrophie obtenue pour le groupe (DEN + Susp) est plus importante que celle obtenue pour les animaux du groupe (TTX + Susp). Cette nette différence entre les deux situations peut être expliquée par l'action trophique du nerf sciatique. En effet, il est bien connu que l'action trophique exercée par des extraits de nerfs de mammifères prévient l'atrophie des muscles de rat, observée après dénervation (Davis et Heinicke, 1984). Cet effet trophique serait dû à un transport de protéines actives du nerf au muscle (Markelonis et Oh, 1979). Après dénervation totale, cet effet pourrait encore cependant s'exercer à des degrés moindres puisqu'il a été démontré, sur culture de cellules myogéniques (Oh et Markelonis, 1980) qu'un effet trophique des protéines neurales peut persister après section du nerf innervant ces cellules en culture. Nos résultats montrent que la perte de masse du muscle *soleus* est identique chez les animaux du groupe (Susp) et (DEN + Susp). Si on admet l'existence d'une influence de substances trophiques, on pourrait donc extrapoler qu'en conditions de suspension, le transport de protéines nerveuses pourrait être perturbé et être impliqué dans le développement de l'atrophie. Il s'agit là cependant d'une hypothèse spéculative puisque nous n'avons

pas trouvé dans la bibliographie des données expérimentales qui pourraient nous donner des éléments de réponses.

3.2. Paramètres de force musculaire

3.2.1. Animaux de groupe (Susp)

Après 15 jours de suspension, nos résultats montrent une diminution de la force développée par le muscle *soleus* pendant la secousse isométrique maximale (P_t) et pendant le tétanos parfait (P_0). Nos résultats sont en accord avec ceux de nombreux auteurs ayant utilisé l'un ou l'autre des deux modèles d'hypodynamie-hypokinésie (Thomason et Booth, 1990 ; Falempin et coll., 1991). Le développement de la force musculaire est corrélé à la valeur de la surface des fibres musculaires. Dans nos conditions, la perte de force peut donc être associée à la diminution de la surface des trois catégories de fibres musculaires. D'autres facteurs peuvent également intervenir, comme la diminution de la teneur en protéines myofibrillaires, diminution bien observée dans les muscles *soleus* d'animaux suspendus (Thomason et coll., 1989). Enfin, la variation de la longueur du muscle peut être également un facteur à considérer. Il est bien connu, en effet, que la force développée par un muscle dépend de sa longueur. Or en conditions de suspension, le muscle *soleus* est le plus souvent en position raccourcie et ce raccourcissement musculaire peut intervenir dans la diminution de force développée par le muscle. Il a été démontré à l'inverse, qu'un étirement chronique du muscle *soleus* en conditions de suspension a pour conséquence le maintien de la force développée par ce muscle à un niveau normal (Leterme et Falempin, 1994). Nos résultats montrent également que la valeur de P_0 diminue de façon disproportionnée comparativement à la valeur de la diminution de la tension spécifique (rapport P_0 /masse du muscle). Cette modification de la valeur de ce rapport peut s'expliquer par la chute de la concentration en protéines musculaires notamment les protéines

contractiles (Thomason et coll., 1989) et/ou une augmentation dans les proportions relatives de tissus non contractiles observées en conditions de suspension (Templeton et coll., 1984 ; Herbert et coll., 1988). On peut également expliquer la diminution de P_0 /masse du muscle par une diminution de la force développée par chaque pont actine-myosine (Falempin et coll., 1991) Il faut toutefois signaler que les conditions de suspension entraînent un phénomène d'hypodynamie et d'hypokinésie au niveau des muscles posturaux à fonction antigravitaire tel que le muscle *soleus*. De fait, la réduction de l'activité contractile du muscle *soleus* peut avoir pour conséquence une réduction des forces développées par ce muscle.

3.2.2. Animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp)

La suppression des messages nerveux par dénervation totale ou par perfusion de TTX chez les animaux de ces deux groupes entraîne également une diminution des forces maximales développées pendant la secousse (P_t) et le tétanos parfait (P_0). La diminution de P_0 est plus importante chez les animaux du groupe (DEN + Susp). Une diminution plus importante du paramètre P_0 /masse du *soleus* est également observée. La suppression de l'influence nerveuse par dénervation ou par perfusion de TTX pendant la suspension, entraîne des diminutions plus importantes de la force développée par le muscle *soleus* par rapport aux conditions de suspension seule où le système neuromusculaire est intact. On peut donc en déduire que l'innervation normale joue un rôle déterminant dans le maintien des niveaux de force minimale développée par le muscle *soleus*. Les diminutions de force observées pour les groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp) peuvent également s'interpréter à partir des arguments utilisés pour expliquer la perte de force consécutive à la suspension seule. Ainsi, les diminutions de la masse et de la taille des fibres musculaires peuvent intervenir. Par ailleurs, il a été aussi démontré que la dénervation entraîne des perturbations des caractéristiques électrophysiologiques membranaires des fibres musculaires des muscles de type lent (Linden et

Fambrough, 1979 ; Mc Ardle et coll., 1980). Ces modifications associées à l'augmentation de la teneur en tissu conjonctif observée après dénervation (Garcia-Bunuel et Garcia-Bunuel, 1980) peuvent réduire l'excitabilité du muscle dénervé et/ou modifier les caractéristiques du couplage excitation-contraction qui sont normalement contrôlées par l'innervation motrice. Ceci aura pour conséquence de diminuer la capacité du muscle *soleus* à générer une tension. Les valeurs des tensions développées pendant la secousse et le tétanos par les animaux du groupe (TTX + Susp) sont comparables aux valeurs obtenues pour les animaux du groupe (Susp). Les modifications de la tension développées par le muscle *soleus* sont donc les mêmes, que le message moteur soit complètement supprimé (TTX + Susp) ou simplement diminué quantitativement et qualitativement (Susp). Si on admet que pour ces deux groupes d'animaux les diminutions de force sont à associer à : 1) la diminution en protéines musculaires, et 2) à la diminution du nombre de ponts actifs entre la myosine et l'actine qui en résulte, on peut supposer que la diminution du contenu en protéines myofibrillaires peut résulter des modifications de l'activité nerveuse motrice. Enfin, une autre explication peut être retenue pour les pertes de force observées chez les animaux des groupes (TTX + Susp). Elle découle des travaux de Turcotte et coll. (1991). Ces auteurs montrent que, suite à l'application de TTX sur un nerf périphérique, le mécanisme d'activation des ATPases myofibrillaires par le calcium est perturbé. Ceci entraîne donc des perturbations de la coopérativité entre les protéines contractiles, pouvant rendre compte des diminutions de force observées dans nos conditions expérimentales.

3.3. Données relatives aux paramètres de cinétique pendant la secousse et aux paramètres histochimiques et électrophorétiques

3.3.1. Animaux du groupe (Susp)

Nos résultats montrent qu'après une période de deux semaines de suspension, le muscle *soleus* de rat acquiert les caractéristiques d'un muscle de type plus rapide. Lors de la secousse isométrique maximale, les valeurs du temps de contraction et de demi-relaxation sont significativement inférieures aux valeurs trouvées pour les animaux contrôles. La diminution significative du rapport P_{20}/P_0 confirme également cette évolution. Pour un muscle de type lent, les valeurs de ce rapport sont proches de 60 % alors que pour un muscle de type rapide, elles sont d'environ 20 %. Nous obtenons une valeur intermédiaire d'environ 40 %. Nos résultats sont donc en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs sur des animaux mis en conditions de suspension (Templeton et coll., 1984 ; Asmussen et coll., 1989 ; Pierrotti et coll., 1990 ; Diffie et coll., 1991; Leterme et Falempin, 1994). Cette modification de la cinétique de contraction du muscle *soleus* peut s'expliquer par l'intervention conjuguée de plusieurs facteurs puisque les propriétés contractiles relatives à la vitesse de contraction d'un muscle entier résultent de l'intégration collective de toutes les caractéristiques individuelles des fibres musculaires entrant dans la composition du muscle. Pour la diminution de TC et de $T \frac{1}{2} R$ le premier facteur retenu peut être lié aux modifications des cinétiques des mouvements de calcium au niveau de réticulum sarcoplasmique observées en microgravité simulée (Stevens et Mounier, 1992). En effet, les propriétés du réticulum sarcoplasmique sont modifiées après suspension. De plus, les capacités de passage de l'ion Ca^{2+} de la zone intraréticulaire vers le milieu intracellulaire sont accrues sur le muscle *soleus* atrophié et les propriétés de pompage du Ca^{2+} ATPase deviennent proches de celle de muscles rapides. D'autres études ont montré une augmentation de la vitesse maximale de raccourcissement du muscle (V_{max}) après suspension mais il y a des données contradictoires concernant ce paramètre. La V_{max} du muscle entier est augmentée

de 28 % (Gardetto et coll., 1989) ou de 125 % (Fitts et coll., 1986) après 2 semaines de suspension ou au contraire, ne change pas même après 4 semaines de suspension (Herbert et coll., 1988 ; Pierotti et coll., 1990). De plus, des données obtenues sur fibres isolées montrent, de façon évidente, qu'il existe un faible pourcentage de fibres montrant réellement une augmentation de la Vmax (Reiser et coll., 1987 ; Gardetto et Fitts, 1989).

L'évolution des cinétiques de mise sous tension est également à corrélérer avec les modifications observées dans les proportions des différents types de fibres musculaires. Nous observons une diminution du pourcentage des fibres lentes de type I, associée à une augmentation concomitante du pourcentage des fibres de type rapide, principalement les fibres de type IIA. Templeton et coll. (1988) ont démontré que le nombre de fibres musculaires n'était pas modifié après une période de suspension. L'augmentation du pourcentage en fibres rapides observée après cette période ne peut donc résulter que d'une transformation d'un contingent de fibres de type lent en type rapide. Pour certains auteurs, cette transition typologique est à l'origine, en partie, du phénomène d'augmentation de la compliance de la composante élastique série (CES) (Canon et Goubel, 1995). En effet, des travaux confortent l'hypothèse selon laquelle les fibres lentes présentent une raideur de la CES supérieure à celle des fibres rapides (Goubel et Marini, 1987). Dans le cadre de notre étude, nos résultats nous permettent de supposer que les transformations typologique et cinétique peuvent être liées aux modifications du message nerveux moteur observées en microgravité simulée. L'analyse électrophorétique des différentes isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) des muscles *solei* de rats suspendus confirme les transitions typologiques. Elle montre une augmentation significative de l'expression d'isoformes de MHC de type rapide. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par Cordonnier en 1994. Pour cet auteur, 40 % des fibres des *solei* de rats suspendus expriment les isoformes IIA-IIX alors qu'elles sont exprimées seulement dans 10 % des fibres du muscle *soleus* normal. Les modifications de ces deux paramètres, profils histochimique et électrophorétique,

confirment bien la transformation du muscle *soleus* lent en un muscle *soleus* plus rapide.

3.3.2. Animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp)

A l'inverse du groupe (Susp), les muscles *solei* des animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp) gardent des caractéristiques de muscle de type lent. Pour le groupe (DEN + Susp), les durées de TC et T $\frac{1}{2}$ R sont significativement supérieures aux durées obtenues pour les animaux contrôles. L'absence d'innervation semble donc empêcher la transformation du muscle *soleus* en muscle de type plus rapide. Chez les animaux du groupe (DEN + Susp), le maintien de TC et de T $\frac{1}{2}$ R à des valeurs supérieures à la normale pourrait être aussi lié à des perturbations plus importantes des processus d'activation et/ou de régulation de la durée de la contraction musculaire. Il a ainsi été démontré qu'après dénervation, l'excitabilité des fibres musculaires est modifiée, les potentiels d'action musculaires sont de plus faible amplitude et de durée plus longue (Lewis, 1972; Drachman et Johnston, 1975), ceci induit alors un ralentissement des cinétiques de mise sous tension.

Pour les animaux des groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp), la "non transformation" du muscle *soleus* en muscle plus rapide est confirmée par les caractéristiques histochimique et électrophorétique puisque ces caractéristiques sont comparables à celles des animaux contrôles. De même, dans des conditions de dénervation, Ohira (1989) et Ansved et Larsson (1990) n'observent pas de modification du pourcentage en fibres de type I. En revanche, Midrio et coll. (1988) observent après dénervation une réduction du pourcentage des fibres de type I, associée à une augmentation des pourcentages des fibres de type IIA et IIC du muscle *soleus*.

Dans le muscle squelettique, les isoformes de la myosine sont déterminées par leur composition en chaînes légères et en chaînes lourdes. De nombreuses études ont permis de démontrer que la fréquence de décharge des motoneurones était susceptible de modifier l'expression des isoformes de myosine dans un muscle innervé (Pette, 1984 ; Salmons et Henriksson, 1981). L'absence de modification dans l'expression des MHC pour les deux groupes (DEN + Susp) et (TTX + Susp) est

due à la suppression de toute activité motrice du muscle *soleus* par la dénervation ou le blocage de la conduction nerveuse par la TTX. Si on admet que l'expression des isoformes des MHC chez l'adulte est déterminée par l'influence de facteurs neuronaux et mécaniques (Schiaffino et Reggiani, 1994), nos résultats montrent que l'absence de messages nerveux moteurs et l'absence de contraintes mécaniques liée à la situation d'hypodynamie-hypokinésie pourraient empêcher l'expression des gènes qui déterminent les critères phénotypiques du muscle *soleus* observée en microgravité simulée.

3.4. Synthèse des résultats des deux expériences

Nos résultats montrent que :

- le muscle *soleus* de rats est doté d'une plasticité fonctionnelle et structurale lui permettant de s'adapter aux changements de son environnement et que cette adaptation se traduit par une évolution de ces caractéristiques morphologiques, contractiles, typologiques et électrophorétiques ;
- l'innervation motrice est indispensable au maintien à un niveau normal de la masse du muscle *soleus* et du développement de force maximale ;
- la suppression du message nerveux, soit par blocage sélectif des influx nerveux par la (TTX), soit par dénervation totale supprimant également l'influence des substances trophiques, empêche la transformation du muscle *soleus* en un muscle de type plus rapide.

Ceci suggère donc que les modifications observées en microgravité simulée notamment les variations des paramètres de cinétique de mise sous tension, la modification du typage en fibres musculaires, la modification des propriétés élastiques indiquée dans la littérature ainsi que l'expression des isoformes des chaînes lourdes de myosine dans le muscle *soleus*, peuvent bien résulter d'une perturbation du message nerveux moteur observée dans ces conditions (Riley et coll., 1990 ; Blewett et Eder, 1993 ; Leterme, 1994), puisque l'absence de la commande nerveuse empêche l'apparition de ces transformations.

DEUXIEME PARTIE

**EFFETS DE MODIFICATIONS SPECIFIQUES
DES AFFERENCES MUSCULAIRES SUR LE
DEVELOPPEMENT DE L'AMYOTROPHIE EN
SITUATION DE MICROGRAVITE SIMULEE**

Les afférences jouent un rôle important dans le maintien de l'activité contractile tonique musculaire. Cette information émane de trois catégories de récepteurs : les récepteurs labyrinthiques, les extéro-récepteurs et les récepteurs myo-articulaires encore appelés récepteurs proprioceptifs.

Les organes récepteurs de l'appareil vestibulaire, logés dans l'oreille interne, exercent un contrôle permanent de l'activité contractile des muscles intervenant dans le maintien du tonus musculaire.

Les récepteurs cutanés semblent jouer un rôle secondaire dans l'entretien du tonus. Ils sont, surtout chez l'homme impliqués dans les régulations posturales.

Les récepteurs articulaires localisés dans les capsules et les ligaments articulaires présentent une décharge de type tonique, modifiée par la pression qui s'exerce sur la capsule et la position de l'articulation du membre. Ils pourraient donc avoir un rôle dans la régulation de l'activité contractile des muscles posturaux.

Les récepteurs tendineux de Golgi ont pour rôle de détecter l'existence de la contraction musculaire, quelle que soit l'intensité de cette dernière. Ces récepteurs sont considérés à l'heure actuelle comme récepteurs de charge responsables de l'évaluation de l'effort musculaire pour estimer l'effet "poids du corps".

Les afférences d'origine fusoriale participent de façon prépondérante au maintien de l'activité tonique des motoneurones commandant les muscles posturaux. Comme nous l'avons dit dans le chapitre "données bibliographiques", ces récepteurs sont sollicités en grande partie par l'étirement des muscles antigravitaires dont le rôle est de lutter en permanence contre l'action du vecteur gravité terrestre.

Il faut préciser ici que l'entretien, par voie réflexe, du tonus musculaire est essentiellement joué par les récepteurs labyrinthiques et fusoriaux.

Lors d'un vol spatial, on peut supposer que la neutralisation de la gravité affecte simultanément le fonctionnement des récepteurs de l'oreille interne et celui des récepteurs fusoriaux. Ceci aura pour conséquence la modification du volume des informations sensorielles. Dans le cadre de notre travail, nous ne nous intéresserons qu'aux effets des modifications possibles de l'information transmise par les fuseaux neuromusculaires sur les propriétés morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques du muscle *soleus*. L'exposition à la microgravité induit de façon très claire des changements fonctionnels et structuraux du muscle squelettique tant sur l'homme (Thornton et Rummel, 1977 ; Kozlovskaya et coll., 1981 ; Edgerton et coll., 1995) que sur l'animal (Martin et coll., 1988 ; Miu et coll., 1990 ; Riley et coll., 1990 ; Holy et Mounier, 1991). L'atrophie ainsi que les transformations typologiques contractiles qui affectent le muscle *soleus* en conditions de microgravité réelle ou simulée sont, d'une part incontestablement dues à la réduction de l'activité motrice de ce muscle et d'autre part à la perturbation de la longueur du muscle. Sur le plan fonctionnel, la perte de masse musculaire a obligatoirement pour conséquence un changement important de la viscoélasticité musculaire. Le tissu musculaire peut donc présenter des caractéristiques mécaniques différentes de celles observées en conditions de gravité normale. La conséquence indirecte de ce changement pourrait se traduire par 1) un changement de la sensibilité des récepteurs fusoriaux et par conséquent 2) un changement des caractéristiques du message afférent qui régulent de façon réflexe l'activité musculaire. Par ailleurs, deux autres paramètres font l'objet d'une régulation nerveuse pendant la contraction musculaire : la longueur du muscle et la force exercée sur les tendons. Or, l'observation visuelle des membres inférieurs du rat pendant des épisodes de microgravité réelle lors d'un vol parabolique (Falempin M., communication personnelle), ou pendant une période de microgravité simulée (animaux du groupe Susp) permet de dire que l'angle

entre la jambe et le pied est de l'ordre de 160° à 180° . Il apparaît donc que la cheville est en complète extension et le muscle *soleus* est donc en position raccourcie. Dans cette position, les récepteurs neuromusculaires et plus particulièrement les fuseaux ne sont vraisemblablement plus activés comme ils le sont normalement en conditions terrestres. Ils ne peuvent donc pas jouer leur rôle fonctionnel dans la régulation de la longueur du muscle. Il faut signaler de plus que l'élasticité des structures passives musculaires est modifiée après une période de microgravité simulée (Canon et Goubel, 1995). Le tendon peut donc absorber une grande partie du mouvement dû à la contraction musculaire avant que les fibres musculaires ne soient étirées. En conséquence l'excitation des récepteurs fusoriaux peut être modifiée. Ces modifications peuvent retentir alors sur leur rôle fonctionnel. Puisque la décharge des récepteurs musculaires est vraisemblablement modifiée en microgravité simulée, ces modifications peuvent moduler en retour de façon différente l'activité des motoneurones responsables de l'activité contractile du muscle *soleus*. Ces modifications de la décharge des motoneurones peuvent ainsi participer au déclenchement des phénomènes adaptatifs observés sur le muscle *soleus*. Des éléments de réponse à cette hypothèse peuvent être apportés par l'utilisation de deux techniques expérimentales opposées, à savoir, soit des expériences de déafférentation sélective, soit au contraire, des expériences de stimulation sélective des afférences musculaires. Les expériences de déafférentation médullaire ont pour but de voir si la suppression totale des messages afférents en provenance des récepteurs musculaires influence les caractéristiques de l'atrophie du muscle *soleus* après 15 jours de suspension. A l'inverse, les expériences de stimulation sélective des afférences Ia, par la vibration tendineuse, ont au contraire pour objectif de tenter de compenser totalement ou en partie les modifications du tissu musculaire dues aux conditions de microgravité simulée.

A - EFFET DE LA DEAFFERENTATION

1. PRINCIPE DES EXPERIENCES

La section des racines dorsales L₃, L₄, et L₅ permet de supprimer les messages afférents en provenance du muscle *soleus*. La déafférentation du muscle *soleus* réalisée sur des animaux mis en conditions de suspension, a pour but de déterminer le rôle des informations (sensitives) rétroactives dans les processus d'adaptation de ce muscle à la microgravité simulée. Nous avons ainsi comparé les caractéristiques morphologiques, mécaniques, histochimiques et électrophorétiques du muscle *soleus* appartenant à trois groupes d'animaux : contrôle (C), suspendu (S) et déafférenté et suspendu (DEAF + Susp).

2. RESULTATS

2.1. Caractéristiques morphologiques

Les données concernant les propriétés morphologiques et morphométriques des muscles *solei* des groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp) sont présentées dans le tableau 11.

L'analyse des résultats morphologiques montre qu'après 15 jours d'expérimentation, la masse des rats du groupe (Susp) est comparable à celle des rats contrôles. A l'inverse, une diminution significative de 5 % est observée pour les animaux du groupe (DEAF + Susp).

