

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

UFR DE BIOLOGIE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

Discipline : "Sciences de la Vie et de la Santé"

Présentée et soutenue publiquement par

Laurent DE-DONCKER

Le 16 Décembre 2002

**INFLUENCE DE LA MICROGRAVITE SIMULEE
SUR LES AFFERENCES CUTANEEES PLANTAIREES
ET SUR LES AFFERENCES PROPRIOCEPTIVES
DU MUSCLE SOLEUS DE RAT**

Directeur de thèse : Pr Maurice FALEMPIN

JURY

Mme G.S. Butler-Browne

Directeur de Recherches INSERM, Paris V

M J. Petit

Professeur des Universités, Bordeaux II

M P. Poulain

Chargé de Recherches CNRS, Lille II

M D. Zytnicki

Directeur de Recherches CNRS, Paris V

M M. Falempin

Professeur des Universités, Lille I

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur

Travail réalisé au Laboratoire de Plasticité Neuromusculaire, Université de Lille I

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
INTRODUCTION GENERALE	3
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	7
I. Les muscles striés squelettiques	8
A. Les différents types de muscles	8
B. Structure du muscle squelettique	8
C. Les différents types de fibres musculaires striées squelettiques	9
• <i>Classification des types de fibres en fonction de la myosine ATPase</i>	9
• <i>Classification des types de fibres en fonction du métabolisme</i>	11
D. Les unités motrices	12
E. Complexe muscle-tendon	13
II. Les mécanorécepteurs cutanés plantaires	16
A. Récepteurs cutanés toniques superficiels (SAI pour « Slow Adapting I » en terminologie anglo-saxonne)	17
B. Récepteurs cutanés toniques profonds (SAII : « Slow Adapting II »)	18
C. Récepteurs cutanés phasiques superficiels (RAI : « Rapid Adapting I »)	19
D. Récepteurs cutanés profonds sensibles à la vibration (RAII : « Rapid Adapting II »)	19
E. Répartition et seuils des mécanorécepteurs cutanés de la sole plantaire	20

F. Réflexes mis en jeu par la stimulation des afférences cutanées plantaires	20
III. Les fuseaux neuromusculaires	22
A. Morphologie, histochimie et immunohistochimie des fibres intrafusales	22
1. Morphologie des fibres intrafusales	22
2. Propriétés histochimiques et immunohistochimiques	24
2.1. <i>Activité ATPasique</i>	24
2.2. <i>Immunohistochimie</i>	25
2.3. <i>Variations régionales d'expression des isoformes de MHC le long des fibres intrafusales bag1 et bag2</i>	27
3. Régulation des isoformes de MHC le long des fibres intrafusales : importance de l'innervation afférente et motrice	28
3.1. <i>Rôle de l'innervation afférente</i>	29
3.2. <i>Rôle de l'innervation motrice (innervation γ et/ou β)</i>	30
4. Développement des fuseaux neuromusculaires	32
5. Origine des fibres intrafusales	35
B. Innervation sensitive des fuseaux neuromusculaires	38
1. Description générale	38
2. Classification des fibres sensibles issues des fuseaux en fibres Ia et II	42
2.1. <i>Etirements en rampe</i>	42
a) Décharge de base (DB)	46
b) « L'initial burst »	48
c) Pic dynamique (PD) et index dynamique (ID)	49
d) Valeur statique finale (VSF) et sensibilité statique	51
e) Décharge durant la phase de relâchement de l'étirement en rampe	54
f) Potentiel récepteur	54
2.2. <i>Etirements sinusoïdaux</i>	55
a) Le domaine linéaire (« Linear range »)	56

b)	L'avance de phase	57
c)	Amplitude de la réponse et sensibilité	57
d)	Sensibilité à la vibration	59
3.	Effets de la succinylcholine (SCh) sur la décharge des fibres Ia et II durant un étirement en rampe	60
4.	Voie sensorielle somesthésique conduisant les informations issues des récepteurs cutanés plantaires et proprioceptifs	63
C.	Innervation motrice des fuseaux neuromusculaires	65
1.	Description générale	65
2.	Effet d'une stimulation γ statique ou γ dynamique sur la décharge des terminaisons sensorielles des fuseaux neuromusculaires	68
2.1.	<i>Action γ dynamique</i>	68
2.2.	<i>Action γ statique</i>	71
2.3.	<i>Mécanisme d'action d'une stimulation fusimotrice (statique et dynamique)</i>	73
3.	Rôle de l'innervation γ fusimotrice	75
4.	Régulation de l'activité des axones γ fusimoteurs	76
IV.	Plasticité musculaire	78
A.	Définitions des notions d'apesanteur et de microgravité et moyens d'obtention	78
1.	La force de gravité terrestre et ses modulations	78
1.1.	<i>Forces et gravité</i>	78
1.2.	<i>Moyens d'obtention de la microgravité réelle</i>	79
a)	Vol spatial	79
b)	Vol parabolique	79
1.3.	<i>Moyens d'obtention de la microgravité simulée</i>	81
a)	Chez l'Homme	81
•	<i>Le « Bed Rest »</i>	81