La masse du muscle *soleus* est diminuée de 38 % chez les animaux du groupe (Susp) et de 37 % chez ceux du groupe (DEAF + Susp). La valeur du rapport masse du *soleus* /masse corporelle diminue significativement de 38 % chez le groupe (DEAF + Susp) comparativement aux valeurs obtenues chez le groupe contrôle. On note également une différence significative

	C (n = 6)	Susp (n = 6)	DEAF + Susp (n = 5)
Masse du rat (g)	290 ± 3	284 ± 4	276 ± 3*
Masse du <i>soleus</i> (mg)	147,0 ± 6,6	91,4 ± 3,5*	92,9 ± 2,8*
Masse du <i>soleus</i> / masse du rat (mg.g ⁻¹)	0,50 ± 0,02	0,31 ± 0,01*	0,36 ± 0,01*†
Surface transversale du <i>soleus</i> (mm ²)	9,2 ± 0,4	4,1 ± 0,3*	5,8 ± 0,8*
Surface des fibres de type I (µm ²)	2406 ± 100	1142 ± 154*	1567 ± 184*
Surface des fibres de type IIC (µm ²)	1619 ± 48	909 ± 131*	1057 ± 193*
Surface des fibres de type IIA (µm ²)	1954 ± 155	1032 ± 149*	1189 ± 214*

Tableau 11. Masse corporelle, masse et caractéristiques morphométriques du muscle *soleus* de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et déafférenté et suspendu (DEAF+ Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEAF + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (DEAF + Susp).

entre la valeur de ce rapport obtenue chez les animaux du groupe (Susp) et celle du groupe (DEAF + Susp). En effet, ce rapport est supérieur de 16 % chez les animaux (DEAF + Susp) par comparaison à la valeur obtenue pour le groupe (Susp).

La surface transversale maximale du muscle *soleus* diminue de 55 % pour le groupe (Susp) et de 37 % pour le groupe (DEAF + Susp) par rapport à la valeur des animaux du groupe contrôle. Une diminution significative de la surface transversale des trois catégories de fibres musculaires est observée pour les deux groupes expérimentaux (Susp) et (DEAF + Susp). Comparativement au groupe contrôle, la surface des fibres de type I est inférieure de 55 % chez le groupe (Susp) et de 37 % chez le groupe (DEAF + Susp). En ce qui concerne la surface des fibres de type IIC des diminutions significatives de 44 % et de 35 % sont trouvées respectivement pour les groupes (Susp) et (DEAF + Susp). Quant à la surface des fibres de type IIA, on obtient une diminution significative de 47 % chez les (Susp) et de 39 % chez les (DEAF + Susp).

2.2. Caractéristiques contractiles

Dans le tableau 12 sont présentés les résultats des paramètres de forces, ceux de cinétique de mise sous tension lors de la secousse isométrique, et le paramètre de résistance à la fatigue pour les muscles des animaux des trois groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp).

2.2.1. Paramètres de forces

La figure 14 illustre les tracés de la force de la secousse isométrique maximale (P_t) et de la tension tétonique maximale (P_0) développées par le muscle *soleus* des animaux appartenant aux groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp).

Les valeurs de P_t et de P_0 diminuent significativement après suspension seule et après déafférentation associée à la suspension. En effet, par comparaison à la valeur du groupe

	C (n = 6)	Susp (n = 6)	DEAF + Susp (n = 6)
P _t (g)	34,6 ± 1,0	18,0 ± 1,9*	19,3 ± 2,2*
P ₀ (g)	171,3 ± 4,3	78,8 ± 4,7*	75,4 ± 5,4*
P ₀ /masse du <i>soleus</i> (g.mg ⁻¹)	1,16 ± 0,06	0,82 ± 0,04*	0,78 ± 0,01*
P _t /P ₀ (%)	19 ± 1	22 ± 2	21 ± 1
TC (ms)	34,1 ± 0,8	29,7 ± 1,1*	32,5 ± 1,7
T ½ R (ms)	35,9 ± 1,3	30,6 ± 1,4*	34,6 ± 1,6
P ₂₀ /P ₀ (%)	61 ± 3	48 ± 4*	55 ± 4
IF (%)	87,6 ± 3,1	82,4 ± 4,6	83,8 ± 4,8

Tableau 12. Caractéristiques mécaniques du muscle *soleus* de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et déafférenté et suspendu (DEAF + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEAF + Susp) et le groupe (C).

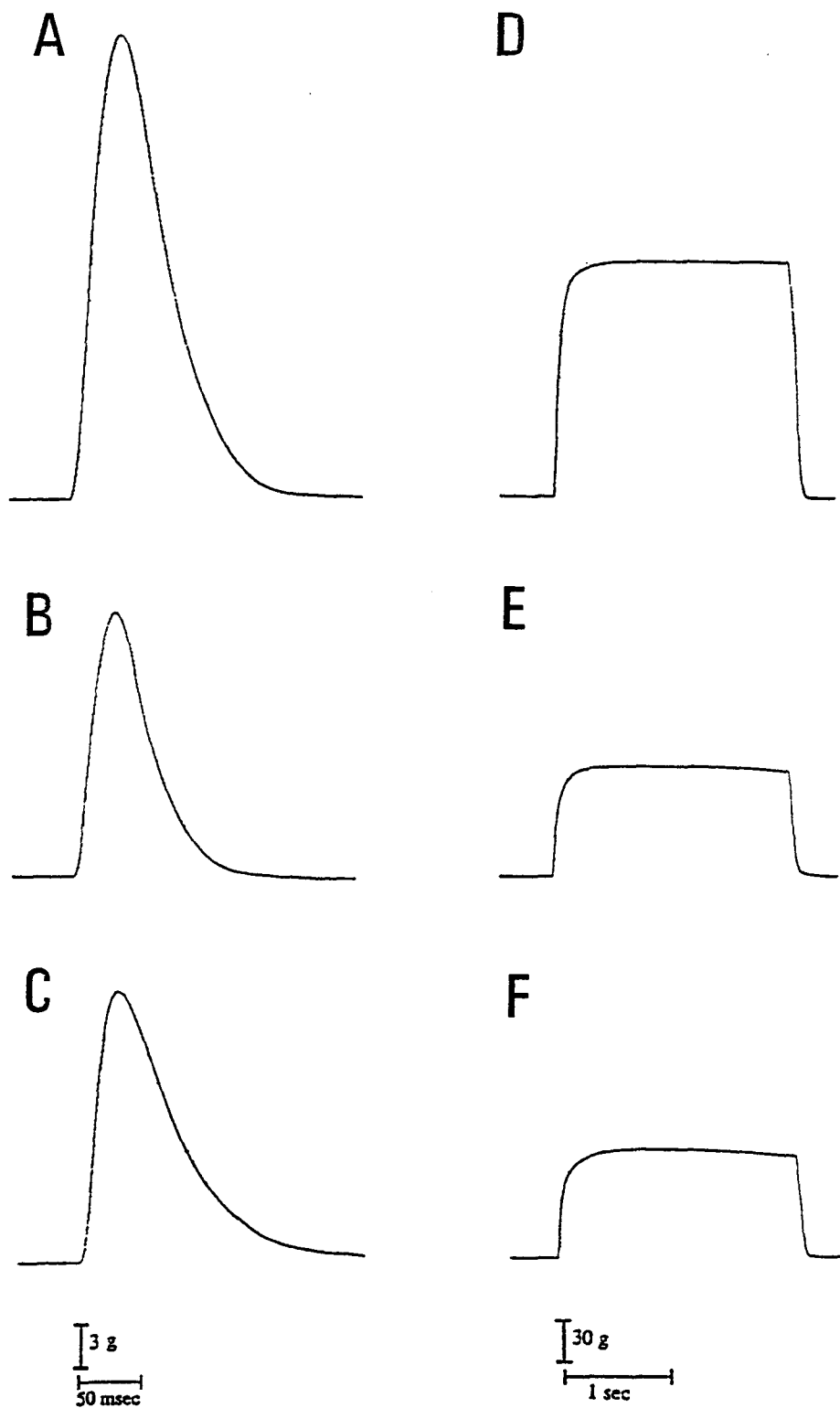


Figure 14. Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat :

- lors de secousses isométriques maximales (A, B et C) ;

- lors de tétanos parfaits (D, E et F).

Les enregistrements A et D sont obtenus sur des animaux contrôles, les enregistrements B et E sur des animaux du groupe (Susp), les enregistrements C et F sur des animaux du groupe (DEAF + Susp).

Comparativement au tracé obtenu chez un animal contrôlé (D), les tensions téaniques développées en E et F sont d'amplitudes inférieures.

Les échelles des enregistrements A, B et C sont différentes de celles des enregistrements D, E et F.

contrôle, P_t est significativement diminuée de 48 % chez le groupe (Susp) et de 44 % chez le groupe (DEAF + Susp). La valeur moyenne de P_0 est significativement diminuée de 54 % pour le groupe (Susp) et de 56 % pour le groupe (DEAF + Susp).

Les valeurs du rapport P_0 /masse du *soleus* diminuent significativement de 29 % chez le groupe (Susp) et de 33 % chez le groupe (DEAF + Susp) comparativement à celle obtenue chez les animaux du groupe (C). Le rapport P_t/P_0 présente chez les groupes (Susp) et (DEAF + Susp) des valeurs comparables à celle trouvée pour le groupe contrôle.

2.2.2. Paramètres des cinétiques de mise sous tension

Comparativement aux animaux du groupe contrôle, la valeur du temps de contraction (TC), celle du temps de demi-relaxation ($T_{1/2} R$) et celle du rapport P_{20}/P_0 des animaux du groupe (Susp) sont significativement diminuées, respectivement de 13 %, 15 % et 21 %.

A l'inverse, chez les animaux sur lesquels suspension et déafférentation sont associées, aucune modification significative de ces trois paramètres n'a été observée.

2.2.3. Paramètres de résistance à la fatigue

Les résultats du tableau 12 montrent que les valeurs obtenues pour l'index de fatigue sont élevées et équivalentes pour les groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp).

2.3. Caractéristiques histochimiques

Les pourcentages des trois catégories de fibres du muscle *soleus* chez les rats des groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp) sont rapportés dans le tableau 13. Les histogrammes de répartition de ces trois catégories de fibres et des illustrations photographiques de coupes transversales représentatives du typage du muscle *soleus* pour chacun des trois groupes expérimentaux sont présentés dans la figure 15.

	C (n = 9)	Susp (n = 6)	DEAF + Susp (n = 6)
Type I (%)	82,1 ± 1,2	76,3 ± 1,9*	70,5 ± 3,7*
Type IIA (%)	9,7 ± 1,0	14,3 ± 0,8*	14,4 ± 2,7
Type IIC (%)	8,2 ± 1,3	9,3 ± 2,4	15,0 ± 2,2*

Tableau 13. Composition en différents types de fibres des muscle solei de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et déafférenté et suspendu (DEAF + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEAF + Susp) et le groupe (C).

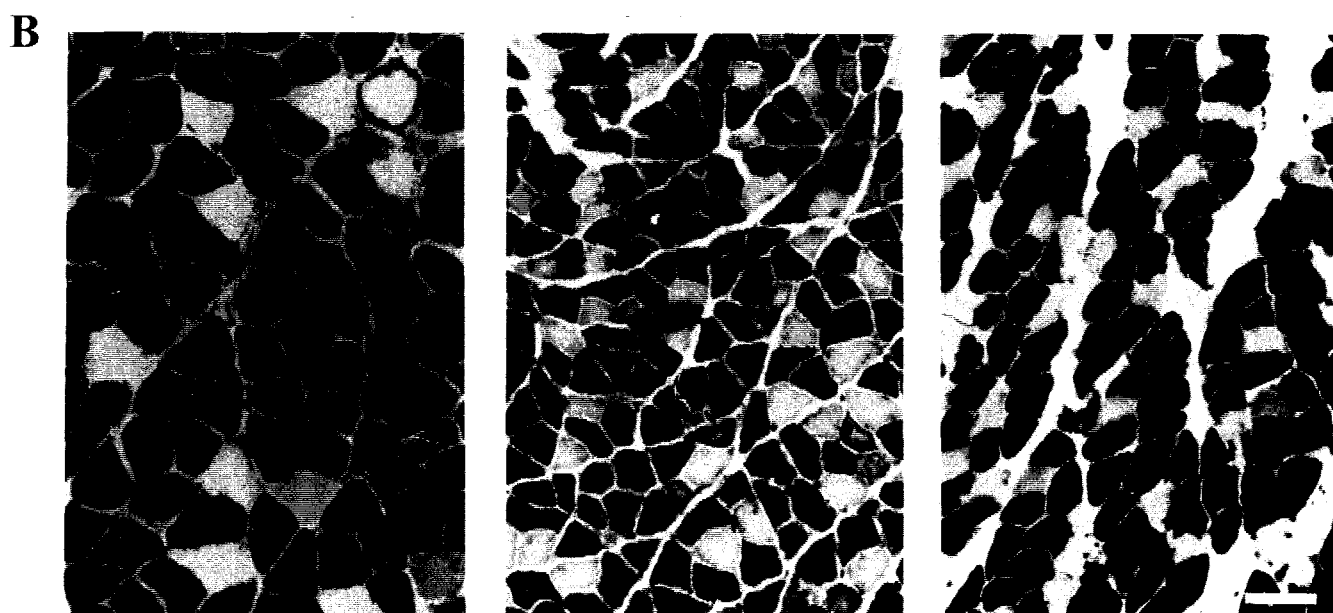
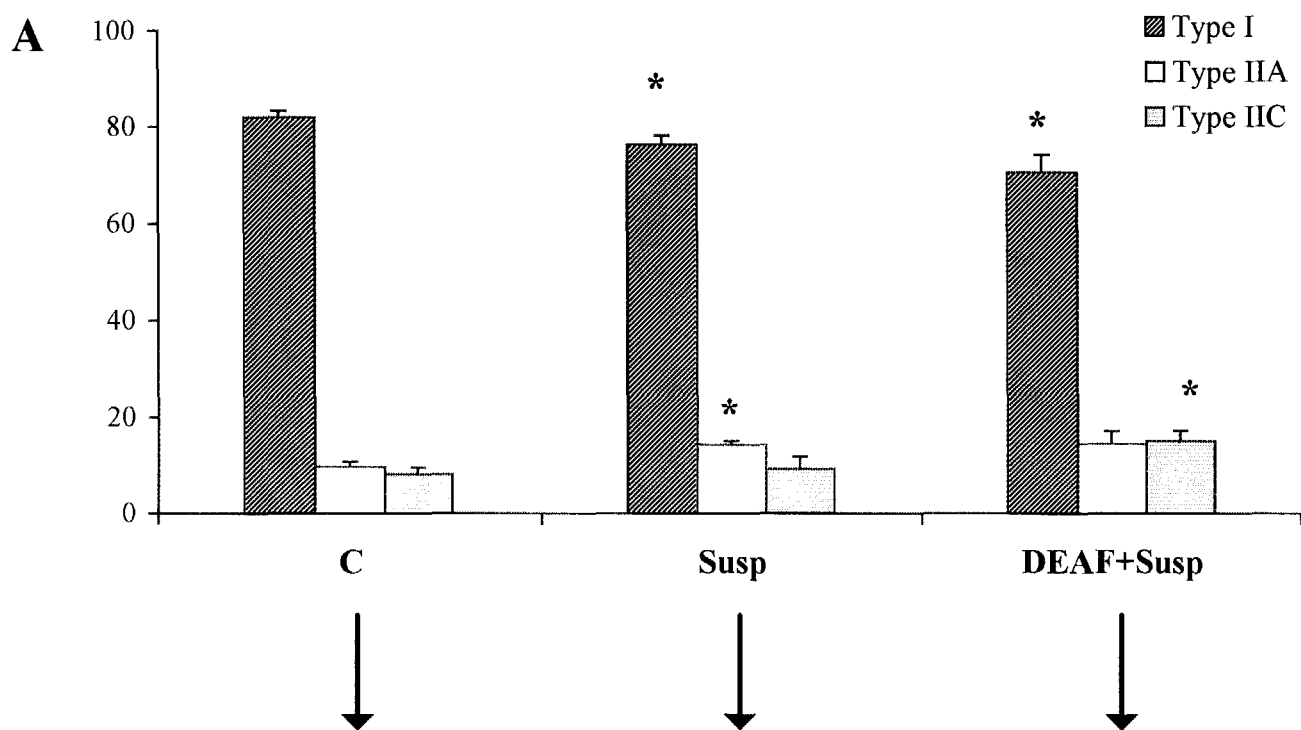


Figure 15. En A, histogrammes de distribution des pourcentages des fibres musculaires du muscle soleus dans les trois groupes d'animaux : (C), (Susp) et (DEAF + Susp).

En B, coupes transversales de muscles solei d'animaux de ces trois groupes révélées grâce à la technique de myosine ATPase (préincubation pH 4,3). Les fibres de type I apparaissent noires, les fibres de type IIA apparaissent blanches et les fibres de type IIC apparaissent grises. Barre = 100 μ m.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (DEAF + Susp) et le groupe (C).

La suspension seule entraîne une diminution significative du pourcentage des fibres musculaires de type I qui passe de 82 % chez le groupe (C) à 76 % chez le groupe (Susp). Cette diminution de la proportion des fibres de type I est associée à une augmentation significative du pourcentage des fibres de type IIA qui passe de 10 % chez le groupe contrôle à 14 % chez le groupe (Susp). Le pourcentage des fibres de type IIC obtenu pour les muscles des animaux du groupe (Susp) est comparable à celui des animaux du groupe (C).

Chez les animaux du groupe (DEAF + Susp), les pourcentages des trois catégories de fibres musculaires sont également significativement différents de ceux trouvés pour les animaux du groupe (C). En effet, on obtient une diminution de 14 % des fibres de type I et une augmentation de 83 % de la proportion en fibres de type IIC. Le pourcentage des fibres de type IIA n'est pas significativement différent de celui obtenu chez les animaux contrôles. Il n'y a pas de différence significative entre les proportions des différentes catégories de fibres musculaires entre les animaux du groupe (Susp) et les animaux du groupe (DEAF + Susp).

2.4. Caractéristiques électrophorétiques

Les proportions en isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC I et MHC IIA-IIX) des *solei* des groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp) sont rapportées dans le tableau 14. La figure 16 illustre les histogrammes de distribution des pourcentages de MHC et des électrophorégrammes correspondant aux trois groupes d'animaux. Les bandes électrophorétiques de l'*EDL* servent de contrôle pour les MHC rapides (IIA-IIX et IIB).

Après 15 jours de suspension seule, nous observons une diminution significative de 11 % de la proportion des isoformes des MHC I associée à une augmentation de 135 % de la proportion des isoformes MHC IIA-IIX. A l'inverse, pour le groupe (DEAF + Susp), les pourcentages des isoformes MHC I et MHC IIA-IIX sont comparables aux valeurs contrôles.

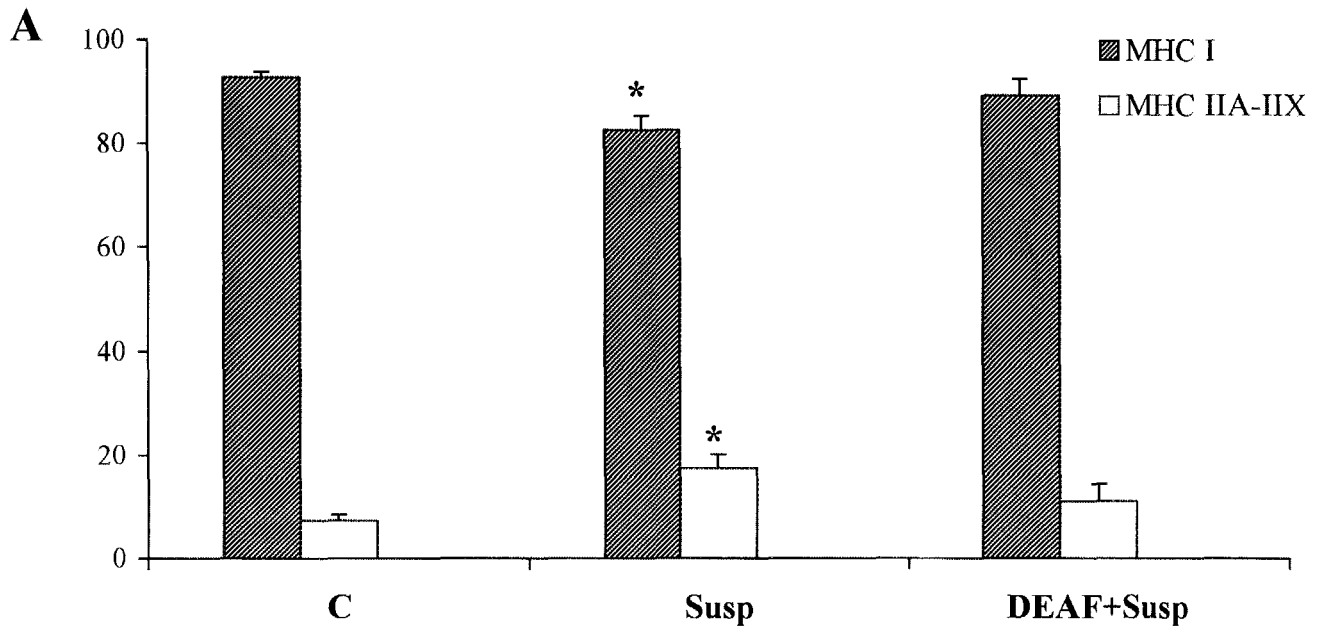
	C (n = 8)	Susp (n = 6)	DEAF + Susp (n = 7)
% MHC I	92,6 ± 1,1	82,5 ± 2,7*	88,9 ± 3,2
% MHC IIA-IIX	7,4 ± 1,1	17,4 ± 2,7*	11,1 ± 3,2

Tableau 14. Pourcentage des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) dans les muscles solei de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et déafférenté et suspendu (DEAF + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

** : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) et le groupe (C).*



B

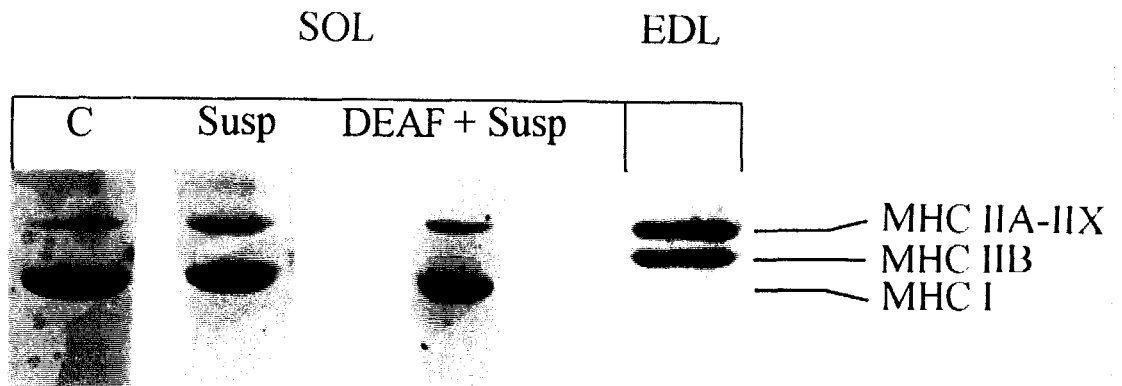


Figure 16. En A, histogrammes de distribution des pourcentages de MHC I et de MHC IIA-IIX dans les muscles solei pour les animaux des groupes (C), (Susp) et (DEAF + Susp).

En B, électrophorégrammes représentatifs des proportions des isoformes MHC I et MHC IIA-IIX dans le muscle soleus d'animaux appartenant aux trois groupes expérimentaux.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (C).

3. DISCUSSION

Il existe de nombreux mécanismes nerveux qui commandent, à des degrés divers, la contraction des muscles squelettiques. Ce contrôle nerveux implique plusieurs voies, chacune ayant une fonction bien précise. Ces voies ou boucles nerveuses agissent toutes sur les motoneurones innervant les unités motrices musculaires. Au niveau hiérarchique le plus bas, l'activité des motoneurones peut être immédiatement modifiée par l'intervention des afférences sensorielles musculaires au travers de connexions nerveuses courtes, les arcs réflexes médullaires. Ces données nous ont permis d'émettre l'hypothèse qui est à l'origine du travail dont nous venons de présenter les résultats. Cette hypothèse considère que la situation de microgravité simulée entraîne une perte ou une réduction de l'activité réflexe segmentaire telle que celle du réflexe myotatique. De fait, ces perturbations peuvent être considérées comme un des facteurs potentiels responsable de l'apparition de l'amyotrophie et des changements phénotypiques observés au niveau des muscles posturaux comme le muscle *soleus*. Nous avons donc comparé les effets de l'hypodynamie-hypokinésie sur des animaux normaux et des animaux déafférentés au niveau des racines L₃, L₄ et L₅. Nos résultats montrent que l'atrophie qui se développe chez des animaux du groupe (Susp) est tout à fait comparable à celle qui se développe chez les animaux du groupe (DEAF + Susp). Les diminutions de la masse du muscle *soleus* sont tout à fait comparables et sont à mettre en rapport avec les diminutions, du même ordre, de la surface des trois catégories de fibres. Une diminution (20 %) de la surface des fibres de type I et IIA a également été observée par Lucas et coll. (1993) sur des rats terrestres ayant subi une rhizotomie unilatérale au niveau des racines dorsales L₄ et L₅. Nous n'avons pas mesuré les variations possibles de la concentration en protéines musculaires dans les muscles des animaux du groupe (DEAF + Susp) mais on ne peut négliger ce facteur susceptible d'expliquer la diminution de la masse du muscle *soleus*. En effet, il a été démontré par Ohira (1989) que la section spécifique du contingent afférent

au niveau de la racine dorsale L₄ provoque sur des rats terrestres, après 15 jours, une diminution significative de 17 % de la concentration totale en protéines dans le muscle *soleus*. Si nous comparons les diminutions de masse du muscle *soleus* chez les animaux des groupes (DEN + Susp) et (DEAF + Susp), on remarque que les pourcentages d'atrophie musculaire sont similaires. La section spécifique des afférences a donc le même effet que la section des efférences associée à celle des afférences. Ce résultat est paradoxal, difficilement explicable, mais nous permet de suggérer que la régulation de la masse musculaire est sous la dépendance d'une influence nerveuse normale et que l'atrophie observée en microgravité simulée dépendrait principalement d'une modification ou de la perte des messages afférents musculaires.

Nos résultats montrent également que les pertes de force observées chez les animaux du groupe (DEAF + Susp) sont comparables à celles des animaux du groupe (Susp). Cette diminution de la tension développée lors de la secousse ou lors du tétanos maximal n'est pas observée sur des *solei* déafférentés de rats terrestres (Lucas et coll., 1993). Dans nos conditions, la déafférentation n'a donc vraisemblablement pas accentué ou modifié la diminution du taux de protéines musculaires intervenant dans la baisse des niveaux de forces développées par les muscles *solei* des animaux du groupe (Susp). Les changements de force observés après suspension pourraient donc résulter plus spécifiquement de modifications au niveau de la composante purement musculaire.

La déafférentation associée à la suspension ne modifie pas les changements du typage des muscles *solei* observés après suspension seule. Les diminutions du pourcentage de fibres de type I ne sont pas statistiquement différents. Seule une augmentation plus importante du pourcentage de fibres de type IIC est observée chez les animaux du groupe (DEAF + Susp). Ces modifications du typage ont également été observées par Lucas et coll. (1993) sur des muscles *solei* déafférentés sur des rats terrestres. Cependant, cette diminution du pourcentage en fibres de type lent ne peut rendre compte du maintien du TC, de la T $\frac{1}{2}$ R et du rapport P₂₀/P₀ à des valeurs comparables aux valeurs obtenues

pour les animaux contrôles. Ce résultat peut s'expliquer, en partie, par le fait que les pourcentages des isoformes des chaînes lourdes de myosine de type I ou de type IIA-IIX ne sont pas différents entre les animaux de ces deux groupes. Nous avons émis l'hypothèse, à la fin de la première partie de ce mémoire, que les modifications des cinétiques de mise sous tension lors de la secousse musculaire seraient plutôt la conséquence de modifications des caractéristiques de la décharge des motoneurones. Puisque les paramètres de cinétique et la typologie des groupes (Susp) et (DEAF + Susp) sont comparables, on peut supposer que la décharge des motoneurones est modifiée après déafférentation. Il nous a été techniquement difficile de vérifier expérimentalement cette hypothèse sur les animaux du groupe (DEAF + Susp). En effet, la déafférentation bilatérale est en elle-même une intervention chirurgicale délicate et l'expérimentation qui consiste à associer successivement 1) la déafférentation, 2) la pose d'électrodes d'enregistrement de l'EMG et 3) mettre les animaux en situation de suspension est rarement couronnée de succès. Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, nous avons délibérément choisi de présenter, même si cela est plutôt inhabituel, des résultats dans cette discussion. Ces résultats ont été obtenus sur des animaux déafférentés terrestres. Nous avons enregistré sur ces animaux l'activité EMG globale du muscle *soleus* après déafférentation sélective au niveau L₃, L₄ et L₅. Les résultats qualitatifs sont présentés sur la figure 17. Sur le tracé A de cette figure est présentée l'activité EMG du muscle *soleus* de rat normal. La décharge est classiquement de type tonique. En B, l'enregistrement est obtenu 24 heures après la déafférentation. On n'enregistre alors que des potentiels isolés ou de courtes bouffées ne comprenant que quelques potentiels. En C, l'enregistrement est obtenu 4 jours après déafférentation. Comparativement au tracé A de la figure 17, la décharge EMG est de type phasique présentant de nombreuses salves de courte durée mais la fréquence de décharge des potentiels présents dans chaque salve est élevée.

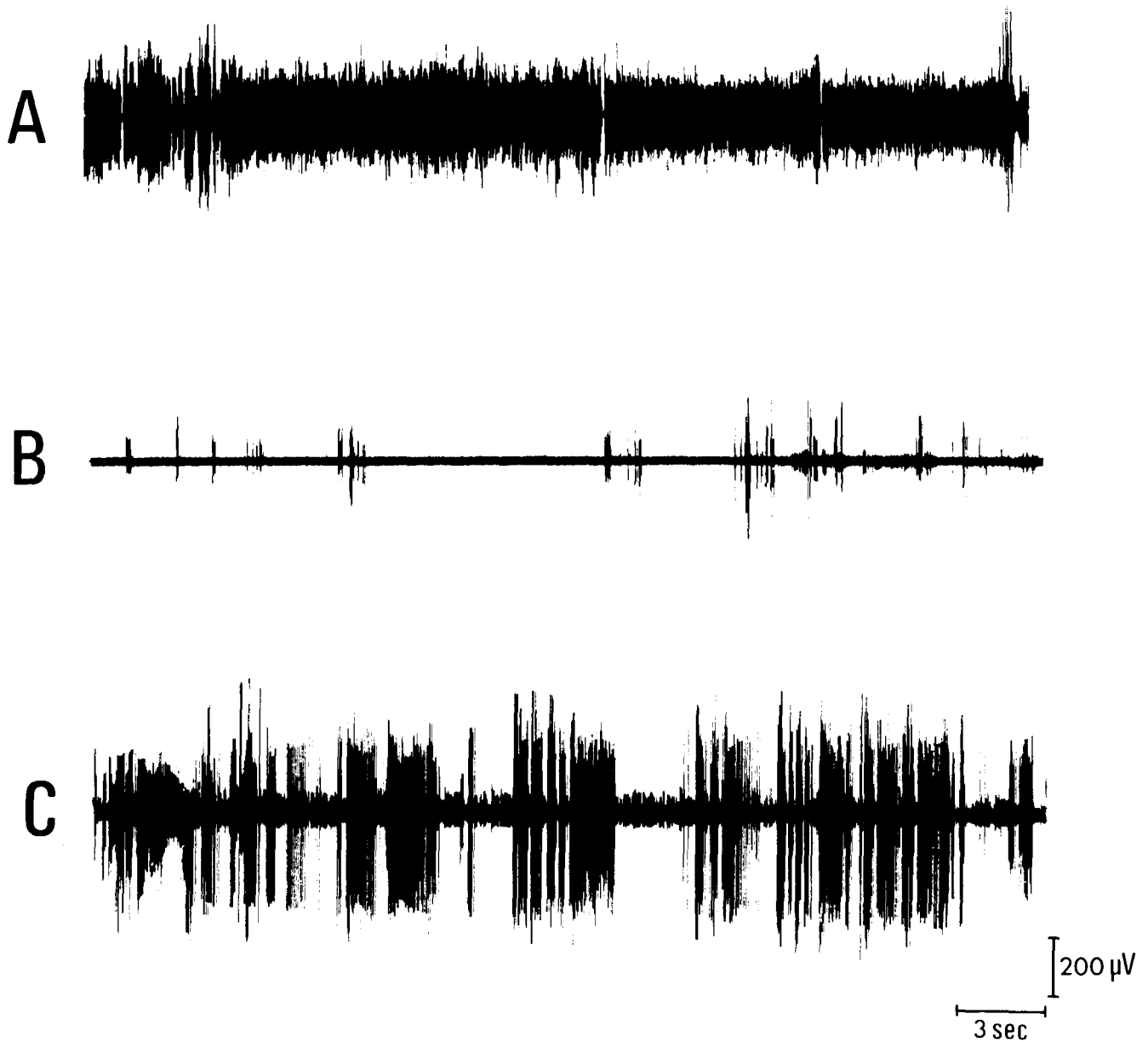


Figure 17. *Activité électromyographique globale (EMG) du muscle soleus de rat.*

A : activité EMG normale enregistrée avant la déafférentation du muscle soleus. L'activité est de type tonique.

B : activité EMG enregistrée 24 heures après la déafférentation.

C : activité EMG enregistrée (J 14) après la déafférentation. On note la présence de décharges de type phasique.

Ces résultats montrent donc qu'une activité EMG persiste au niveau du muscle *soleus*, après déafférentation bilatérale. Ces résultats confirment ceux de Hnik et coll. (1980, 1982, 1984, 1994). Nous pensons cependant que si les décharges EMG que nous avons enregistrées sont qualitativement différentes des salves bien connues de potentiels de fibrillations musculaires que l'on obtient après dénervation totale, elles sont au contraire très comparables à celles obtenues au laboratoire par Leterme (1993) dans son étude sur les modifications de l'activité EMG du muscle *soleus* en situation d'hypodynamie-hypokinésie. Il y a donc de grandes similitudes entre les résultats obtenus 1) après déafférentation musculaire et 2) après une période de microgravité simulée. On peut donc supposer qu'en condition d'hypodynamie-hypokinésie liée à la microgravité simulée, une modification des informations afférentes d'origine musculaire existe bien, et que cette perturbation des messages proprioceptifs doit être un facteur à considérer dans l'étiologie du développement de l'atrophie musculaire.

B - EFFETS DES VIBRATIONS TENDINEUSES ASSOCIEES A L'ETIREMENT MUSCULAIRE

1. PRINCIPE DES EXPERIENCES

La recherche de moyens pour empêcher ou réduire le développement de l'amyotrophie qui se développe en conditions d'hypodynamie-hypokinésie, constitue un des principaux thèmes de recherches dans de nombreux laboratoires. En effet, il est d'abord important de déterminer sur l'animal quel type d'activité neuromusculaire est nécessaire au maintien des caractéristiques musculaires à un niveau normal pendant une situation d'hypodynamie-hypokinésie. Certains paramètres tels que la durée d'activité motrice imposée ou la fréquence de cette activité doivent par conséquent être bien définis. L'efficacité de ces protocoles de contre-mesures doit être parfaitement vérifiée et maîtrisée, pour pouvoir les appliquer sur les spationautes de façon simple et non invasive en situation de microgravité réelle. L'efficacité de certains protocoles d'exercices déjà existants ainsi que les stratégies pour la mise en oeuvre de nouveaux protocoles ont l'objet d'une revue récente (Greenlaf et coll., 1989).

Nous avons émis l'hypothèse que la situation de microgravité simulée serait à l'origine d'une perturbation du réflexe d'étirement ou réflexe myotatique. En ce sens, l'absence de la charge mécanique sur les muscles posturaux à rôle antigravitaire entraînerait, lors de la suspension, une mise au repos artificielle de l'activité des boucles sensori-motrices. Cette modification ou perte des activités réflexes résultant d'une suppression ou d'une altération de l'ensemble des informations sensorielles afférentes principalement musculaires et articulaires, pouvait être un des facteurs

impliqués dans le développement du processus d'amyotrophie. Nos expériences de déafférentation ont confirmé cette hypothèse. Nous nous sommes donc posé la question de savoir ce qui se passerait si les afférences musculaires étaient préférentiellement stimulées en situation de microgravité simulée. Pour ce faire, nous avons donc utilisé la technique des vibrations tendineuses. Cette technique est largement utilisée chez l'homme (Burke et coll., 1976a, b ; Roll et coll., 1989 ; Cordo et coll., 1995) pour étudier le rôle des afférences proprioceptives musculaires dans la kinesthésie et dans le contrôle du mouvement. Cette technique est non invasive et permet d'activer de façon spécifique les récepteurs musculaires fusoriaux. Elle a pour conséquence l'apparition d'effets moteurs et perceptifs. Des études antérieures sur les caractéristiques électrophysiologiques de la réponse des afférences musculaires lors de l'application de vibrations tendineuses ont contribué à la connaissance de la proprioception (Bessou et Laporte, 1962 ; Bianconi et Van der Meulen, 1963 ; Matthews et Stein, 1969 ; Matthews et Watson, 1981 ; Burke et coll., 1976a ; Roll et Vedel, 1982 ; Roll et coll., 1989). C'est en 1967 que Brown et ses collaborateurs ont montré, sur l'animal en conditions expérimentales aiguës, que l'application de vibrations de petite amplitude (0,2 - 2,5 mm) et de fréquence élevée (100-500 Hz), appliquées longitudinalement sur le tendon d'un muscle déafférenté, stimule sélectivement les afférences Ia du muscle en question. Chez l'homme, cette action spécifique des vibrations est obtenue avec des fréquences de vibrations comprises entre 10 et 200 Hz et une amplitude comprise entre 2 et 5 mm. Ces vibrations sont appliquées transversalement via la peau sur le tendon d'un muscle et lorsque ce dernier est en situation d'isométrie (Burke et coll., 1976a ; Roll et Vedel, 1982). Les afférences fusoriales du groupe Ia sont très sensibles au stimulus vibratoire et répondent cycle par cycle pour des fréquences de stimulation situées entre 10 et 120 Hz (Burke et coll., 1976a ; Roll et Vedel, 1982). Chez l'homme, les effets moteurs d'une vibration consiste en une contraction réflexe du muscle vibré associée à un relâchement simultané de ses antagonistes. Les caractéristiques de cette réponse vibratoire réflexe s'accordent avec les propriétés du réflexe

d'étirement, autrement dit celles du réflexe myotatique (Homma et coll., 1981 ; Roll et coll., 1972), Pour certains auteurs, elles seraient cependant étroitement dépendantes de facteurs centraux pour son expression (Gillies et coll., 1971b). A l'inverse, pour d'autres auteurs, les voies efférentes d'origine corticale qui interviennent dans la réalisation de contractions volontaires ne seraient pas utilisées pour la réalisation de cette réponse réflexe (Burke et coll., 1976a, b). Quoi qu'il en soit, la contraction réflexe obtenue après vibration tendineuse agit de façon prédominante ou de façon exclusive sur les corps cellulaires des motoneurones α comme le réflexe tendineux unique. De plus, il a été démontré que si l'on applique une stimulation vibratoire pendant des mouvements de flexion ou d'extension, les terminaisons primaires expriment une sensibilité plus grande durant la phase d'étirement du muscle avec une fréquence de réponse doublée par cycle de vibration. A l'inverse, durant la phase de raccourcissement musculaire, ces terminaisons cessent de répondre aux stimuli vibratoires (Burke et coll., 1976a, b).

Nous avons donc mis en oeuvre un protocole expérimental utilisant la technique de vibrations appliquées sur le tendon d'Achille pendant des étirements du muscle *soleus* obtenus pendant des phases successives de flexion du pied sur la jambe. La réponse réflexe du muscle *soleus* obtenue dans ces conditions particulières peut alors être considérée comme équivalente à la réponse obtenue si on fait travailler ce même muscle en lui faisant accomplir un exercice de type excentrique (Kirby et coll., 1992). Le protocole détaillé - fréquence des stimulations vibratoires, amplitude de vibration et durée et fréquence d'application - a été présenté dans le chapitre "Matériel et Méthodes".

2. RESULTATS

Les effets de la combinaison des vibrations tendineuses pendant l'étirement passif du *soleus* d'animaux mis en conditions de suspension ont été évalués en effectuant une comparaison entre les résultats des paramètres morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques des muscles *solei* des animaux des groupes (C), (Susp) et (VT-ET + Susp). Une analyse qualitative des enregistrements de l'activité électromyographique (EMG) du muscle *soleus* de rats appartenant au groupe (VT-ET + Susp) est également présentée.

2.1. Activité électromyographique globale du muscle *soleus*

Nous présenterons succinctement les résultats qualitatifs obtenus sur les modifications de l'activité EMG globale du muscle *soleus* dans les deux situations suivantes : la première correspond à un enregistrement en situation d'hypodynamie-hypokinésie de l'activité EMG du muscle *soleus* pendant des phases d'étirement passif, la seconde comprend un enregistrement de l'activité EMG lors de phases où l'on associe l'application de vibrations tendineuses pendant plusieurs étirements musculaires.

2.1.1. Activité EMG pendant des phases d'étirement passif

Un enregistrement caractéristique de l'activité EMG globale du muscle *soleus* pendant une série d'étirements passifs est présenté sur le tracé A de la figure 18. On remarque que pendant chaque étirement, l'amplitude de la décharge tonique de base augmente ainsi que la fréquence des potentiels pendant toute la durée de l'étirement représenté sur cette figure par chaque barre horizontale. Des salves de durée très brève et de grande amplitude, survenant à la fin de chaque étirement, apparaissent lorsque l'animal bouge volontairement sa patte.

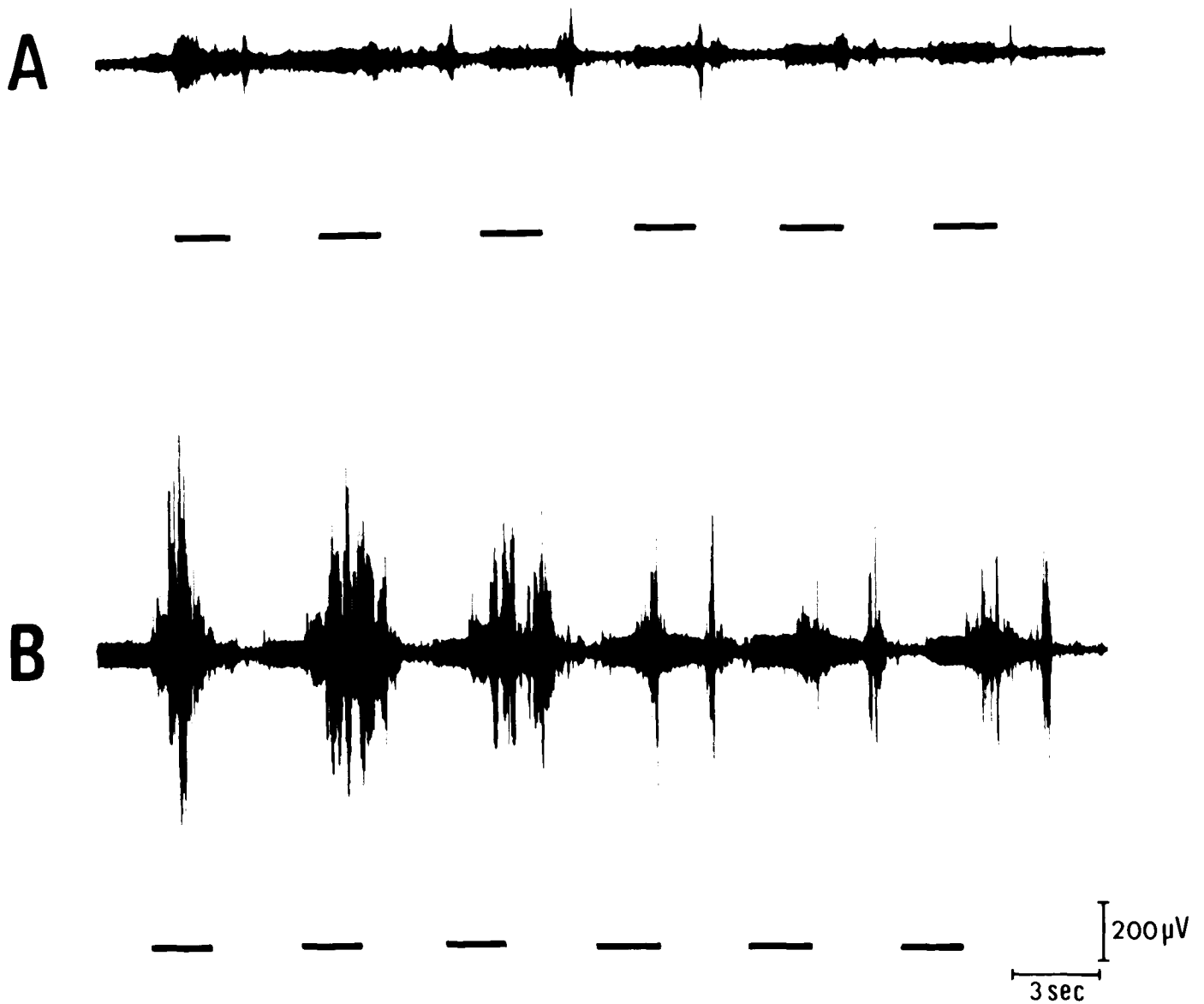


Figure 18. Activité électromyographique globale (EMG) du muscle soleus de rat.