•	<i>Le modèle de suspension unilatérale</i>	82
•	<i>L'immersion sèche (« Dry Immersion »)</i>	82
b)	Expérimentation animale	82
2.	Effets des changements d'environnement gravitaire	83
2.1.	<i>Activité électromyographique et microgravitaire réelle</i>	83
a)	Adaptations posturales et microgravité réelle	84
•	<i>Chez l'Homme</i>	84
•	<i>Chez l'animal</i>	85
b)	Locomotion après une période de microgravité réelle	85
•	<i>Chez l'Homme</i>	85
•	<i>Chez l'animal</i>	85
2.2.	<i>Activité électromyographique et microgravité</i>	86
a)	Microgravité réelle	86
b)	Travaux chez l'animal (modèle de suspension)	86
2.3.	<i>Activité locomotrice et microgravité simulée</i>	88
a)	Alitement prolongé	88
b)	Modèle du Rat suspendu	88
B.	Effet de la microgravité réelle ou simulée sur les propriétés morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques du tissu musculaire	89
1.	La microgravité réelle	89
1.1.	<i>Atrophie</i>	89
1.2.	<i>Pertes de forces musculaires</i>	90
1.3.	<i>Propriétés histochimiques, profils électrophorétiques et cinétiques musculaires</i>	91

2. La microgravité simulée	92
2.1. L'atrophie musculaire développée en HH	92
2.2. Les pertes de forces observées après HH	94
2.3. Typologie et composition en isoformes de MHC	95
2.4. Cinétiques de contraction et vitesse maximale de raccourcissement (V_{max})	96
2.5. Résistance à la fatigue	97
2.6. Modifications de la composante élastique série (CES) et de la tension passive musculaire	97
C. Récepteurs musculaires et conséquences fonctionnelles de changements environnementaux	98
1. La ténotomie	99
2. L'immobilisation	99
3. La déafférentation	101
4. Activités réflexes et microgravité	102
4.1. Microgravité réelle	102
4.2. Microgravité simulée	104

RESULTATS 107

PREMIERE PARTIE : EFFETS DE LA REACTIVATION DES MECANORECEPTEURS CUTANES PLANTAIRES SUR L'ATROPHIE DU MUSCLE SOLEUS DE RAT APRES UNE PERIODE DE 14 JOURS EN MICROGRAVITE SIMULEE. 108

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CARACTERISTIQUES DE DECHARGE DES FIBRES Ia et II ISSUES DES FUSEAUX NEUROMUSCULAIRES DU MUSCLE SOLEUS DE RATS NORMAUX. 111

TROISIEME PARTIE : ETUDE DES EFFETS D'UNE PERIODE DE 14 JOURS EN HYPODYNAMIE-HYPOKINESIE SUR LES DECHARGES AFFERENTES DES FIBRES Ia ET II ISSUES DES FUSEAUX NEUROMUSCULAIRES DU MUSCLE SOLEUS DE RAT. 113

QUATRIEME PARTIE : EFFETS D'UNE PERIODE DE 14 JOURS EN MICROGRAVITE SIMULEE SUR L'EXPRESSION DES ISOFORMES DE MHC DANS LES DIFFERENTS TYPES DE FIBRES INTRAFUSALES DU MUSCLE SOLEUS DE RAT. 115

DISCUSSION GENERALE 117

I. RECEPTEURS CUTANES PLANTAIRES ET ATROPHIE MUSCULAIRE 119

II. MICROGRAVITE SIMULEE ET ACTIVITE DES FUSEAUX NEUROMUSCULAIRES 122

• Mise en évidence des caractéristiques des fuseaux sur l'animal normal 124

• Influence de la microgravité sur les caractéristiques de décharge des fibres Ia et II 124

III. EFFETS D'UNE PERIODE D'HH SUR LE CONTENU EN ISOFORMES DE MHC DES FIBRES INTRAFUSALES 126

REFERENCES 129

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement Madame le Professeur *Y. Mounier* pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et avoir mis à ma disposition tout le matériel nécessaire à la réalisation de mon travail de thèse.

J'exprime mes remerciements à Monsieur le Professeur *M. Falempin* pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour avoir assuré efficacement la direction de cette thèse. Je le remercie également pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont à Monsieur le Professeur *J. Petit* pour ses conseils techniques et ses suggestions, ainsi que pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury en tant que rapporteur.

Je tiens également à remercier Madame le Professeur *G.S. Butler-Browne* pour m'avoir fourni les anticorps nécessaires à l'étude immunohistochimique des fuseaux neuromusculaires. Je la remercie aussi pour s'être intéressée à ce travail et d'avoir accepté d'en être l'un des rapporteurs.

Monsieur *P. Poulain*, Chargé de Recherches CNRS, m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

J'exprime mes remerciements à Monsieur le Professeur *D. Zytnicki* pour avoir accepté de faire partie du jury et d'être examinateur de ce travail.

Je tiens tout particulièrement à remercier le Docteur *F. Picquet* pour sa disponibilité et ses conseils judicieux. Je la remercie pour son aide et pour m'avoir co-encadré efficacement. Pour cela, je tiens à lui faire part de toute ma gratitude.