A : les barres noires indiquent l'étirement passif du muscle. On remarque que l'étirement induit une augmentation de l'activité EMG de type tonique.

B : les barres noires indiquent l'application simultanée de stimulations vibratoires et étirements. On note une augmentation de l'activité EMG beaucoup plus importante qu'en A.

2.1.2. Activité EMG pendant une série de vibrations associée à l'étirement passif

La figure (18-B) illustre une séquence représentative de l'évolution de l'activité EMG globale pendant une série d'étirements passifs pendant lesquels le stimulus vibratoire est appliqué. On remarque que comparativement au tracé A, la durée. L'application, durant 2 s (représentées par la barre horizontale sur la figure 18), de vibrations pendant un étirement musculaire entraîne effectivement une augmentation de l'activité EMG globale du *soleus* sur l'animal en situation d'hypodynamie-hypokinésie. Des salves de potentiels de plus grande amplitude s'ajoute à l'augmentation de l'activité tonique de base du muscle *soleus*.

2.2. Caractéristiques morphologiques

Les résultats des paramètres morphologiques et morphométriques obtenus chez les animaux des groupes (C), (Susp) et (VT-ET + Susp) sont rapportés dans le tableau 15.

La croissance pondérale des animaux des groupes (Susp) et (VT-ET + Susp) est similaire à celle des animaux du groupe contrôle. Ceci montre que, ni la manipulation des animaux (VT-ET + Susp) dans le système de contention, ni le traitement vibratoire n'ont pas d'effet stressant apparent sur ces animaux.

Une diminution significative de la masse du *soleus* des animaux du groupe (Susp) et de ceux du groupe (VT-ET + Susp) est observée comparativement aux animaux du groupe (C). On note ainsi une diminution significative de la masse du muscle *soleus* de 40 % pour le groupe (Susp) et 16 % pour le groupe (VT-ET + Susp). Par ailleurs, la diminution de la masse du muscle *soleus* chez le groupe (VT-ET + Susp) est moindre comparativement au groupe (Susp) puisque les muscles d'animaux soumis au traitement par les vibrations associées aux étirements présentent une

valeur de masse supérieure de 40 % à celle des muscles *solei* d'animaux suspendus. Cette importante différence traduit une prévention de l'atrophie du muscle *soleus* de 61 %. Ce pourcentage d'atrophie prévenue chez le groupe (VT-ET + susp) est calculé à l'aide de l'équation donnée dans le chapitre "Matériel et Méthodes".

La valeur du rapport masse du *soleus*/masse du rat (mg.g^{-1}) diminue d'environ 41 % chez les animaux (Susp) comparativement à la valeur contrôle. Cependant, le traitement vibratoire appliqué pendant un étirement, maintient ce rapport à une valeur proche et non statistiquement différente de celle des animaux contrôles. Ce rapport est inférieur de 48 % chez les animaux du groupe (Susp) comparativement au groupe (VT-ET + Susp).

La surface maximale de la section transversale du muscle *soleus* diminue significativement de 59 % et 15 % respectivement chez les groupes (Susp) et (VT-ET + Susp), par comparaison à la valeur contrôle. Par ailleurs, on constate que les *solei* des animaux du groupe (VT-ET + Susp) présentent une surface de section supérieure de 50 % à celle des animaux (Susp).

La surface de section de chaque catégorie de fibres du muscle *soleus* pour les animaux des groupes (Susp) et (VT-ET + Susp) présente des diminutions significatives par rapport aux valeurs contrôles. Toutefois, les diminutions observées après traitement vibratoire de *solei* suspendus sont moins importantes que celles obtenues après suspension seule. La suspension seule entraîne une diminution significative de la surface de section de 57 % (fibres type I), 57 % (fibres type IIA) et 50 % (fibres types IIC). Après vibration, la surface des fibres de type I ne diminue que de 40 %, celle des fibres de type IIA de 30 % et celle des fibres de type IIC de 29 %. Des pourcentages de prévention de l'ordre de 25, 44 et 42 % sont donc obtenus pour la surface de section des fibres de type I, IIA et IIC.

	C (n = 8)	Susp (n = 5)	VT-ET + Susp (n = 6)
Masse du rat (g)	254 ± 12	256 ± 5	251 ± 10
Masse du <i>soleus</i> (mg)	122,6 ± 5,1	74,2 ± 4,8*	103,6 ± 3,4*†
Masse du <i>soleus</i> / masse du rat (mg.g ⁻¹)	0,49 ± 0,04	0,29 ± 0,02*	0,43 ± 0,03†
Surface transversale du <i>soleus</i> (mm ²)	9,2 ± 0,4	3,8 ± 0,3*	5,7 ± 0,7*†
Surface des fibres de type I (µm ²)	2394 ± 112	1023 ± 121*	1366 ± 184*†
Surface des fibres de type IIC (µm ²)	1594 ± 46	795 ± 81*	1131 ± 119*
Surface des fibres de type IIA (µm ²)	2084 ± 96	889 ± 54*	1417 ± 135*†

Tableau 15. Masse corporelle, masse et caractéristiques morphométriques du muscle *soleus* de rats des groupes contrôle (C), suspendu (Susp) et soumis à des séances de vibrations associées à l'étirement pendant la période de suspension (VT-ET + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (VT-ET + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (VT-ET + Susp).

2.3. Caractéristiques contractiles

Les données concernant les paramètres de forces, ceux des cinétiques de contraction lors de la secousse isométrique simple ainsi que le paramètre résistance à la fatigue de muscles *solei* appartenant aux groupes (C), (Susp) et (VT-ET + Susp) sont présentées dans le tableau 16.

2.3.1. Paramètres de forces

La figure 19 illustre les enregistrements de la force de la secousse isométrique maximale (P_t) et de la tension tétonique maximale (P_0) développées par le muscle *soleus* pour les trois groupes expérimentaux. Les résultats montrent que l'atrophie due à la suspension induit une diminution de la tension développée lors d'une secousse isométrique maximale ou lors du tétonus parfait aussi bien par les *solei* du groupe (Susp) que par ceux des rats du groupe traité (VT-ET+ Susp). En effet, les *solei* d'animaux (Susp) présentent des diminutions de P_t et de P_0 de 56 % et 74 % respectivement par rapport aux valeurs contrôles correspondantes. Pour les animaux du groupe (VT-ET + Susp), seule une diminution de 30 % de P_0 est observée alors que la valeur de P_t n'est pas significativement différente de la valeur contrôle.

Par ailleurs, comparativement aux résultats obtenus chez le groupe (Susp), la combinaison "vibrations tendineuses et étirement du muscle *soleus*" entraîne sur les *solei* une augmentation de P_t et de P_0 respectivement de 107 % et 166 %. En terme de pourcentage d'atrophie prévenue, la vibration tendineuse appliquée selon notre protocole expérimental sur les *solei* d'animaux en hypodynamie de suspension permet de prévenir les chutes de P_t et de P_0 respectivement de 84 et 59 %.

	C (n = 6)	Susp (n = 7)	VT-ET + Susp (n = 6)
P _t (g)	24,4 ± 0,8	10,7 ± 0,6*	22,2 ± 1,5†
P ₀ (g)	128,5 ± 3,6	33,8 ± 1,7*	90,0 ± 6,8*†
P ₀ /masse du <i>soleus</i> (g.mg ⁻¹)	1,06 ± 0,05	0,47 ± 0,03*	0,86 ± 0,08*†
P _t /P ₀ (%)	19,1 ± 1,3	33,9 ± 1,9*	26,3 ± 2,0*†
TC (ms)	39,7 ± 0,9	27,2 ± 1,3*	31,1 ± 2,3*†
T ½ R (ms)	37,6 ± 1,2	25,9 ± 1,5*	36,4 ± 1,0†
P ₂₀ /P ₀ (%)	74,2 ± 3,5	61,7 ± 2,5*	63,3 ± 4,1
IF (%)	88,4 ± 3,3	86,4 ± 2,1	88,2 ± 2,1

Tableau 16. Caractéristiques mécaniques du muscle soleus de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et soumis à des séances de vibrations associées à l'étirement et suspendu (VT-ET + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (VT-ET + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (VT-ET + Susp).

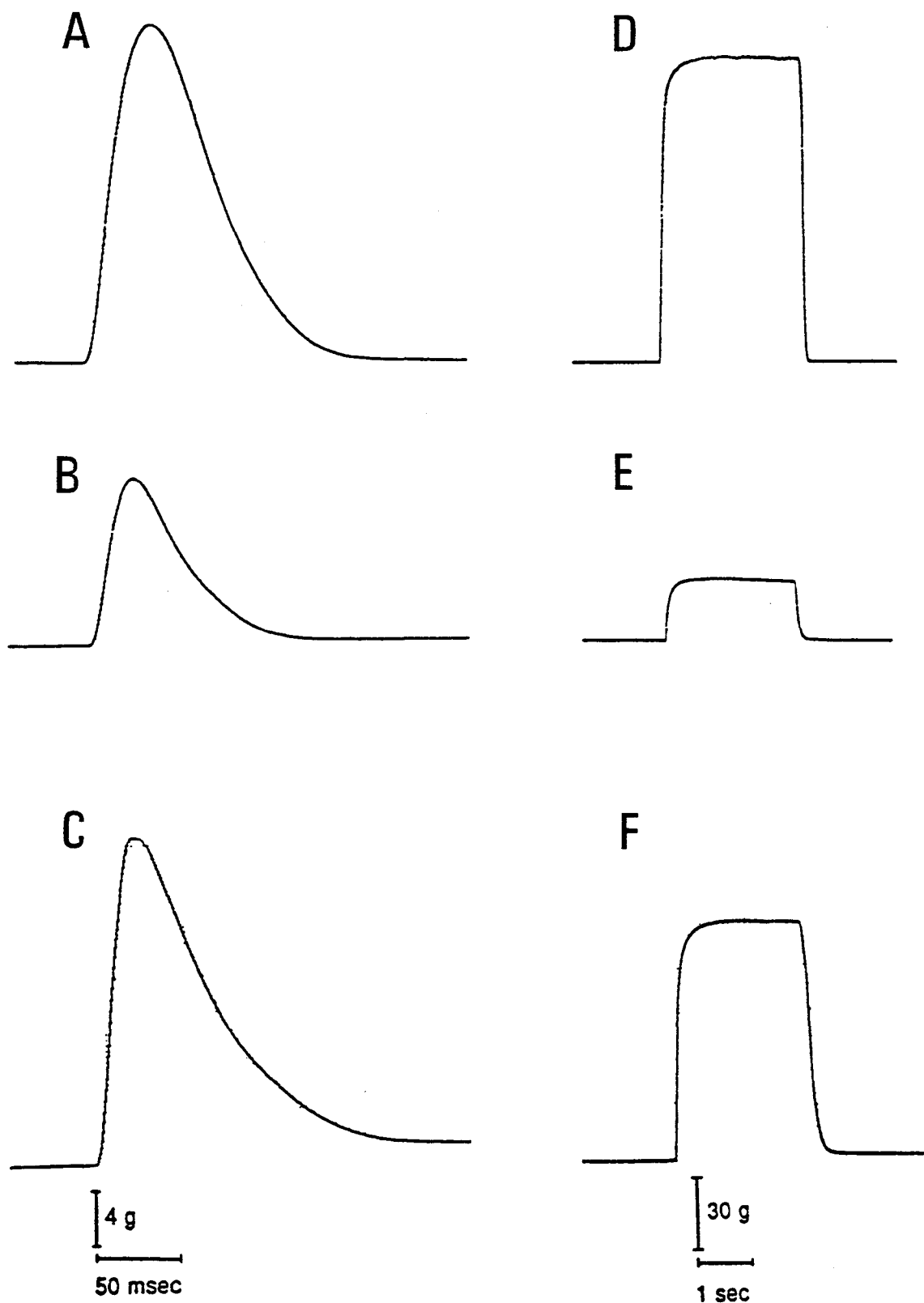


Figure 19. Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat :

- lors de secousses isométriques maximales (A, B et C) ;

- lors de tétanos parfaits (D, E et F).

Les enregistrements A et D sont obtenus sur des animaux contrôles, les enregistrements B et E sur des animaux du groupe (Susp) les enregistrements C et F sur des animaux du groupe (VT-ET + Susp).

Comparativement aux tracés obtenus chez des animaux suspendus (B) et (E), les vibrations tendineuses + étirements permettent de prévenir les chutes des tensions développées lors de la secousse (C) et lors du tétanos (F).

Les échelles des enregistrements A, B et C sont différentes de celles des enregistrements D, E et F.

La valeur du rapport de la tension P_0 /masse du *soleus* (g.mg^{-1}) diminue après suspension seule de 55 % comparativement à la valeur contrôle. En revanche, après traitement "vibrations + étirements" lors de la suspension, ce rapport ne diminue que de 19 %. Comparativement au groupe (Susp), la valeur du rapport P_0 /masse *soleus* est supérieure de 83 % chez les animaux du groupe (VT-ET + Susp).

2.3.2. Paramètres des cinétiques de mise sous tension

Le temps au pic de contraction (TC) est significativement inférieur pour les muscles *solei* des animaux du groupe (Susp) ou ceux du groupe (VT-ET + Susp) par rapport aux valeurs obtenues pour les animaux du groupe(C), respectivement de 31 % et 21 %. Le temps de demi-relaxation diminue significativement de 31 % dans les muscles *solei* du groupe (Susp) mais garde une valeur proche de celle des contrôles chez le groupe (VT-ET + Susp). Ainsi, les vibrations tendineuses compensent partiellement les transformations des cinétiques de la secousse isométrique induites par les conditions de suspension.

Le rapport P_{20}/P_0 suit la même évolution que celle des cinétiques de mise sous tension. Toutefois, la diminution de la valeur de ce rapport n'est significative que pour le groupe suspendu comparativement à la valeur obtenue chez les animaux contrôles. Après vibrations tendineuses avec étirements du muscle, la valeur de ce rapport n'est pas significativement différente de celle des animaux contrôles.

2.3.3. Paramètres de résistance à la fatigue

Les valeurs de l'index de fatigue obtenues chez les trois groupes expérimentaux (C), (Susp) ainsi que (VT-ET + Susp) indiquent que le muscle *soleus* maintient des caractéristiques de résistance à la fatigue importantes, puisque les valeurs de l'index de fatigue sont toujours supérieures à 85 %.

2.4. Caractéristiques histochimiques

Les pourcentages des trois catégories de fibres musculaires des muscles *solei* des animaux des groupes (C), (Susp) et (VT-ET + Susp) sont rapportés dans le tableau 17.

Les histogrammes de répartition des pourcentages des trois catégories de fibres ainsi que des illustrations photographiques représentatives du typage du *soleus* de chacun des trois groupes expérimentaux sont présentés dans la figure 20.

Les résultats relatifs à la composition en fibres musculaires du *soleus* montrent que les conditions de suspension sont à l'origine d'une transformation classique de la typologie de ce muscle. Ceci est illustré par une diminution significative de 7 % du pourcentage des fibres lentes (Type I) concomitante à une augmentation significative de 45 % de la proportion en fibres rapides (Type IIA). De même, la vibration "tendineuse + étirement" des *solei* de rats suspendus n'empêche pas les modifications du typage en fibres lentes consécutives à la suspension. Concernant le pourcentage des fibres musculaires intermédiaires (type IIC), on constate que cette catégorie de fibres garde chez les animaux du groupe (Susp) une proportion comparable à celle des *solei* contrôles. A l'inverse, pour le groupe (VT-ET + Susp), le pourcentage des fibres musculaires (type IIC) augmente significativement de 85 % par rapport aux valeurs contrôles.

	C (n = 8)	Susp (n = 5)	VT-ET + Susp (n = 6)
Type I (%)	81,2 ± 0,9	75,6 ± 2,2*	70,0 ± 4,9*†
Type IIA (%)	9,9 ± 1,1	14,4 ± 1,0*	13,6 ± 3,3*
Type IIC (%)	8,9 ± 1,2	10,0 ± 2,8	16,5 ± 4,1*†

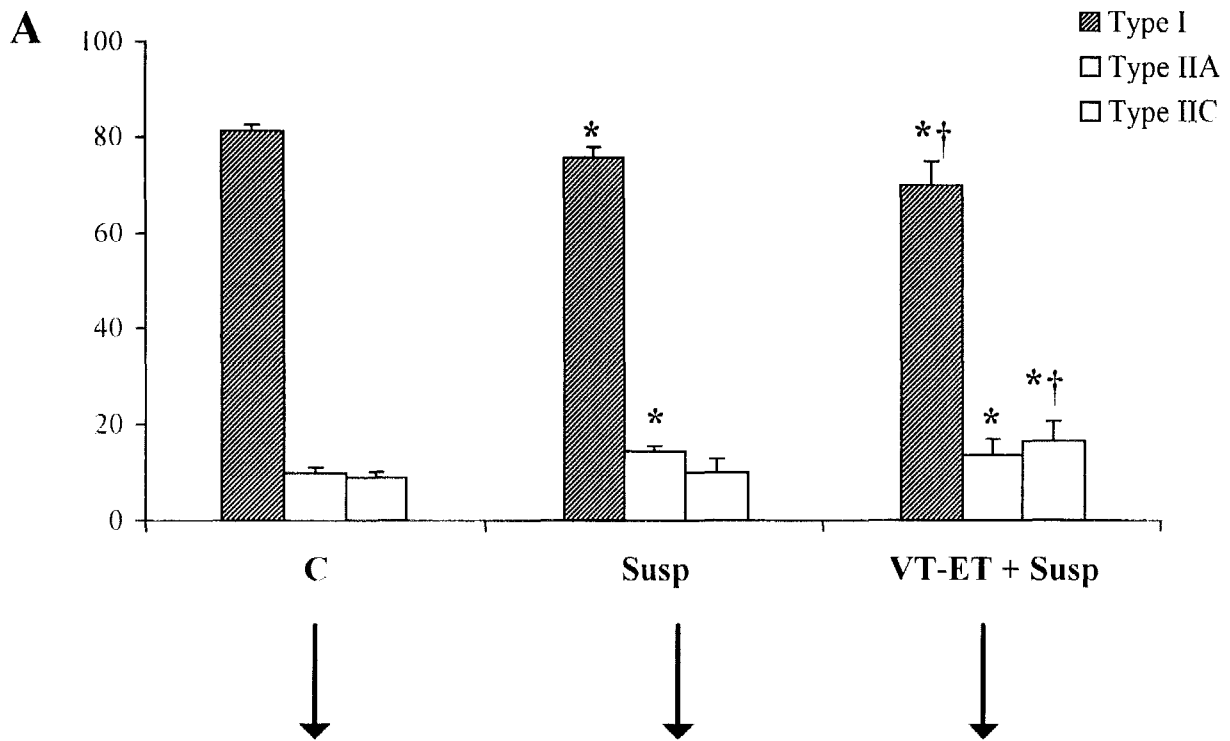
Tableau 17. Composition en différents types de fibres du muscle soleus de rat des groupes : contrôle (C), suspendu (susp) et soumis à des séances de vibrations associées à l'étirement pendant la période de suspension (VT-ET + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (VT-ET + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (VT-ET + Susp).



B

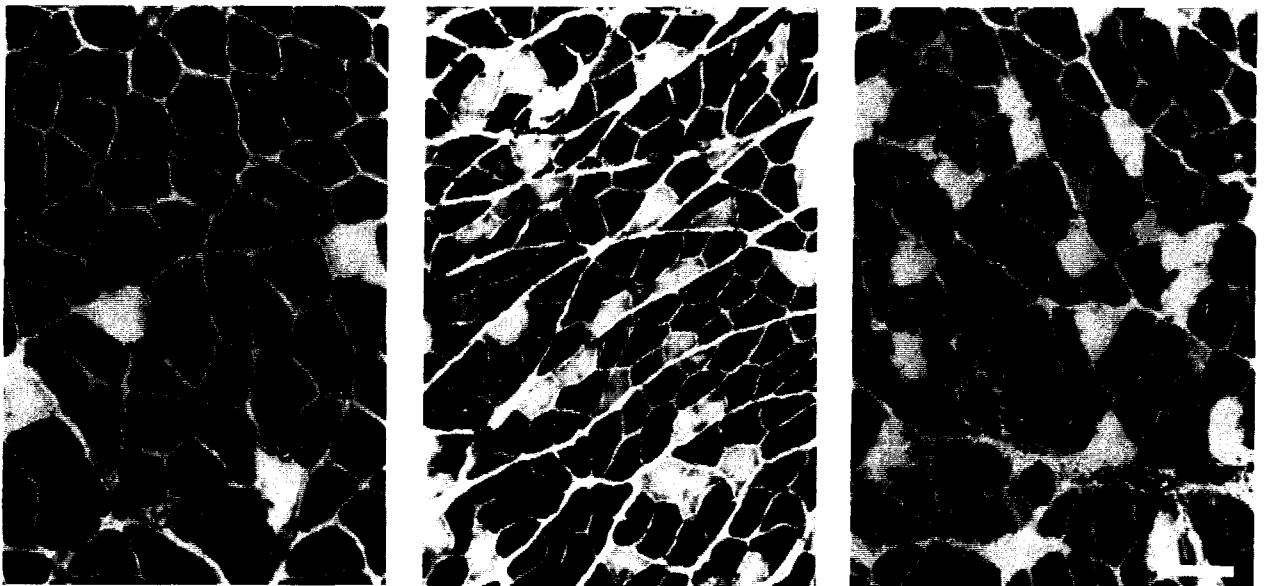


Figure 20. En A, histogrammes de distribution des pourcentages des fibres musculaires du muscle soleus dans les trois groupes d'animaux : (C), (Susp) et (VT-ET + Susp).

En B, coupes transversales de muscles solei d'animaux de ces trois groupes révélées grâce à la technique de myosine ATPase (préincubation pH 4,3). Les fibres de type I apparaissent noires, les fibres de type IIA apparaissent blanches et les fibres de type IIC apparaissent grises. Barre = 100 μ m.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (VT-ET + Susp) et le groupe (C).

† : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe (Susp) et le groupe (VT-ET + Susp).

2.5. Caractéristiques électrophorétiques

Les résultats de l'étude des variations des propriétés électrophorétiques des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) exprimées dans les muscles *solei* des animaux des groupes (C), (Susp) et (VT-ET + Susp) sont rapportés dans le tableau 18. Les histogrammes de distribution des MHC pour chacun des trois groupes ainsi que des électrophorégrammes représentatifs correspondants sont illustrés dans la figure 21. (Pour cette figure, les bandes électrophorétiques de l'*EDL* correspondent à un contrôle pour les MHC de type rapides IIA-IIX et IIB)

Après deux semaines de suspension, on note une diminution significative de l'expression des isoformes des MHC de type lent au profit d'une augmentation de l'expression de celles de type rapide (MHC IIA-IIX). Le pourcentage des isoformes MHC I chez le groupe (Susp) est inférieur de 11 % à celui des animaux contrôles alors que la proportion des isoformes rapides des MHC IIA-IIX est plus du double (18,9 %) de celle obtenue dans les *solei* contrôles (8,2 %). Le traitement "vibrations tendineuses + étirements" chez le groupe (VT-ET + Susp) n'empêche pas ces modifications. En effet, les muscles de ce groupe présentent également une réduction de l'expression des isoformes de MHC lentes parallèlement à une augmentation de l'expression des MHC rapides IIA-IIX par comparaison aux valeurs contrôles. Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs obtenues chez le groupe (Susp) et celles obtenues chez le groupe (VT-ET + Susp).

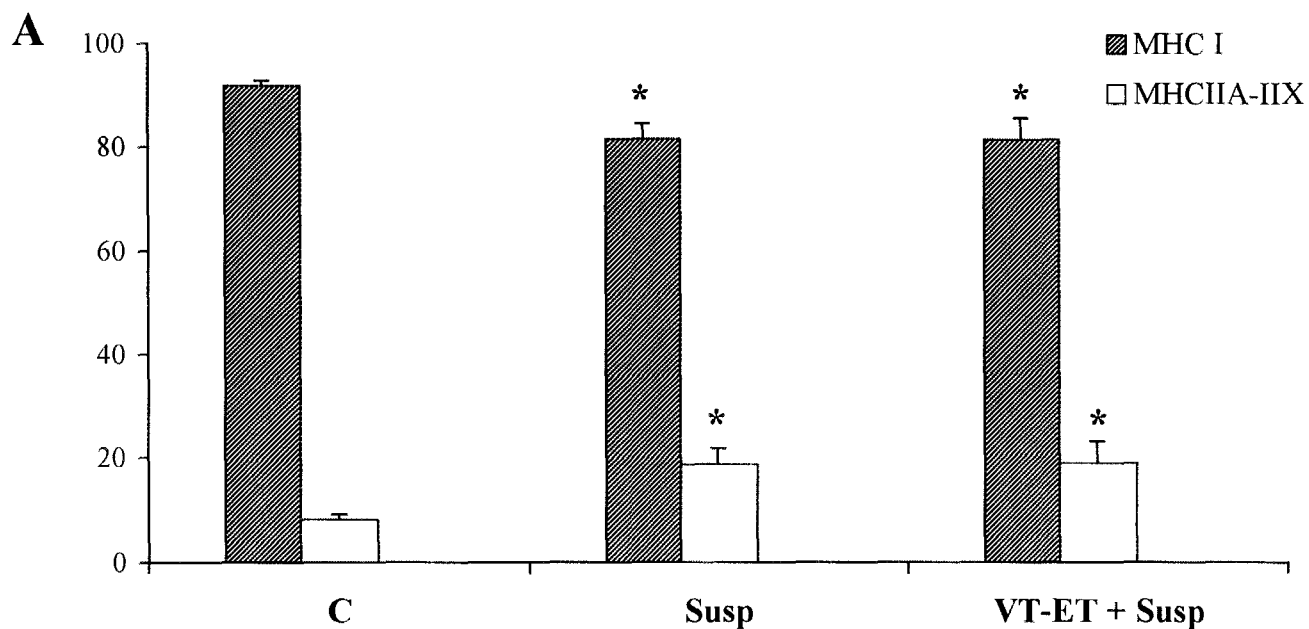
	C (n = 7)	Susp (n = 5)	VT-ET + Susp (n = 7)
% MHC I	91,8 ± 0,9	81,3 ± 3,0*	81,1 ± 4,2*
% MHC IIA-IIX	8,2 ± 0,9	18,7 ± 3,0*	18,9 ± 4,2*

Tableau 18. Pourcentage des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) dans les muscles solei de rats des groupes : contrôle (C), suspendu (Susp) et soumis à des séances de vibrations associées à l'étirement pendant la période de suspension (VT-ET + Susp).

Chaque valeur est exprimée sous la forme d'une moyenne ± ESM.

n indique le nombre de muscles testés.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (VT-ET+ Susp) et le groupe (C.)



B

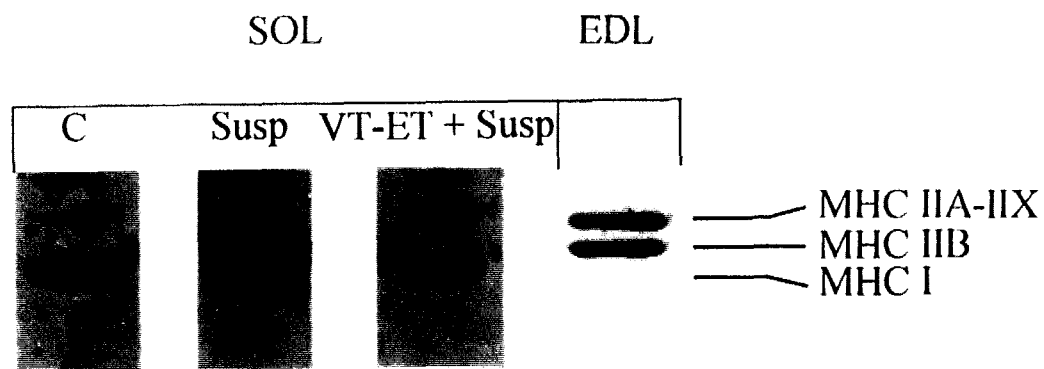


Figure 21. En A, histogrammes de distribution des pourcentages de MHC I et de MHC IIA-IIX dans les muscles solei pour les animaux des groupes (C), (Susp) et (VT-ET + Susp).

En B, électrophorégrammes représentatifs des proportions des isoformes MHC I et MHC IIA-IIX dans le muscle soleus d'animaux appartenant aux trois groupes expérimentaux.

* : indique une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes (Susp) ou (VT-ET + Susp) et le groupe (C).

3. DISCUSSION

Les terminaisons primaires (fibres Ia) des fuseaux neuromusculaires présentent une extrême sensibilité aux vibrations mécaniques de faible amplitude (0,2 à 0,5 mm) lorsqu'elles sont appliquées au niveau du tendon du muscle. Cette sensibilité particulière a été montrée chez le chat (Echlin et Fessard, 1938 ; Bessou et Laporte, 1962 ; Bianconi et Van der Meulen, 1963 ; Brown et coll., 1967 ; Matthews et Stein, 1969 ; Matthews et Watson, 1981) et chez l'homme (Burke et coll., 1976a, b ; Roll et Vedel, 1980, 1982 ; Vedel et Roll, 1983 ; Roll et Gilhodes, 1983). Les autres mécanorécepteurs cutanés, articulaires et tendineux montrent également une relative sensibilité au stimulus vibratoire, mais les effets excitateurs obtenus dépendent à la fois de l'amplitude et de la fréquence de la vibration ainsi que de la propre sensibilité des récepteurs. Ainsi, les récepteurs cutanés superficiels et profonds ne sont activés que par des fréquences excédant 200 Hz (Talbot et coll., 1968). De plus, cet effet excitateur n'est obtenu que si la vibration est strictement localisée dans le champ récepteur de la terminaison sensitive étudiée (Knibstöl, 1975 ; Roll et Vedel, 1982). La sensibilité des récepteurs articulaires aux vibrations mécaniques paraît très faible si l'on se réfère aux données obtenues sur l'animal (Mallar, 1973). Enfin, les récepteurs tendineux de Golgi ne présentent qu'une faible sensibilité aux stimulations vibratoires. Ils ne sont activés que par des vibrations de grande amplitude et leur réponse en fréquence est nettement moins élevée que celle des terminaisons fusoriales (Burke et coll., 1976 a, b).

Chez l'homme, l'application de vibrations tendineuses avec une amplitude et une fréquence vibratoire bien définies, évoque à la fois la perception d'un mouvement et l'activité motrice qui lui est habituellement associée alors même que le membre stimulé est immobilisé (Roll et Gilhodes, 1983). Ainsi, selon ces mêmes auteurs, ce sont principalement les afférences musculaires d'origine fusoriale qui sont responsables d'évocation, après vibrations, de sensations kinesthésiques accompagnées

d'activités motrices. Par ailleurs, les effets moteurs de la vibration tendineuse obtenue chez l'homme consistent en une réponse tonique du muscle vibré et en un relâchement simultané de ses antagonistes. Cette réponse correspond au réflexe vibratoire tonique ou "Tonic Vibration Reflex" (TVR) (Eklund et Hagbarth, 1965 ; Lance et coll., 1973). Elle résulte d'une activation à haute fréquence du circuit myotatique. De plus, il faut souligner que, dans ces conditions, l'adjonction de mouvements passifs extrêmement lents, dans la direction de l'illusion de mouvement, constitue un moyen très efficace pour accroître les effets perceptifs et moteurs des vibrations tendineuses (Roll et coll., 1980 ; Roll et Vedel, 1980 ; Roll, 1981 ; Roll et Gilhodes, 1983). De nombreux auteurs ont utilisé les vibrations tendineuses chez l'homme à des fins diagnostiques et thérapeutiques en neurologie clinique (Hagbarth et Eklund, 1966 ; Lance et coll., 1966 ; Homma et coll., 1967). Elles ont également été utilisées dans le traitement de plusieurs syndromes neuromoteurs, par exemple certaines formes de spasticité (Hagbarth et coll., 1966). L'assistance proprioceptive vibratoire a été également utilisée comme méthode de rééducation motrice afin de restaurer la mobilité articulaire après immobilisation thérapeutique (Neiger et coll., 1983). Cependant à notre connaissance, on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée bibliographique concernant l'étude des propriétés mécaniques du muscle *soleus* après application de vibrations tendineuses. Les données recueillies essentiellement chez l'homme, nous ont permis de mettre en œuvre un protocole expérimental qui associe les vibrations tendineuses et des étirements du muscle *soleus* dans le but d'empêcher ou de réduire l'amyotrophie qui affecte ce muscle en microgravité simulée. Le choix des paramètres du stimulus vibratoire que nous avons appliqué dans notre protocole expérimental chez les animaux du groupe (VT-ET + Susp), correspond aux conditions de stimulation sélectives de terminaisons primaires des fuseaux neuromusculaires du muscle *soleus*.

3.1. Caractéristiques morphologiques

L'effet prophylactique de ce traitement contre l'amyotrophie est confirmé chez les animaux du groupe (VT-ET + Susp) par une augmentation de la masse musculaire, de la surface maximale de section transversale du muscle entier et de la surface moyenne des trois catégories de fibres musculaires par rapport aux animaux suspendus seuls. Cet effet préventif peut être évalué en termes de pourcentage d'atrophie prévenue. En effet, ce pourcentage est de 61 % pour la masse musculaire, celui concernant la surface de section du muscle entier est de 35 % et enfin ceux concernant les surfaces des fibres I, IIA et IIC sont respectivement 25 %, 44 % et 42 %. Ceci peut suggérer que le traitement vibratoire combiné à l'étirement du muscle, a vraisemblablement permis d'empêcher la diminution du contenu protéique classiquement associée à la suspension. L'analyse bibliographique des études visant à expérimenter différents moyens de prévention de l'amyotrophie durant la suspension montre que les séances d'exercice de courte durée et intermittentes étalées dans la journée semblent plus efficaces qu'une seule longue séance d'exercice par jour (Booth et coll., 1992). Pour ces auteurs, l'efficacité du traitement serait due à un maintien du niveau de la synthèse protéique à un niveau proche des valeurs contrôles. A partir de cette hypothèse, il est possible de penser que si la prévention d'atrophie n'est pas complète dans la présente étude, la courte durée d'application des vibrations tendineuses pendant l'étirement musculaire pourrait en être à l'origine. En effet, 96 secondes de "vibrations intermittentes + étirements" réalisées le matin et le soir, pendant les 15 jours de suspension, semblent être des durées d'activité musculaire trop courtes permettant de rétablir une activité quotidienne suffisante pour maintenir la synthèse protéique à son niveau normal.

3.2. Caractéristiques contractiles

L'enregistrement de l'activité EMG pendant les séances de "vibrations + étirement" du muscle *soleus* montre une augmentation de l'activité EMG globale lors du traitement vibratoire. Ceci peut d'une part, illustrer l'activité contractile qui résulte des vibrations tendineuses pendant l'étirement du muscle et, d'autre part attester l'efficacité de la combinaison "vibrations + étirement" pour imposer au muscle *soleus* une certaine activité contractile. L'activité contractile du muscle dépend de l'activité spécifique des unités motrices mais aussi des modalités de leur recrutement en fonction du travail à effectuer (Henneman et coll., 1974). Ainsi, on peut supposer que dans le cadre de nos expériences, la stimulation tendineuse combinée à l'étirement du muscle *soleus* permettrait le recrutement d'un plus grand nombre d'unités motrices et/ou une meilleure synchronisation de l'activation de ces unités pendant le développement de la tension durant cet exercice de type excentrique. Ceci pourrait constituer un argument en faveur du rôle prophylactique du traitement vibratoire contre le développement d'une amyotrophie maximale, même pour des temps de vibrations de courte durée.

Toutefois, il est important de souligner qu'en raison de l'hypodynamie-hypokinésie due à la suspension, le muscle *soleus* développe seulement des contractions de type anisométrique sans charge lors d'activités résiduelles (mouvement d'extension, de flexion ou de grattage) (Musacchia et coll., 1980). En effet, dans le modèle de suspension, le muscle *soleus* perd ses fonctions principales, à savoir le réajustement et le maintien de la posture et son activité pendant la locomotion. Dans les conditions normales, une posture et une locomotion normales impliquent, entre autres, des contractions excentriques (Komi, 1984 ; Morrison, 1970). Ce type de contraction est complètement aboli par l'hypodynamie de suspension. Par définition, une contraction excentrique consiste en un développement de tension avec étirement musculaire actif. De fait, on peut supposer que dans nos conditions nous avons imposé au *soleus* un exercice musculaire qui reproduirait jusqu'à un certain degré un type d'exercice excentrique. Ceci est donc induit par le développement d'une tension dans

le *soleus* par l'intermédiaire de l'activation de la boucle myotatique grâce au stimulus vibratoire simultané à l'étirement du muscle.

Les travaux de Kirby et coll. (1992) sur les effets préventifs de courtes séances d'exercice excentrique réalisés par une combinaison "électrostimulation + étirement passifs" du muscle *soleus* de rats pendant la période de suspension, montrent que ce type d'exercice présente une efficacité certaine et considérable contre le développement de l'amyotrophie de suspension. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par cette équipe. Parallèlement à la prévention de l'amyotrophie, l'application des vibrations tendineuses associées à l'étirement musculaire atténue considérablement les chutes des forces développées par le muscle *soleus* lors de la secousse isométrique maximale et lors du téтанos parfait observées après suspension. Ces résultats montrent une corrélation entre l'évolution des paramètres morphologiques et celle des paramètres de force. En effet, l'augmentation de la tension téтанique est fonction de la quantité et de la qualité des protéines musculaires, notamment de celles des protéines contractiles. Par conséquent, le maintien de la tension téтанique à des valeurs significativement supérieures à celle des muscles suspendus est vraisemblablement couplé à l'augmentation du matériel contractile induite par les stimulations vibratoires dans nos conditions. Ces résultats sont corroborés par l'augmentation du rapport de la tension téтанique maximale à la masse musculaire (P_0 / masse du *soleus*) observée après traitement vibratoire par rapport à la valeur obtenue pour les muscles *solei* suspendus.

A l'inverse, chez les animaux suspendus, les séances de vibrations tendineuses pendant l'étirement musculaire, n'empêchent pas la transformation du muscle *soleus* en un muscle de type plus rapide. En effet, concernant les paramètres des cinétiques de mise sous tension, nos résultats montrent que les valeurs du temps de contraction (TC) et du paramètre (P_{20}/P_0) sont des valeurs situées entre celles des animaux suspendus et celles des animaux contrôles. Toutefois, le temps de demi-relaxation ($T_{1/2}R$) présente une valeur comparable à celle obtenue pour le groupe contrôle.

3.3. Caractéristiques histochimiques et électrophorétiques

Après le traitement par vibrations tendineuses associées à l'étirement, les propriétés histochimiques du muscle *soleus* évoluent de façon parallèle avec les propriétés des cinétiques de la secousse isométrique maximale. Ainsi, la transition de la typologie induite par la suspension persiste puisque le pourcentage des fibres de type I diminue alors que celui des fibres IIA augmente. De plus, le traitement "vibrations tendineuses + étirement" entraîne une augmentation significative du pourcentage des fibres intermédiaires de type (IIC). L'augmentation du contingent des fibres intermédiaires (IIC) pourrait rendre compte de la transition intermédiaire des caractéristiques de cinétique de la secousse. De même, l'analyse des propriétés électrophorétiques des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) révèle, dans ces conditions, une augmentation de l'expression des isoformes MHC IIA-IIX (rapide) associée à une diminution de celle des MHC I (lente) semblable à celle observée après suspension. Cette transition en proportion des myosines (MHC) dans le sens lent vers rapide est parfaitement en accord avec les résultats histochimiques.

L'absence d'effet préventif du traitement vibratoire sur l'accélération de la cinétique de la secousse et les transformations histochimiques induites par la suspension est probablement due d'une part, à la courte durée d'activité quotidienne imposée par les stimulations vibratoires combinées à l'étirement et d'autre part, au fait que le type d'activité contractile apporté par l'exercice excentrique n'est pas représentatif de l'activité normale du muscle *soleus*. Dans notre protocole expérimental, le type d'activité contractile et notamment la durée de l'activité imposée (2 x 96 secondes/24 heures) ne semble pas se substituer à l'activité motoneuronale naturelle du muscle *soleus* et empêcher les modifications de sa typologie.

Le protocole des vibrations tendineuses couplées à l'étirement du muscle *soleus* utilisé dans la présente étude, avait pour principal objectif d'enrayer ou de prévenir l'atrophie du muscle *soleus* en conditions de suspension. La prévention de l'amyotrophie et le maintien des niveaux de force plaident

en faveur de l'efficacité du traitement vibratoire associés à l'étirement musculaire. De nombreux auteurs ont utilisé différents protocoles à but prophylactique pour lutter contre le développement de l'atrophie de suspension. Pour évaluer leur efficacité plusieurs facteurs sont à considérer. Parmi ces facteurs, on peut citer la non-invasivité, les contraintes techniques, l'indice de prévention d'atrophie normalisé par rapport à la durée de l'activité imposée. L'intérêt de notre technique est qu'elle a permis d'obtenir un pourcentage de prévention d'atrophie du même ordre de grandeur que ceux obtenus par différentes études dont nous présentons les résultats dans le tableau 19.

Le protocole des vibrations tendineuses associées à l'étirement simultané du muscle nous a permis de démontrer l'efficacité de la combinaison des stimulations vibratoires des tendons à l'étirement du muscle *soleus* pour prévenir en grande partie les chutes de la masse musculaire et de force induite par l'hypodynamie de suspension. Par ailleurs, nos résultats soulignent l'indépendance des mécanismes régulant les caractéristiques cinétiques du muscle *soleus* (lent → rapide) de ceux impliqués dans l'évolution des caractéristiques de l'atrophie telles que la masse musculaire ou la force.

Traitements	Durée	Prévention de l'atrophie musculaire (%)	Prévention relative en fonction du temps d'activité imposée (% min)	Références
Remise sur pattes	2 h/jour/4 semaines	31	0.258	Thomason et coll., 1987
	4 h/jour/4 semaines	42	0.175	Thomason et coll., 1987
	4 x 10 min/ j /1 sem	0	1.75	Herbert et coll., 1988
	2 h/j / 1 sem	36	0.3	D'Aunno et coll., 1990
	4 x 15 min/ j /1 sem	118	1.97	D'Aunno et coll., 1992
Course sur tapis roulant	20 m/min, 30 ° pente, 1,5 h/j / 4 semaines	40	0.444	Thomason et coll., 1987
	20 m/min., 19° pente, 4 x 10 min/j / 1 semaine	95	2.375	Herbert et coll., 1988
Exercice excentrique	4 x 6 rep/j / 5 j / 10 jours de suspension	80	80	Kirby et coll., 1992
Centrifugation	2 h/j / 1 sem. (1.5 G)	22	0.183	D'Aunno et coll., 1990
	4 x15 min / j / 1 sem	79	1.317	D'Aunno et coll., 1992
Electrostimulation	24 h/j / 10 j de suspension	8	0.006	Leterme et Falempin, 1994
Vibrations et étirements	2 x 96 sc/j/15 jours de suspension	70	1.458	Présente étude

Tableau 19. Différents protocoles de prévention de l'atrophie en situation de suspension.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Lors des vols spatiaux de courte ou de longue durée, la situation de microgravité a pour conséquence le développement d'une amyotrophie progressive des muscles posturaux à fonction antigravitaire. Ce phénomène est lié aux conditions d'hypodynamie-hypokinésie induites par cette situation particulière.

Par utilisation du modèle de rat suspendu, les nombreux travaux réalisés sur le muscle squelettique ont permis de caractériser les modifications structurales et fonctionnelles qui affectent préférentiellement les muscles posturaux et le muscle *soleus* en particulier. Cette capacité d'adaptation du muscle squelettique résulte vraisemblablement d'une intégration d'un ensemble de mécanismes intrinsèques et périphériques agissant sur le tissu musculaire. Pour expliquer les processus adaptatifs du tissu musculaire le rôle de facteurs neurogènes ne peut être écarté vu l'étroite corrélation fonctionnelle entre le muscle et son innervation sensenri-motrice. En effet, il a été observé lors d'épisodes de microgravité réelle (vols paraboliques) et lors de la suspension, des modifications de l'activité EMG du muscle *soleus* traduisant de toute évidence une évolution des modalités de décharge des motoneurones innervant ce muscle. La recherche de l'origine de toutes ces modifications du tissu musculaire constitue l'étape indispensable avant d'élaborer des stratégies de prévention et de compensation de ces altérations fonctionnelles en condition de microgravité réelle. Dans cette optique, nous avons retenu l'hypothèse de l'influence nerveuse dans le développement de l'atrophie du muscle *soleus* et dans les transformations des caractéristiques contractiles et typologiques qui accompagnent cette atrophie en situation de microgravité simulée. Cependant, cette hypothèse soulève le problème de la complexité de la relation nerf-muscle. Pour aborder ce problème, nous avons utilisé deux approches expérimentales. La première fait appel à deux techniques de suppression des messages nerveux pendant la suspension, soit suppression totale par dénervation, soit suppression par le blocage sélectif de l'activité électrique du nerf par l'application locale de tétrodontoxine. L'utilisation de ces deux techniques permet de déterminer l'existence de

relations de cause à effet entre l'activité nerveuse et les modifications du tissu musculaire. La deuxième approche a consisté à utiliser deux autres techniques plus spécifiques, l'une supprime sélectivement toute information sensitive en provenance du muscle *soleus* par la déafférentation, l'autre à l'inverse active sélectivement les afférences musculaires Ia par l'application de vibrations tendineuses. Ces deux dernières techniques permettent de mettre en évidence la part qui revient aux messages afférents dans la plasticité du muscle soleus pendant la suspension. Nous présentons donc une synthèse de nos résultats et les perspectives que l'on peut donner à ce travail.

Effets de la suspension

Nos résultats concernant les effets de la suspension sur le muscle *soleus*, sont en accord avec les résultats "classiques" rapportés dans la littérature, à savoir atrophie du muscle, diminutions des forces développées, accélération des cinétiques de la secousse isométrique maximale, transition de la typologie et modification de l'expression phénotypique des isoformes des chaînes lourdes de myosines.

Effets de la suppression des messages nerveux pendant la période de suspension

Les résultats que nous avons obtenus après l'utilisation des protocoles de dénervation et de perfusion locale et chronique de TTX, nous suggèrent un rôle important joué par l'activité motrice résiduelle du muscle *soleus*, qui persiste en conditions d'hypodynamie-hypokinésie pendant la suspension. En effet, la suppression totale de cette activité par dénervation ou application de TTX lors de la suspension entraîne une atrophie plus importante du muscle. Un rôle éventuel des substances trophiques du nerf peut être également considéré puisque l'absence de cette influence trophique après dénervation, a pour conséquence une importante diminution de la masse musculaire et de la taille des fibres.

Par ailleurs, nos résultats permettent de proposer une relation de cause à effet entre les modifications des cinétiques de mise sous tension, les variations de la typologie du muscle ainsi que l'expression des isoformes des MHC avec les modifications du message nerveux décrites en microgravité simulée puisqu'après dénervation, le muscle *soleus* garde ses caractéristiques normales.

Effets de la suppression spécifique des messages afférents pendant la période de suspension

Dans la situation normale, le muscle *soleus* est connu pour sa fonction posturale antigravitaire. Cette activité posturale est régulée principalement par une activité réflexe faisant intervenir la boucle myotatique. L'un des facteurs pouvant être impliqué dans la diminution de l'activation des motoneurones serait la perte ou la réduction du nombre d'influx afférents provenant des récepteurs fusoriaux pendant la suspension, influx qui activent normalement les motoneurones homonymes par projection monosynaptique.

Les conditions d'hypodynamie-hypokinésie entraînent par définition une réduction de la charge mécanique et une réduction de l'activité motrice des muscles posturaux. Cette situation induit l'involution préférentielle des muscles posturaux à fonction antigravitaire. Dans ces conditions, le muscle *soleus* n'est plus sollicité et se retrouve plus souvent en position raccourcie. On peut suggérer que dans ces conditions les afférences musculaires ne sont plus activées normalement. Suite à ces observations, nous avons cherché dans un premier temps, à déterminer si la suppression des influx afférents en provenance des récepteurs musculaires par déafférentation spécifique modifie les caractéristiques de l'atrophie du muscle *soleus* et les transformations qui lui sont associées en situation de suspension. Les résultats des expériences de déafférentation montrent que les caractéristiques morphologiques ainsi que les diminutions des forces développées par le muscle *soleus* lors de la secousse isométrique maximale et lors du tétanos parfait, sont comparables en suspension seule ou en absence d'activité nerveuse afférente. Ceci suggère une indépendance des

mécanismes impliqués dans l'évolution des caractéristiques de l'atrophie telles que la masse ou la force musculaire et le nombre d'influx afférent provenant des mécanorécepteurs. En revanche, la déafférentation empêche l'accélération des cinétiques de la contraction et entraîne une augmentation du pourcentage des fibres intermédiaires de type IIC en maintenant les proportions en isoforme MHC I et MHC IIA-IIX proches des valeurs contrôles.

L'ensemble de ces données suggère donc que l'activité nerveuse afférente est modifiée par l'hypodynamie-hypokinésie en microgravité simulée puisque la déafférentation n'aggrave pas l'atrophie. On peut penser que le raccourcissement quasi permanent du muscle *soleus* en suspension modifie en conséquence les caractéristiques du message afférent. Cette modification serait à l'origine des changements de l'activité des motoneurones innervant le muscle *soleus*. L'absence totale d'influx afférents sur les motoneurones n'entraîne pas la transformation du muscle *soleus* en un muscle de type plus rapide. On peut en conclure, qu'en situation de microgravité simulée, la transformation muscle lent → muscle plus rapide est bien la conséquence de la modification du "pattern" de décharge des motoneurones résultant de l'altération du message afférent.

Effets de la vibration tendineuse associée à l'étirement pendant la période de suspension

Les expériences de stimulations sélectives des afférences Ia par la vibration tendineuse associée à l'étirement passif du muscle *soleus*, avaient pour objet de vérifier si l'application de ce protocole peut prévenir ou compenser l'atrophie du muscle *soleus* observée après une période de microgravité simulée. Nos résultats montrent que l'utilisation combinée de la technique de vibrations tendineuses avec l'étirement passif du muscle permet de prévenir, en grande partie, l'atrophie de ce muscle. En effet, une prévention de 61 % de la perte de masse et une prévention de 35 % de la diminution de la surface du muscle sont obtenues. De plus, ce protocole nous a permis de maintenir les forces développées pendant la secousse isométrique maximale et pendant le tétanos parfait, à des valeurs

nettement supérieures à celle obtenues après suspension. En revanche, le protocole des vibrations tendineuses associées à l'étirement n'empêche pas complètement la transformation du muscle *soleus* en un muscle de type plus rapide. En effet, le muscle *soleus* présente des caractéristiques contractiles et typologiques intermédiaires entre celles d'un muscle *soleus* normal et celles acquises lors de la suspension.

L'ensemble de ces résultats confirme le rôle prophylactique du protocole expérimental de vibrations tendineuses couplées à l'étirement sur le développement de l'atrophie musculaire. Par ailleurs, nous pensons que la récupération partielle des paramètres morphologiques, des paramètres de forces ainsi que la compensation incomplète de la transition typologique sont vraisemblablement dues à deux facteurs liés directement au protocole expérimental. Le premier facteur peut être lié au type d'activité contractile que nous avons imposé lors de ces expériences. En effet, nous avons choisi un type d'activité musculaire comparable à celle obtenue lors d'exercices excentriques. Or ce type d'exercice n'est pas l'activité principale du muscle *soleus* normal puisque ce muscle est plus souvent activé en conditions isométriques. Le deuxième facteur peut être en relation avec la faible durée d'activité imposée par jour et cette durée semble insuffisante pour compenser totalement l'atrophie. Quoi qu'il en soit, l'application de vibrations tendineuses pendant des étirements musculaires peut constituer une technique adéquate pour enrayer le développement de l'atrophie musculaire due aux effets de la microgravité. Une des perspectives de ce travail serait donc d'améliorer les paramètres d'application des vibrations à savoir, fréquence et durée quotidienne de ce traitement. Une fois son efficacité démontrée sur l'animal suspendu, cette technique pourrait être appliquée à l'homme au cours d'un séjour dans l'espace. Son application non traumatisante et non invasive permettrait vraisemblablement de compenser efficacement l'atrophie des muscles affectés par les conditions de microgravité.

Nos résultats obtenus après déafférentation sélective ou après activation spécifique des afférences Ia nous permettent de suggérer que le message nerveux sensitif d'origine fusoriale est modifié en situation de microgravité. Cette modification peut avoir, par voie de conséquence, une action directe sur le niveau d'excitation des corps cellulaires des motoneurones spinaux. L'étude des modifications de l'excitabilité de ces motoneurones serait donc également une perspective intéressante à ce présent travail et pourrait par exemple faciliter l'interprétation des perturbations motrices pendant la locomotion que l'on observe sur l'animal, après une période de microgravité simulée (Canu et Falempin, 1996). Il existe certainement, dans ces conditions, une adaptation de l'activité nerveuse médullaire et même une réorganisation du contrôle moteur supra-spinal en réponse aux conditions particulières de la microgravité. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée neurophysiologique expérimentale très précise sur la possibilité d'adaptation des commandes nerveuses spinales et supra-spinales en situation de microgravité. Un large champ d'investigation est donc ouvert pour des études permettant de montrer qu'il existe des modifications de l'excitabilité des motoneurones médullaires responsables de l'activation des muscles extenseurs et également de montrer l'existence possible d'une plasticité corticale lorsque le corps humain ne subit plus les effets de l'attraction terrestre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABOUDRAR S., DESPLANCHES D., GRABER-VON BERGEN F., FAVIER R., OKYAYUZ-BAKLOUTI L. & HOPPELER H. (1992)
Effects of torbafylline on muscle atrophy : prevention and recovery.
Can. J. Physiol. Pharmacol., **70**, 814-820.
- ADAL M.N. & BARKER D. (1965)
Intramuscular branching of fusimotor fibres.
J. Physiol., **177**, 288-299.
- AL-AMOOD W.S. & LEWIS D.M. (1987)
The role of frequency in the effects of long-term intermittent stimulation on denervated slow-twitch muscle in the rat.
J. Physiol., **392**, 377-395.
- ALFORD E.K., ROY R.R., HODGSON J.A. & EDGERTON V.R. (1987)
Electromyography of rat soleus, medial gastrocnemius and tibialis anterior during hindlimb suspension.
Exp. Neurol., **96**, 635-649.
- ANDERSEN P. & HENRIKSSON J. (1977)
Training induced changes in the subgroups of human type II skeletal muscle fibres.
Acta Physiol. Scand., **99**, 123-125.
- ANSVED T. & LARSSON L. (1990)
Effects of denervation on enzyme-histochemical and morphometrical properties of the rat soleus muscle in relation to age.
Acta Physiol. Scand., **139**, 297-304.
- ASMUSSEN G., MIERSH H. & SOUKUP T. (1989)
The influence of suspension hypokinesia on contractile properties of slow and fast twitch muscles of young growing and adult rats.
Biomed. Biochim. Acta, **48**, S426-S431.
- BACOU F. & VIGNERON P. (1988)
Propriétés des fibres musculaires squelettiques. 1. Influence de l'innervation motrice.
Reprod. Nutr. Dévelop., **28**, 1387-1456.
- BAGUST J. (1979)
The effects of tenotomy upon the contraction characteristics of motor units in rabbit soleus muscle.
J. Physiol., **290**, 1-10.

- BALDWIN K.M., ROY R.R., SACKS R.D., BLANCO C. & EDGERTON V.R. (1984)
Relative independence of metabolic enzymes and neuromuscular activity.
J. Appl. Physiol., **56**, 1602-1607.
- BANKS R.W., BARKER D. & STACEY M.J. (1982)
Form and distribution of sensory terminals in cat hindlimb muscle spindles.
Phil. Trans. R. Soc. Lond. **B299**, 329-364.
- BARKER D. (1948)
The innervation of the muscle spindle.
Quat. J. Microscop. Sci., **89**, 143-186.
- BARKER D. (1962)
The structure and distribution of muscle receptors.
In D. Barker (ed.). *Symposium on muscle receptors*, pp 227-240, Hong Kong : Hong- Kong University Press.
- BARKER D. (1974)
The morphology of muscle receptors.
In C.C. Hunt (ed.), *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. III/2, *Muscles Receptors*, pp 1-190, Berlin : Springer.
- BARKER D., BANKS R.W., HARKER D.W., MILBURN A. & STACEY M.J. (1976)
Studies of the histochemistry, ultrastructure, motor innervation and regeneration of Mammalian intrafusal muscle fibres.
Prog. In Brain Res., **44**, 67-87.
- BARKER D., EMONET-DENAND F., LAPORTE Y. & PETIT J. (1977)
Types of intra- and extrafusal muscle fibre innervated by dynamic skeleto-fusimotor axons in cat peroneus brevis and tenuissimus muscles, as determined by the glycogen-depletion method.
J. Physiol., **266**, 713-726.
- BERG H.E., DUDLEY G.A., HÄGGMARK T., OHLSEN H. & TESCH P.A. (1991)
Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans.
J. Appl. Physiol., **70**, 1882-1885.
- BESSOU P., EMONET-DENAND F. & LAPORTE Y. (1963)
Relation entre la vitesse de conduction des fibres nerveuses motrices et le temps de contraction de leurs unités motrices.
C.R. Acad. Sci., **256**, 5625-5627.
- BESSOU P., EMONET-DENAND F. & LAPORTE Y. (1965)
Motor fibres innervating extrafusal and intrafusal muscle fibres in the cat.
J. Physiol., **180**, 649-672.

- BESSOU P. & LAPORTE Y. (1962)
Responses from primary and secondary endings of the same neuromuscular spindle of the tenuissimus muscle of the cat.
In : Barker, D. (Ed.), Symposium on muscle receptors, Hong-Kong, Hong-Kong University Press, 105-119.
- BESSOU P., LAPORTE Y. & PAGES B. (1966)
Similitude des effets (statiques et dynamiques) exercés par des fibres fusimotrices uniques sur les terminaisons primaires de plusieurs fuseaux chez le Chat.
J. Physiol. (Paris), **58**, 31-39.
- BESSOU P. & PAGES B. (1975)
Cinematographic analysis of contractile events produced in intrafusal muscle fibres by stimulation of static and dynamic fusimotor axons.
J. Physiol. Lond., **252**, 397-427.
- BETZ W.J., CALDWELL J.H. & RIBCHESTER R.R., (1980)
The effects of partial denervation at birth on the development of muscle fibres and motor units in rat lumbrical muscle.
J. Physiol., **303**, 265-279.
- BIANCONI R. & VAN DER MEULEN J.P. (1963)
The response to vibration of the end organs of mammalian muscle spindles.
J. Neurophysiol., **26**, 177-190.
- BLEWETT C. & ELDER G.C.B. (1993)
Quantitative EMG analysis in soleus and plantaris during hindlimb suspension and recovery.
J. Appl. Physiol., **74**, 2057-2066.
- BLOOM J.W., BUTLER J., BRIERLEY J. & COSMOS E. (1985)
Direct electrical stimulation promotes growth and enhances survival of aneurogenic muscles of the chick embryo.
J. Neurosci., **5**, 414-420.
- BOOTH F.W. & KELSO J.R. (1973)
Production of rat muscle atrophy by cast fixating.
J. Appl. Physiol., **34** : 404-406.
- BOOTH F.W., LINDERMAN J.K. & KIRBY C.R. (1992)
Molecular mechanisms of muscle disuse atrophy (and strategies of prevention).
In Sato Y., Poortmans J., Hashimots I., Oshida Y. (Eds). Integration of medical and sports Sciences. Med. Sport Sci. Basel, Karger, **37**, 142-149.
- BOOTH W. & SEIDER M.J. (1979)
Early change in skeletal muscle protein synthesis after limb immobilization of rats.
J. Appl. Physiol., **47**, 974-977.

- BOTTINELLI R., SCHIAFFINO S. & REGGIANI C. (1991)
Force-velocity relations and myosin heavy chain isoform compositions of skinned fibres from rat skeletal muscle.
J. Physiol. Lond., **437**, 655-672.
- BOYD I.A. (1960)
The structure and innervation of the nuclear bag muscle fibre system and the nuclear chain muscle fibre system in Mammalian muscle spindles.
Phil. Trans. R. Soc. Lond., **B270**, 81-136.
- BRAY J.J., HUBBARD J.I. & MILLS R.G. (1979)
The trophic influence of terodotoxin-inactive nerves on normal and reinnervated rat skeletal muscle.
J. Physiol. Lond., **297**, 479-491.
- BRIDGMAN C.F. (1970)
Comparisons in structure of tendon organs in the Rat, Cat and Man.
J. Comp. Neurol., **1**, 369-372.
- BROOKE M.H. & KAISER K.K. (1970)
Muscle fiber types : how many and what kind.
Arch. Neurol., **23**, 369-379.
- BROWN A.G. & FYFFE R.E.W. (1979)
The morphology of group Ib afferent fibre collaterals in the spinal cord of the cat.
J. Physiol., **296**, 215-228.
- BROWN M.C. & BUTLER R.G. (1973)
Studies on the site of termination of static and dynamic fusimotor fibres within muscles spindles of the tenuissimus muscle of the cat.
J. Physiol. Lond., **233**, 553-573.
- BROWN M.C., ENGBERG I. & MATTHEWS P.B.C. (1967)
The relative sensitivity to vibration of muscle receptors of the cat.
J. Physiol., **192**, 773-800.
- BROWN M.C., GOODWIN G.M. & MATTHEW P.B.C. (1967)
The relative sensitivity to vibration of muscle receptors of the cat.
J. Physiol. Lond., **192**, 773-800.
- BUCHTAL F. & SCHMALBRUCH H. (1980)
Motor unit of mammalian muscle.
Physiol. Rev., **60**, 90-142.

- BULLER A.J., ECCLES J.C. & ECCLES R.M. (1960a)
Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind-limb.
J. Physiol. Lond., **150**, 399-416.
- BULLER A.J., ECCLES J.C. & ECCLES R.M. (1960b)
Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses.
J. Physiol. Lond., **150**, 417-439.
- BURKE R.E., LEVINE D.N., TSAIRIS P. & ZAJAC F.E. (1973)
Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius.
J. Physiol. Lond., **234**, 723-748.
- BURKE D., HAGBARTH K.E., LOFSTEDT L. & WALLIN G. (1976a)
The response of human muscle spindle endings to vibration of non contracting muscles.
J. Physiol. Lond., **261**, 673-693.
- BURKE D., HAGBARTH K.E., LOFSTEDT L. & WALLIN G. (1976b)
The responses of human muscle spindle endings to vibration during isometric contraction.
J. Physiol. Lond., **261**, 695-711.
- BURKE E., LEVINE D.N., TSAIRIS P. & ZALAC F.E. (1973)
Physiological types and histochemical profiles in motor units of cat gastrocnemius.
J. Physiol. Lond., **234**, 723-748.
- BURKE R.E. & TSAIRIS P. (1977)
Histochemical and physiological profile of a skeletofusimotor (β) unit in cat soleus muscle.
Brain Res., **129**, 341-345.
- CAIOZZO V., BAKER M.J., HERRICK R.E., TAO M. & BALDWIN K.M. (1994)
Effect of spaceflight on skeletal muscle : mechanical properties and myosin isoform content of slow muscle.
J. Appl. Physiol., **76**, 1764-1773.
- CAMPIONE M., AUSONI S., GUEZENNEC C.Y. & SCHIAFFINO S. (1993)
Myosin and troponin changes in rat soleus muscle after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **74**, 1156-1160.
- CANON F. & GOUBEL F. (1995)
Changes in stiffness induced by hindlimb suspension in rat soleus muscle.
Pflügers Arch., **429**, 332-337.
- CANU M.H. & FALEMPIN M. (1996)
Effect of hindlimb unloading on locomotor strategy during treadmill locomotion in the rat.
Eur. J. Appl. Physiol., **74**, 293-304.

- CARRARO U. & CATANI C. (1983)
A sensitive SDS-PAGE method separating myosin heavy chain isoforms of rat skeletal muscles reveals the heterogeneous nature of the embryonic myosin.
Biochem. Biophys. Res. Commun., **116**, 793-802.
- CARRARO U., MORALE D., MUSSINI I., LUCKE S., CANTINI M., BETTO R., CATANI C., DALLA LIBERA L., DANIELI BETTO D. & NOVENTA D. (1985)
Chronic denervation of rat hemidiaphragm : maintenance of fiber heterogeneity with associated increasing uniformity of myosin isoform.
J. Cell. Biol., **100**, 161-174.
- CAVAGNA G.A. (1977)
Storage and utilization of elastic energy in skeletal muscle.
In : Hutton R. (Ed.). *Exercise and sports science reviews*. Santa Barbara : Journal Publication, **5**, 89-129.
- CHAN A.K., EDGERTON V.R., GOSLOW G.E. JR., KURATA H., RASMISSEN S.A. & SPECTOR S.A. (1982)
Histochemical and physiological properties of cat motor units after self and cross-reinnervation.
J. Physiol., **332**, 343-361.
- CHUI L.A. & CASTLEMAN K.R. (1980)
Morphometric analysis of rat muscle fibers following space flight an hypogravity.
Physiologist, **23**, S576-S578.
- CLOSE R. (1972)
Dynamic properties of mammalian skeletal muscles.
Physiol. Rev., **52**, 129-197.
- COOPER S. & ECCLES J.C. (1930)
The isometric responses of mammalian muscles.
J. Physiol., **69**, 377-385.
- CORDO P., GURFINKEL V.S., BEVAN L. & KERR G.K. (1995)
Proprioceptive consequences of tendon vibration during movement.
J. Neurophysiol., **74** (4) : 1675-1688.
- CORDONNIER C. (1994)
Relation structure-fonction de fibres isolées de muscles squelettiques.
Thèse de Doctorat d'Université, Lille, 156 p.
- COTTER M., BARRY J. & CAMERON N. (1988)
Recovery from immobilization-induced atrophy of rabbit soleus muscles can be accelerated by chronic low-frequency stimulation.
Q. J. Exp. Physiol., **73**, 797-800.

- D'AUNNO D.S., ROBINSON R.R., SMITH G.S., THOMASON D.B. & BOOTH F.W. (1992)
Intermittent acceleration as a countermeasure to soleus muscle atrophy.
J. Appl. Physiol., **72**, 428-433.
- D'AUNNO D.S., THOMASON D.B. & BOOTH F.W. (1990)
Centrifugal intensity and duration as countermeasures to soleus muscle atrophy.
J. Appl. Physiol., **69**, 1387-1398.
- DANIELI-BETTO D., ZERBATO E. & BETTO R. (1986)
Type 1, 2A and 2B myosin heavy chain electrophoretic analysis of rat muscle fibers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **138**, 981-987.
- DAVIS H.L. & HEINICKE E.A. (1984)
Prevention of denervation atrophy in muscle : mammalian neurotrophic factor is not transferrin.
Brain Res., **309**, 293-298.
- DESPLANCHES D., MAYET M.H., ILYINA-KAKUEVA I., FRUTOSO J. & FLANDROIS R. (1991)
Structural and metabolic properties of rat muscle exposed to weightlessness aboard Cosmos 1887.
Eur. J. Appl. Physiol., **63**, 288-292.
- DESPLANCHES D., MAYET M.H., ILYINA-KAKUEVA I., SEMPORE B. & FLANDROIS R. (1990)
Skeletal muscle adaptation in rats flown on Cosmos 1667.
J. Appl. Physiol., **68**, 48-52.
- DESPLANCHES D., MAYET M.H., SEMPORE B. & FLANDROIS R. (1987)
Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle.
J. Appl. Physiol., **63**, 558-563.
- DIETZ V. (1994)
Neuronal basis of stance regulation. Interlimb coordination and antigravity receptor function.
In : S.P. Swinnen, H. Heuer, J. Massion et P. Casaer (eds). *Interlimb coordination : neural dynamical and cognitive constraints*. Academic Press, New-York, 167-178.
- DIFFEE M.G., CAIOZZO V.J., HERRICK R.E. & BALBWIN K.M. (1991)
Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after hindlimb suspension.
Am. J. Physiol., **260**, C528-C534.
- DRACHMAN D.B. & JOHNSTON D.M. (1975)
Neurotrophic regulation of dynamic properties of skeletal muscle : effects of botulinum toxin and denervation.
J. Physiol. Lond., **252**, 657-667.

- DUM R.P., O'DONOVAN M.J., TOOP J. & BURKE R.E. (1985a)
 Cross-reinnervated motor units in cat muscle. I. Flexor digitorum longus muscle units reinnervated by soleus motoneurons.
J. Neurophysiol., **54**, 818-836.
- DUM R.P., O'DONOVAN M.J., TOOP J., TSAIRIS P., PINTER M.J. & BURKE R.E. (1985b)
 Cross-reinnervated motor units in cat muscle. II. Soleus muscle reinnervated by Flexor digitorum longus motoneurons.
J. Neurophysiol., **54**, 837-851.
- ECCLES J.C. & SHERRINGTON C.S. (1930)
 Numbers and contraction values of individual motor units examined in some muscles of the limb.
Proc. R. Soc. Lond. B., **106**, 326-357.
- ECHLIN F. & FESSARD A. (1938)
 Synchronized impulse discharges from receptors in the deep tissues in response to a vibrating stimulus.
J. Physiol. Lond., **93**, 321-334.
- EDGERTON V.R., ROY R.R., ELDRIDGE L. & LIEBHOLD M. (1981)
 Maintenance of differences in fatigability of slow and fast muscle with prolonged inactivity.
Med. Sci. Sports Exerc., **13**, 87.
- EDGERTON V.R., ZHOU M.Y., OHIRA Y., KLITGAARD H., JIANG B., BELL G., HARRIS B., SALTIN B., GOLLNICK P.D., ROY R.R., DAY M.K. & GREENISEN M. (1995)
 Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight.
J. Appl. Physiol., **78** (5), 1740-1744.
- EDSTROM L. & GRIMBY L. (1986)
 Effect of exercise on the motor unit.
Muscle & Nerve, **9**, 104-126.
- EISEN A., CARPENTER J., KARPATI G. & BELLAVANCE A. (1973)
 The effect of muscle hyper and hypoactivity upon fibre diameter of intact and regenerative nerve.
J. Neurol. Sci., **20**, 457-469.
- EKLUND G., HAGBARTH K.E. (1965)
 Motor effects of vibratory muscle stimuli in man.
Electroencephal. Clin. Neurophysiol., **19**, 619.
- ELDER G.C.B. & MC COMAS A.J. (1987)
 Development of rat muscle during short and long term hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **62**, 1917-1923.

- ELLAWAY P.H., EMONET-DENAND F. & JOFFROY M. (1971)
 Mise en évidence d'axones squelettofusimoteurs (axones beta) dans le muscle lombrical superficiel du Chat.
J. Physiol. (Paris), **63**, 617-623.
- EMONET-DENAND F., HUNT C.C., PETIT J. & POLLIN B. (1988)
 Proportion of fatigue-resistant motor units in hindlimb muscles of cat and their relation to axonal conduction velocity.
J. Physiol. Lond., **400**, 135-158.
- EMONET-DENAND F., JAMI L. & LAPORTE Y. (1975)
 Skelettofusimotor axons in hindlimb muscles of the cat.
J. Physiol. Lond., **249**, 153-166.
- EMONET-DENAND, F., JANKOWZKA E. & LAPORTE Y. (1970)
 Skelettofusimotor fibres in the rabbit.
J. Physiol. Lond., **210**, 669-680.
- EMONET-DENAND F., PETIT J. & LAPORTE Y. (1992)
 Comparison of skelettofusimotor innervation in cat peroneus brevis and peroneus tertius muscles.
J. Physiol. Lond., **458**, 519-525.
- FALEMPIN M., GOUBEL F. & MOUNIER Y. (1991)
 L'atrophie musculaire en situation de microgravité réelle ou simulée : analyse des propriétés contractiles et élastiques du complexe muscle-tendon.
Science et Motricité, **14**, 34-45.
- FALEMPIN M., LECLERCQ T., LETERME D. & MOUNIER Y. (1989)
 Time-course of soleus muscle-change in and recovery from disuse atrophy.
The Physiologist, **33**, S88-S89.
- FALEMPIN M. & MOUNIER Y. (1989)
 Soleus neuromuscular junction in hypokinesia/hypodynamia conditions.
 In Eds L.C. Sellin, R. Libelius, S.L. Thesleff. *Neuromuscular junction. Fernström foundation series*. Elsevier p. 592.
- FELL R.D., GLADDEN L.B., STEFFEN J.M. & MUSSACHIA X.J. (1985)
 Fatigue and contraction of slow and fast muscles in hypokinetic/hypodynamics rats.
J. Appl. Physiol., **58**, 65-69.
- FITTS R.H., BRIMMER C.J., HEYWOOD- COOKSEY A., TIMMERMAN R.J. (1989)
 Single muscle fiber enzyme shifts with hindlimb suspension and immobilization.
Am. J. Physiol., **256**, C1082-C1091.

- FITTS R.H., METZGER J.M., RILEY D.A. & UNSWORTH B.R. (1986)
Models of disuse : a comparison of hindlimb suspension and immobilization.
J. Appl. Physiol., **60**, 1946-1953.
- FRANZINI-ARMSTRONG C. & JORGENSEN A.O. (1994)
Structure and development of e-c coupling units in skeletal muscle.
Annu. Rev. Physiol., **56**, 509-534.
- FUKAMI Y. & WILKINSON R.S. (1977)
Responses of isolated Golgi tendon organs of the Cat.
J. Physiol. Lond., **265**, 673-689.
- FURBY A., MOUNIER Y., STEVENS L., LETERME D. & FALEMPIN M. (1993)
Electrostimulation on rat muscle soleus skinned fibers during hindlimb suspension.
Muscle & Nerve, **16**, 720-726.
- GARCIA-BUNUEL L. & GARCIA-BUNUEL V.M. (1980)
Connective tissue metabolism in normal and atrophic skeletal muscle.
J. Neurol. Sci., **47**, 69-77
- GARDETTO P.R., SCHLUTER J.M., FITTS R.H. (1989)
Contractile function on single muscle fibers after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **66**, 2739-2749.
- GARTH A.N., HAWKINS S. & MC LEODY J.G. (1990)
Effect of neural activity on skeletal muscle phosphoproteins.
Muscle & Nerve, **13**, 675-680.
- GAUTHIER G.F. & HOBBS A.W. (1982)
Effects of denervation on the distribution of myosin isoenzymes in skeletal muscle fibers.
Exp. Neurol., **76**, 331-346.
- GILLIES J.D., BURKE D.J. & LANCE J.W. (1971)
Supraspinal control of tonic vibration reflex.
J. Neurophysiol., **34**, 302-308.
- GOLLNICK P.D., TIMSON B.F., MOORE R.L. & RIEDY M. (1981)
Muscular enlargement and number of fibers in skeletal muscle of rats.
J. Appl. Physiol., **48**, 421-426.
- GOUBEL F. & LENSEL-CORBEIL G. (1992)
Storage of potential energy during stretch in stimulated frog sartorius muscle.
Eur. J. Exp. Musculoskel. Res., **1**, 113-119.

- GOUBEL F. (1987)
Muscle mechanics : fundamental concepts in stretch-shortening cycle.
Med. Sport. Sci., 24-35.
- GRAHAM S.C., ROY R.R., WEST S.P., THOMASON D. & BALDWIN K.M. (1989)
Exercise effect on the size and metabolic properties of soleus fibers in hindlimb-suspended rats.
Aviat. Space Environ. Med., 60, 226-234.
- GREEN H.J., DUSTERHOFT S., DUX L. & PETTE D. (1992)
Metabolite patterns related to exhaustion, recovery and transformation of chronically stimulated rabbit fast-twitch muscle.
Pflügers Arch, 420, 359-366.
- GREENLEAF J.E., BULBULIAN R., BERNAUER E.M., HASKELL W.L. & MOORE T. (1989)
Exercise-training protocols for astronauts in microgravity.
J. Appl. Physiol., 67, 2191-2204.
- GREGORY J.E. (1990)
Relations between identified tendon organs and motor units in the medial gastrocnemius muscle of the cat.
Exp. Brain Res., 81, 222-226.
- GUEZENNEC C.Y., GILSON E. & SERRURIER B. (1990)
Comparative effects of hindlimb suspension and exercise on skeletal muscle myosin isozymes in rats.
Eur. J. Appl. Physiol., 60, 430-435.
- GUNDERSEN K. & EKEN T. (1992)
The importance of frequency and amount of electrical stimulation for contractile properties of denervated rat muscles.
Acta Physiol. Scand., 145, 49-57.
- GUTH L. & SAMAHA F.J. (1969)
Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle.
Exp. Neurol., 25, 138-152.
- GUTMANN E. (1962)
The denervated muscle.
Publ. House Czechosl. Acad. Sci., Prague, 332-333.
- GUTMANN E. (1976)
Neurotrophic relations.
Ann. Rev. Physiol., 38, 177-216.

- HAGBARTH K.E. & EKLUND G. (1966)
Motor effects of vibratory stimuli in man.
In : Granit, R. (Ed.), Muscular afferents and motor control. Nobel symposium I., Almqvist and Wiskell, Stockholm, 177-186.
- HARKER D.W., JAMI L., LAPORTE Y. & PETIT J. (1977)
Fast-conducting skeleto-fusimotor axons supplying intrafusal chain fibres in the cat peroneus tertius muscle.
J. Neurophysiol., **40**, 791-799.
- HARRISON P.J., JAMI L. & JANKOWSKA E. (1988)
Further evidence for synaptic actions on muscle spindle secondaries in the middle lumbar segments on the cat spinal cord.
J. Physiol. Lond., **402**, 671-686.
- HARVEY R.J. & MATTHEWS, P.B.C. (1961)
The response of de-efferented muscle spindle endings in the cat's soleus to slow extension of the muscle.
J. Physiol. Lond., **157**, 370-392.
- HAUSCHKA E.O., ROY R.R. & EDGERTON V.R. (1987)
Size and metabolic properties of single muscle fibers in rat soleus after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **62**, 2338-2347.
- HENNEMAN, E., CLAMMAN, H.P., GILLIES J.D. & SKINNER R.D. (1974)
Ranck-order of motoneurons within a pool : law of combination.
J. Neurophysiol., **37**, 1338-1349.
- HENNIG R. & LØMO (1987)
Effects of chronic stimulation on the size and speed of long term denervated and innervated rat fast and slow skeletal muscles.
Acta. Physiol. Scand., **130**, 115-131.
- HERBERT M.E., ROY R.R. & EDGERTON V.R. (1988)
Influence of one-week hindlimb suspension and intermittent high load exercise on rat muscles.
Exp. Neurol., **102**, 190-198.
- HILL A.V. (1949)
The trophic transition from rest to activity in muscle.
Proc. Roy. Soc., **B136**, 339-420.
- HILL A.V. (1950a)
The heat of shortening and the dynamic constant of muscle.
Proc. Roy. Soc. B., **126**, 136-195.

- HILL A.V. (1950b)
The series elastic component of muscle.
Proc. Roy. So. B., **137**, 273-280.
- HNIK P., VAJSADA R. & KASICKS S. (1980)
Reflex and locomotor changes following unilateral deafferentation of rat hindlimb assessed by chronic electromyography.
Neuroscience, **6**, 195-203.
- HNIK P., VEJSADA R. & KASICKI S. (1982)
EMG changes in rat hindlimb muscles following bilateral deafferentation.
Pflügers Arch., **395**, 182-185.
- HNIK P., VEJSADA R. & KASICKI S. & FETL Z. (1984)
Strech-induced inhibition of spontaneous EMG activity in extensor muscles of the rat caused by chronic deafferentation.
Physiologia Bohemoslovica, **33**, 139-145.
- HNIK P., VEJSADA R. & PAYNER R. (1994)
Early and late effects of deafferentation upon spinal cord functions in the rat. An electromyographic study.
In : Taylor A., Gladen M.H., Durbaba R. (Eds) Alpha & Gamma motor systems. Plenum Press New york, pp 124-125.
- HOLY X. & MOUNIER Y. (1991)
Effects of short spaceflights on mechanical characteristics of rat muscles.
Muscle & Nerve, **14**, 70-78.
- HOMMA S., ISHIKAWA K. & WATANABE S. (1967)
Optimal frequency of muscle vibratioin for motoneuron firing.
J. Chiba Med. Soc., **43**, 190-196.
- HOMMA S., NAKAJIMA Y., HAYASHI, K., SHITO K. & SATO K. (1981)
Area display of H, M and T waves.
In Muscle receptors and movement, Eds A. Taylor and A. Prochazka. Mac Millan Publishers London, 1 vol. pp. 381-387.
- HORCHOLLE-BOSSAVIT G., JAMI L., PETIT J., VEJSADA R. & ZYTNICKI D. (1990)
Ensemble discharge from Golgi tendon organs of cat Peroneus tertius muscle.
J. Neurophysiol., **64**, 813-821.
- HOUK J.C., HARRIS D.A. & HASAN Z. (1973)
Non-linear behaviour of spindle receptors.
In : Controle of posture and locomotion. Stein R.B., Pearson K.G. (Eds) Plenum Press, 147-165.

- HOUK J.C. & HENNEMAN E. (1967)
Responses of Golgi tendon organs to active contraction of the soleus muscle of the cat.
J. Neurophysiol., **30**, 466-481.
- HOUK J.C., SINGER J.J. & HENNEMAN E. (1971)
Adequate stimulus for tendon organs with observations on mechanics of ankle joint.
J. Neurophysiol., **34**, 1051-1065.
- HULLIGER M. (1984)
The mammalian muscle spindle and its central control.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmac., **101**, 1-110.
- HUNT C.C. (1954)
Relation of function to diameter in afferent fibres of muscle nerves.
J. Gen. Physiol., **38**, 117-131.
- HUNT C.C. (1990)
Mammalian muscle spindle: Peripheral mechanisms.
Physiological Reviews. **70**, 643-663.
- HUNT C.C. & KUFFLER S.W. (1951)
Stretch receptor discharges during muscle contraction.
J. Physiol. Lond., **113**, 298-315.
- HUXLEY A.F. (1957)
Muscle structure and theories of contraction.
Prof. Biophys., **7**, 255-318.
- JAMI L. (1988)
Propriétés fonctionnelles des organes tendineux de Golgi.
Association des Physiologistes, Grenoble, 363-378.
- JAMI L. (1992)
Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle : functional properties and central actions.
Physiol. Rev., **72**, 623-666.
- JAMI L., LAN-COUTON D., MALMGREN K. & PETIT J. (1979)
Histophysiological observations on fast skeleto-fusimotor axons.
Brain Res., **164**, 53-59.
- JAMI L., MURTHY K.S.K. & PETIT J. (1982)
A quantitative study of skeletofusimotor innervation in the cat peroneus tertius muscle.
J. Physiol. Lond., **325**, 125-144.

- JAMI L. & PETIT J. (1975)
Correlation between axonal conduction velocity and tetanic tension of motor units in four muscles of the cat hindlimb.
Brain Res., **96**, 114-118.
- JAMI L. & PETIT J. (1976)
Heterogeneity of motor units activating single Golgi tendon organs in cat leg muscles.
Exp. Brain Res., **24**, 485-493.
- JANSEN J.K.S. & RUDJORD T. (1965)
Dorsal spinocerebellar tract : response pattern of nerve fibers to muscle stretch.
Science, N.Y., **149**, 1109-1111.
- JEWELL B.R. & WILKIE D.R. (1958)
An analysis of the mechanical components in frog's striated muscle.
J. Physiol. Lond., **143**, 515-540.
- JOZSA L., KANNUS P., THORING J., REFFY A., JARVINEN M. & KVIST M. (1990)
The effect of tenotomy and immobilisation on intramuscular connective tissue.
J. Bone Joint Surg., **72 B**, 293-297.
- KELLY A.M., RUBINSTEIN N.A. (1986)
Muscle histogenesis and muscle diversity.
In C. Emerson, D. Fischman, B. Nadal-Ginard, M.A.Q. Siddiqui, *Molecular biology of muscle development*. Alan R. Liss, New York. 77-84.
- KERNELL D., EERBEEK O. & VERHEY B.A. (1983)
Motor unit categorization on basis of contractile properties : an experimental analysis of the composition of the cat's m. peroneus longus.
Exp. Brain Res., **50**, 211-219.
- KIRBY C.R., MIRELLE J.R. & BOOTH F.W. (1992)
Eccentric exercise training as a countermeasure to non-weight-bearing soleus muscle atrophy.
J. Appl. Physiol., **73**, 1894-1899.
- KNIBESTÖL M. (1975)
Stimulus response functions of slowly adapting mechanoreceptors in the human glabrous skin area.
J. Physiol. Lond., **245**, 63-80.
- KOELLE G.B. & FRIEDENWALD J.S. (1949)
A histological method for localizing cholinesterase activity.
Proc. Soc. Exp. Med., **70**, 617-622.

KOMI P.V. (1984)

Physiological and biomechanical correlates of muscle function : effects of muscle structure and stretch-shortening cycle on force and speed.

In : Exercise and Sport Sciences Reviews, edited by R.L. Terjung. Lexington, M.A. Collamore, **12**, 81-121.

KOZLOVSKAYA I.B., KREIDICH Y.V., OGANOV V.S. & KERESSENKO O.P. (1981)

Pathophysiology of motor functions in prolonged space flights.

Acta Astronautica, **8**, 1059-1072.

KUFFLER S.W. & HUNT C.C. (1952)

The mammalian small nerve fibers : a system for efferent nervous regulation of muscle spindle discharge.

In : Patterns of Organization in the Central Nervous System. Ed. P. Bard. Baltimore : Williams & Wilkins, 24-47.

LANCE J.W., BURKE D., & ANDREWS C.J. (1973)

The reflex effects of muscle vibration. Studies of tendon jerk irradiation, phasic reflex inhibition and the tonic vibration reflex.

In : Desmedt, J.E. (Ed.) : New developments in EMG and clinical neurophysiology, Karger, Basel, **3**, 444-462.

LANCE J.W., DE GAIL P. & NEILSON P.D. (1966)

Tonic and phasic spinal cord mechanisms in man.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., **29**, 535-544.

LAVOIE P.A., COLLIER B. & TENNENHOUSE A. (1977)

Role of skeletal muscle activity in the control of muscle acetylcholine sensitivity.

Exp. Neurol., **54**, 148-171.

LEBLANC A., MARSCH C., EVANS H., JOHNSON P., SCHNEIDER V. & JHINGRAM S.
(1985)

Bone and muscle atrophy with suspension of the rat.

J. Appl. Physiol., **58**, 1669-1675.

LETERME D. (1993)

Adaptation musculaire à une situation d'atrophie : contribution à la mise en évidence du rôle du système nerveux.

Thèse d'Université. USTL. 108 p.

LETERME D. & FALEMPIN M. (1994)

Compensatory effects of chronic electrostimulation on unweighted rat soleus muscle.

Pflügers Arch., **426**, 155-160.

- LETERME D. & FALEMPIN M. (1996)
Contractile properties of soleus motor units following 14 days of hindlimb unloading.
Pflügers Arch., **432**, 313-319.
- LEWIS D.M. (1972)
The effect of denervation on the mechanical and electrical properties of fast and slow mammalian twitch muscle.
J. Physiol. Lond., **222**, 51-75.
- LEWIS D.M., RAVLERSON A. & WEBB S.N. (1982)
Motor units and immunohistochemistry of cat soleus muscle after long periods of cross reinnervation.
J. Physiol., Lond., **325**, 403-418.
- LIDELL E.G.T. & SHERRINGTON C.S. (1925)
Recruitment and some other factors of reflex inhibition.
Proc. R. Soc. Lond., **97B**, 488-518.
- LINDEN D.C & FAMBROUGH D.M. (1979)
Biosynthesis and degradation of acetylcholine receptors in rat skeletal muscle : Effect of electrical stimulation
Neuroscience, **4**, 527-538.
- LUCAS C.C., ENGLE A.J. & THOMPSON F.J. (1993)
Deafferentation of the rat soleus muscle produces atrophy and fiber type changes similar to those of spaceflight.
Proceedings of the International Symposium Animals in Space. Bordeaux, pp. 12.
- MAIER A., ELDRED E. & EDGERTON V.R. (1972)
The effects on spindles of muscle atrophy and hypertrophy.
Exp. Neurol., **37**, 100-123.
- MARINI J.F. (1994)
Adaptations du système neuromusculaire à l'hypokinésie et à la microgravité. Effets prophylactiques de l'exercice musculaire.
In : *Sciences Physiques. Sciences de la Vie. Quatre années de recherche scientifique dans l'espace.* Edt. CNES - Agence française de l'espace. pp. 417-422.
- MARKELONIS G.J. & OH T.H. (1979)
A sciatic nerve protein has a trophic effect on development and maintenance of skeletal muscle cells in culture.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA., **76**, 2470-2474.

- MARTIN T.P., EDGERTON V.R. & GRINDELAND R.E. (1988)
Influence of spaceflight on rat skeletal muscle.
J. Appl. Physiol., **65**, 2318-2325.
- MASSION J. (1996)
Posture et contrôle du mouvement.
Archives de Physiologie et de Biochimie. **104** (4), 29-32.
- MATTHEWS P.B.C. & STEIN R.B. (1969)
The sensitivity of muscle spindle afferents to small sinusoidal changes of length.
J. Physiol. Lond., **200**, 723-743.
- MATTHEWS P.B.C. (1962)
The differentiation of two types of fusimotor fibre by their effects on the dynamic response of muscle primary endings.
Quart. J. Exp. Physiol., **47**, 324-333.
- MATTHEWS P.B.C. & WATSON J.D.G. (1981)
Action of vibration on the response of cat muscle spindle Ia afferents to low frequency sinusoidal stretching.
J. Physiol. Lond., **317**, 365-381.
- MAYER R.F., BURKE R.E., TOOP J., HODGSON J.A., KANDA K. & WALMSLEY B. (1981)
The effect of long-term immobilization on the motor unit population of the cat medial gastrocnemius muscle.
Neuroscience, **6**, 4, 725-739.
- MCARDLE J.J., MICHELSON L. & D'ALONZO A.J. (1980)
Action potentials in fast and slow twitch mammalian muscles during re-innervation and development.
J. Gen. Physiol., **75**, 655-772.
- MC DONALD K.S. & FITTS R.H. (1993)
Effect of hindlimb unweighting on single soleus fiber maximal shortening velocity and ATPase activity.
J. Appl. Physiol., **74**, 2949-2957.
- MC LACHLAN E.M. (1981)
Rapid atrophy of mouse soleus muscles after tenotomy depends on an intact innervation.
Neurosci. Lett., **25**, 269-274.
- MEISSNER G. (1994)
Ryanodine receptor Ca^{2+} release channels and their regulation by endogenous effectors.
Ann. Rev. Physiol., **56**, 364-379.

- MIDRIO M., DANIELI BETTO D., BETTO R., NOVENTA D. & ANTICO F. (1988)
Cordotomy-denervation interactions on contractile and myofibrillar properties of fast and slow muscles in the rat.
Exp. Neurol., **100**, 216-236.
- MILAR J. (1973)
Joint afferent fibres responding to muscle stretch, vibration and contraction.
Brain Res., **63**, 380-383.
- MIRA J.C., JANMOT C., COUTEAUX R. & D'ALBIS A. (1992)
Reinnervation of denervated extensor digitorum longus of the rat by the nerve of the soleus does not induce the type I myosin synthesis directly but through a sequential transition of type II myosin isoforms.
Neurosc. Lett., **141**, 223-226.
- MIU B., MARTIN T.P., ROY R.R., OGANOV V.S., ILYINA-KAKUEVA I., MARINI J.F., LEGER J.J., BODINE-FOWLER S.C. & EDGERTON V.R. (1990)
Metabolic and morphologic properties of single muscle fibers in the rat after spaceflight, Cosmos 1887.
FASEB J., **4**, 64-72.
- MOREY E.R. (1979)
Spaceflight and bone turnover : correlation with a new rat model of weightlessness.
Bioscience, **29**, 168-172.
- MORRISON J.B. (1970)
The mechanics of muscle function in locomotion.
J. Biomech., **3**, 431-451.
- MOSHER C.G., GERLACH R.L. & STUART D.G. (1972)
Soleus and anterior tibial motor units of the cat.
Brain Res., **44**, 1-11.
- MOUNIER Y., BACOU F. & FALEMPIN M. (1995)
Changes in the neuromuscular junction of rat soleus muscle after hindlimb unweighting.
BAM., **5** (2), 163-168.
- MÜNTENER M. & SRIHARI T. (1984)
Changes of myosin and its ATPase in "Neuronally" and "Mechanically" contralateral muscles after cross-reinnervation in normal and capsaicin-treated rats.
Expt. Neurol., **86**, 134-146.
- MUSACCHIA X.J., DEEVERS D.R., MEININGER G.A. & DAVIS T.P. (1980)
A model for hypokinesia effects on muscle atrophy in the rat.
J. Appl. Physiol., **48**, 479-486.

- NAHARASHI T. (1974)
Chemicals as tools in the study of excitable membranes.
Physiol. Rev., **54**, 813-889.
- NEIGER M., GILHODES J.C. & ROLL J.P. (1983)
Méthode de rééducation motrice par assistance proprioceptive vibratoire. Partie II -
Restauration de la mobilité articulaire après immobilisation thérapeutique.
Ann. Kinésither., **10**, 11-19.
- NEMETH P.M., SOLANKI M., GORDON D.A., HAMM T.M., REINKING R.M. & STUART
D.G. (1986)
Uniformity of metabolic enzymes within individual motor units.
J. Neurosci., **6**, 892-898.
- OGANOV V.S., POTAPOV A.N., SKURATOVA S.A. & SHIRVINSKAYA M.A. (1980)
Gravity-dependent variability of physiological properties of mammalian skeletal muscles.
Adv. Physiol. Sci., **19**, 105-111.
- OH T.H. & MARKELONIS G.J. (1980)
Dependence of in vitro myogenesis on a trophic protein present in chick embryo extract.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA., **77**, 6922-6925.
- OHIRA Y. (1989)
Effects of denervation and deafferentation on mass and enzyme activity in rat skeletal muscles.
J. Physiol. Lond., **39**, 21-31.
- OHIRA Y., JIANG B., ROY R.R., OGANOV V.S., ILYINA-KAKUEVA I., MARINI J.F. &
EDGERTON V.R. (1992)
Rat soleus muscle fiber responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **73**, 51S-57S.
- OISHI Y. (1993)
Relationship between myosin heavy chain II_d isoform and fibre type in soleus muscle of the rat
after hindlimb suspension.
Eur. J. Appl. Physiol., **66**, 451-454.
- OISHI Y., YAMAMOTO H. & MIYAMOTO E. (1994)
Changes in fibre-type composition and myosin heavy-chain II_d isoform in rat soleus muscle
during recovery period after hindlimb suspension.
Eur. J. Appl. Physiol., **68**, 102-106.
- OLSON C.B. & SWETT C.P. (1966)
A functional and histochemical characterization of motor units in a heterogenous muscle
(Flexor digitorum longus) of the cat.
J. Comp. Neurol., **128**, 475-498.

- PADYKULA H.A. & HERMAN E. (1955a)
The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphate.
J. Histo. Cytochem., **3**, 170-195.
- PADYKULA H.A. & HERMAN E. (1955b)
Factors affecting the activity of adenosine triphosphatase and other phosphatases as measured by histochemical techniques.
J. Histochem. Cytochem., **3**, 161-167.
- PETIT J., DAVIS P. & SCOTT J.J.A. (1994)
Static sensitivity of tendon organs to tetanic contraction of in-series motor units in Feline peroneus tertius muscle.
J. Physiol. Lond., **481**, 177-184.
- PETTE D. (1984)
Activity induced fast to slow transitions in mammalian muscle.
Med. Sci. Sports Exercice, **16**, 517-528.
- PETTE D. & STARON R.S. (1990)
Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., **116**, 1-76.
- PETTE D. & VRBOVA G. (1985)
Neural control of phenotypic expression in mammalian muscle fibres.
Muscle & Nerve, **8**, 676-689.
- PIEROTTI D.J., ROY R.R., VINICIO FLORES B.S. & EDGERTON V.R. (1990)
Influence of 7 days of hindlimb suspension and intermittent weight support on rat muscle mechanical properties.
Aviat. Space Environ. Med., **61**, 205-210.
- PREWITT M.A. & SALAFSKY B. (1970)
Enzymic and histochemical changes in fast and slow muscles after cross innervation.
Am. J. Physiol., **218**, 69-74.
- PROCHAZKA A., WESTERMAN R.A. & ZICCONE S.P. (1976)
Discharges of single hindlimb afferent in the freely moving cat.
J. Neurophysiol., **39**, 1090-1104.
- PROCHAZKA A., WESTERMAN R.A. & ZICCONE S.P. (1977)
Ia afferent activity during a variety of voluntary movements in the cat.
J. Physiol. Lond., **268**, 423-448.

- RANVIER L. (1873)
De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés.
Arch. Physiol. Norm. Path., **2**, 5-15.
- RAPCSAK M., OGANOV V.S., MURASHKO L.M., SZILAGYI T. & SZOOR A. (1990)
Effect of short-term spaceflight on the contractile properties of rat skeletal muscles with different functions.
Acta. Physiol. Hung., **76**, 13-20.
- RAPCSAK M., OGANOV V.S., SZOOR A., SKURATOVA S.A., SZILAGYI T. & TAKACS O. (1983)
Effect of weightlessness on the function of rat's skeletal muscles in experiments on the biosatellite Cosmos-1129.
Acta. Physiol. Hung., **62**, 225-228.
- RAYMENT I., HOLDEN HM, WHITTAKER M., YOHN C.B., LORENZ M., HOLMES K.C. & MILLIGAN R.A. (1993)
Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction.
Science, **261**, 58-65.
- REICHMANN H. & PETTE D. (1982)
A comparative microphotometric study of succinate deshydrogenase activity levels in type I, IIA and IIB fibres of mammalian and human muscles.
Histochemistry, **74**, 27-41.
- REINKING R.M., STEPHENS J.A. & STUART D.G. (1975)
The tendon organs of cat medial gastrocnemius : significance of motor unit type and size for the activation of Ib afferents.
J. Physiol. Lond., **250**, 491-512.
- REISER P.J., KASPER C.E. & MOSS R.L. (1987)
Myosin subunits and contractile properties of single fibers from hypokinetic rat muscles.
J. Appl. Physiol., **63**, 2293-2300.
- RENAUD D., GARDAHAUT M.F., ROUAUD T. & LE DOUARIN G. (1983)
Influence of chronic spinal cord stimulation upon differentiation of muscle fibers in a fast muscle (posterior latissimus dorsi) of the chick embryo.
Exp. Neurol., **80**, 157-166.
- RENAUD D., LE DOUARIN G.H., KHASKIYE A. (1978)
Spinal cord stimulation in chick embryo : effects on development of the posterior latissimus dorsi muscle and neuromuscular junctions.
Exp. Neurol., **60**, 189-200.

- RILEY D.A., SLOCUM G.R., BAIN J.L.W., SEDLAK F.R. & SOWA T.E. (1990)
Rat hindlimb unloading : soleus histochemistry, ultrastructure, and electromyography.
J. Appl. Physiol., **69**, 58-66.
- ROBBINS N., KARPATI G. & ENGEL W.K. (1969)
Histochemical and contractile properties in the cross-innervated guinea pig soleus muscle.
Arch. Neurol., **20**, 318-329.
- ROLL J.P. (1981)
Contribution de la proprioception musculaire à la perception et au contrôle du mouvement chez l'homme.
Thèse de Doctorat ès-Sciences, Marseille, 194 pp.
- ROLL J.P., BONNET M. & HUGON M. (1972)
Comparative study of proprioceptive reflexes in man and baboon.
In : *Medical primatology*, Proc. 3rd Conf. Exp. Med. Surf. Primates, Lyon, Karger, Basel, part II, 305-314.
- ROLL J.P. & GILHODES J.C. (1983)
Méthode de rééducation motrice par assistance proprioceptive vibratoire.
Partie I - Données fondamentales concernant les effets perceptifs et moteurs des vibrations tendineuses chez l'homme.
Ann. Kinesither., **1**, 1-10.
- ROLL J.P., GILHODES J.C., TARDY-GERVET M.F. (1980)
Effets perceptifs et moteurs des vibrations musculaires chez l'homme normal. Mise en évidence d'une réponse des muscles antagonistes.
Arch. It. Biol., **118**, 51-71.
- ROLL J.P. & VEDEL J.P. (1980)
Contribution des afférences fusoriales au codage du mouvement et des positions : approche neurographique chez l'homme.
J. Physiol. (Paris), **78**, 60 A.
- ROLL J.P. & VEDEL J.P. (1982)
Kinesthetic role of muscle afferents in man studied by tendon vibration and microneurography.
Exp. Brain Res., **47**, 177-190.
- ROLL J.P., VEDEL J.P. & RIBOT E. (1989)
Alteration of proprioception messages induced by tendon vibration in human : a microneurographic study.
Exp. Brain Res., **76**, 213-222.

- ROY R.R., BALDWIN K.M., SACKS R.D., ELDRIDGE L. & EDGERTON V.R. (1987)
Mechanical and metabolic properties after prolonged inactivation and/or cross-reinnervation of cat soleus.
Med. Sci. Sports Exerc., **19**, 550 (Abstract).
- SALMONS S. & HENRIKSSON J. (1981)
The adaptative response of skeletal muscle to increase use.
Muscle & Nerve, **4**, 94-105.
- SALMONS S. & SRETER F.A. (1976)
Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type.
Nature, **263**, 30-34.
- SALTIN B. & GOLLNICK P.D. (1983)
Skeletal muscle adaptability : significance for metabolism and performance.
In *Handbook of physiology*, section 10. Skeletal muscle. Peachey L.D., Adrian R.H. and Geiger S.R. (Eds). American Physiology Society, Bethesda, pp 555-631.
- SCHIAFFINO S. & REGGIANI C. (1994)
Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle.
J. Appl. Physiol., **77**, 493-501.
- SCHNEIDER M.F. (1994)
Control of calcium release in functioning skeletal muscle fibers.
Ann. Rev. Physiol., **56**, 463-484.
- SIMARD C., LACAILLE M. & VALLIERES J. (1987)
Effects of hypokinesia/hypodynamia on contractile and histochemical properties of young and old rat soleus muscle.
Exp. Neurol., **97**, 106-114.
- SPECTOR S.A. (1985a)
Effects of elimination of activity on contractile and histochemical properties of rats soleus muscle.
J. Neurosci., **5**, 2177-2188.
- SPECTOR S.A. (1985b)
Trophic effects on the contractile and histochemical properties of rat soleus muscle.
J. Neurosci., **5**, 2189-2196.
- SPECTOR S.A. & EDGERTON V.R. (1984)
Deficits in neuromuscular transmission and contractile function in tetrodotoxin-disused rat skeletal muscle.
Med. Sci. Sports Exerc., **16**, 143.

- SPECTOR S.A., SIMARD C.P., FOURNIER M., STERNLICHT E. & EDGERTON V.R. (1982)
Architectural alterations of rat hindlimb skeletal muscles immobilized at different length.
Exp. Neurosc., **76**, 94-110.
- SPIELMANN J.M. & STAUFFER E.K. (1986)
Morphological observations of motor units connected in-series to Golgi tendon organs.
J. Neurophysiol., **55**, 147-162.
- ST PIERRE D.M.M. & GARDINER P.F. (1985)
Effect of "disuse" on mammalian fast-twitch muscle : joint fixation compared with neurally applied tetrodotoxin.
Exp. Neurol., **90**, 635-651.
- ST PIERRE D.M.M., LEONARD D. & GARDINER P.F. (1987)
Recovery of muscle from tetrodotoxin-induced disuse and the influence of daily exercise. I/
Contractile properties.
Exp. Neurol., **98**, 472-588.
- STARON R.S. & PETTE D. (1986)
Correlation between myofibrillar ATPase activity and myosin heavy chain composition in rabbit muscle fibers.
Histochemistry, **86**, 19-23.
- STEFFEN J.M. & MUSACCHIA X.J. (1984)
Effects of hypokinesia and hypodynamia on protein, RNA and DNA in rat hindlimb muscles.
Am. J. Physiol., **16**, 728-732.
- STEVENS L. & MOUNIER Y. (1992)
Ca²⁺ movements in sarcoplasmic reticulum of rat soleus fibers after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **72**, 1735-1740.
- STEVENS L., MOUNIER Y. & HOLY X. (1993)
Functional adaptation of different rat skeletal muscles to weightlessness.
Am. J. Physiol., **264**, R770-R776.
- STEVENS L., MOUNIER Y., HOLY X. & FALEMPIN M. (1990)
Contractile properties of rat soleus muscle after 15 days of hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **68**, 334-340.
- SWETT J.E. & SCHOULTZ T.W. (1975)
Mechanical transduction in the Golgi tendon organ : a hypothesis.
Arch. Ital. Physiol., **113**, 374-382.

- TABARY J.C., TABARY C., TARDIEU C., TARDIEU G. & GOLDSPINK G. (1972)
Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts.
J. Physiol. Lond., **224**, 231-244.
- TAILLANDIER D., BIGARD X., DESPLANCHES D., ATTAIX D., GUEZENNEC C.Y. & ARNAL M. (1993)
Role of protein intake on protein synthesis and fiber distribution in the unweighted soleus muscle.
J. Appl. Physiol., **75**, 1226-1232.
- TAKAHASHI H., WADA M. & KATSUTA S. (1991)
Expressions of myosin heavy chain II_d isoform in rat soleus muscle during hindlimb suspension.
Acta Physiol. Scand., **143**, 131-132.
- TALBOT W.H., DARIAN-SMITH I., KORNHUBER H.H. & MOUNTCASTLE V.B. (1968)
The sense of flutter-vibration : comparison of the human capacity with response patterns of mechano-receptive afferents from the monkey hand.
J. Neurophysiol., **31**, 301-334.
- TEMPLETON G.H., PADALINO M., MANTON J., GLASBERG M., SILVER C.J., SILVER P., DEMARTINO G., LE CONEY T., KLUG G., HAGLER H. & SUTLO J.L. (1984)
Influence of suspension hypokinesia on rat soleus muscle.
J. Appl. Physiol., **56**, 278-286.
- TEMPLETON G.H., PADALINO M., MANTON J., LE CONEY T., HAGLER H. & GLASBERG M. (1984)
The influence of rat suspension-hypokinesia on the gastrocnemius muscle.
Aviat. Space Environ. Med., **55**, 381-386.
- TEMPLETON G.H., SWEENEY L., TIMSON B.F., PADALINO M. & DUDENHOEFTER G.A. (1988)
Changes in slow fibers of the soleus muscle during rat hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **65**, 1191-1195.
- TERMIN A. & PETTE D. (1992)
Changes in myosin heavy-chain isoform synthesis of chronically stimulated rat fast-twitch muscle.
Eur. J. Biochem., **204**, 569-573.
- THOMASON D.B., BIGGS R.B. & BOOTH F.W. (1989)
Protein metabolism and β -myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle.
Am. J. Physiol., **257**, R300-R305.

- THOMASON D.B., & BOOTH W. (1990)
Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting.
J. Appl. Physiol., **68**, 1-12.
- THOMASON D.B., HERRICK R.E., SURDYKA D. & BALDWIN K.M. (1987)
Time course of soleus muscle myosin expression during hindlimb suspension and recovery.
J. Appl. Physiol., **63**, 130-137.
- THORNTON W.E. & RUMMEL J.A. (1977)
Muscular deconditioning and its prevention in spaceflight.
In : *Biomedical results from Skylab (NASA, 5P-377)*. Edited by Johnston R.S. and Dielhein L.F., Washington D.C., U.S. Government Printing Office, pp 191-197.
- TSIKA R.W., HERRICK R.E. & BALDWIN K.M. (1987)
Effects of anabolic steroids on skeletal muscle mass during hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., **63**, 2122-2127.
- TURCOTTE R., PANENIC R. & GARDINER P.F. (1991)
TTX-induced muscle disuse alters Ca^{++} activation characteristics of myofibril ATPase.
Comp. Biochem. Physiol., **100 A**, 183-186.
- VALLBO A.B. (1973)
Muscle spindle afferent discharge from resting and contracting muscles in normal human subjects.
In : *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*, vol. III, Desmedt J.E. (Eds), 251-262.
- VALLBO A.B. (1974)
Human muscle spindle isometric voluntary contractions. Amplitude relations between spindle frequency and torque.
Acta Physiol. Scand., **90**, 319-336.
- VALLBO A.B. (1980)
Basic patterns of muscle spindle discharge in man.
In : *Muscle Receptors and Movement*. Taylor and Prochazka Eds, 263-275.
- VEDEL J.P. & ROLL J.P. (1983)
Muscle spindle contribution to the coding of motor activities in man.
Exp. Brain. Res., **7**, 253-265.
- VRBOVA G., GORDON T. & JONES R. (1978)
Nerve-muscle Interaction.
London : Chapman and Hall, 136-139

WESTGAARD R.H. & LØMØ T. (1988)

Control of contractile properties within adaptive ranges by patterns of impulse activity in the rat.

J. Neurosci., **8**, 4415-4426.

WINIARSKI A.M., ROY R.R., ALFORD E.K., CHIANG P.C. & EDGERTON V.R. (1987)

Mechanical properties of rat skeletal muscle after hindlimb suspension.

Exp. Neurol., **96**, 650-660.

ZAMORA A.J., CARNINO A., ROFFINO S. & MARINI J.F. (1995)

Respective effects of hindlimb suspension, confinement and spaceflight on myotendinous junction ultrastructure.

Acta Astronautica, **36** (8-12), 693-706.

ZELENA J. & SOUCOUP T. (1983)

The in-series and in-parallel components in rat hindlimb tendon organs.

Neuroscience, **9**, 899-910.