Enfin, je remercie tous les membres du Laboratoire de Plasticité Neuromusculaire, statutaires ou étudiants, pour leur soutien et leur bonne humeur. Merci également à notre secrétaire Madame *M. Mayer* pour sa bonne humeur et l'efficacité de son soutien logistique.

Je tiens à remercier toute ma famille pour leurs soutiens moraux et financiers, sans lesquels je n'aurais pas pu aller jusqu'au bout de ce travail de longue haleine.

Ce travail réalisé au Laboratoire de Plasticité Neuromusculaire a reçu le soutien financier du Centre National d'Etudes Spatiales et du Conseil Régional du Nord-Pas de Calais.

INTRODUCTION

GENERALE

Depuis de nombreuses années, le Laboratoire de Plasticité Neuromusculaire s'intéresse aux effets dynamiques de l'hypodynamie-hypokinésie (HH) sur tissu de soutien spécifique : le tissu musculaire. L'HH se définit par une absence de charge corporelle et une réduction de l'activité motrice. Ces conditions s'établissent lorsque l'Homme ou l'animal sont exposés à un environnement particulier : la microgravité réelle (vol spatial) ou la microgravité simulée (alitement prolongé, immersion sèche, élévation des membres postérieurs). Le modèle animal, que nous avons utilisé pour la réalisation des travaux présentés dans ce mémoire, est celui de Morey et coll. (1979), qui consiste en l'élévation par la queue des membres postérieurs du Rat.

Notre Laboratoire est intégré à l'IFR Protéomique et est administrativement reconnu comme Equipe d'Accueil (EA 1032). Il est scindé en deux équipes. La première, sous la direction du Professeur Y. Mounier, étudie les effets de l'HH sur les protéines régulant la contraction musculaire : troponine C, troponine T, troponine I, MLC (Myosin Light Chain). La deuxième équipe, dont je fais partie, est dirigée par le Professeur M. Falempin. Cette équipe s'intéresse plus particulièrement aux modifications des activités sensori-motrices et à la plasticité corticale se développant après une période d'HH.

La plus flagrante altération musculaire constatée après un épisode d'HH est une atrophie musculaire. Selon les données bibliographiques, cette atrophie peut avoir deux origines : **1)** une origine purement myogène, liée aux perturbations de la machinerie cellulaire musculaire, et/ou **2)** une origine neurogène, liée aux perturbations des boucles sensori-motrices. L'intervention de modifications des informations afférentes, issues de différents types de récepteurs (vestibulaire, cutanés, fuseaux neuromusculaires), est généralement avancée dans la bibliographie pour expliquer le développement de l'atrophie musculaire en HH. Ceci n'a jamais été réellement vérifié expérimentalement chez l'animal.

En HH, les soles plantaires du Rat ne sont plus en contact avec le sol. En conséquence, les informations afférentes issues des mécanorécepteurs plantaires sont extrêmement réduites voire supprimées. Dans un premier volet, nous nous sommes d'abord intéressés aux conséquences d'une réactivation de ces récepteurs sur le développement de l'atrophie du muscle soleus de Rat en HH.

Dans les conditions terrestres, les fuseaux neuromusculaires (récepteurs sensibles à l'étirement musculaire) permettent de connaître à chaque instant les positions et les mouvements des membres. Le degré d'étirement de ces récepteurs dépend de la force

gravitationnelle s'exerçant sur les articulations. En HH, les membres postérieurs de l'animal sont souvent en extension complète, ce qui place le muscle soleus en position raccourcie. En conséquence, ceci supprime le stimulus naturel des fuseaux neuromusculaires et réduit probablement les décharges afférentes issues de ces propriocepteurs. Sur d'autres modèles expérimentaux tels qu'une ténotomie ou une immobilisation du muscle soleus en position raccourcie, des modifications de l'activité afférente des fuseaux neuromusculaires ont été décrites (Gioux et Petit, 1993 ; Hnik et Lessler, 1971, 1973). Le deuxième axe de nos recherches a donc eu pour objectif d'étudier la décharge des fibres Ia et II issus des fuseaux neuromusculaires du muscle soleus de Rat après une période de 14 jours d'HH. Une classification des décharges des fibres Ia et II, en réponse à des étirements en rampe et sinusoïdaux, fut préalablement établie sur les rats contrôles.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à une revue bibliographique et débutera par *le chapitre I* rappelant l'organisation et la structure des muscles striés squelettiques. *Le chapitre II* porte sur l'organisation et le fonctionnement des différents types de mécanorécepteurs cutanés plantaires, ainsi que sur les activités réflexes mises en jeu par les informations afférentes issues de ces récepteurs. Les propriétés morphologiques, histochimiques, immunohistochimiques, structurales et électrophysiologiques des fuseaux neuromusculaires seront décrites dans *le chapitre III*. *Le chapitre IV* sera dédié à la plasticité musculaire. Il débutera par le rappel des notions d'apesanteur et de microgravité, ainsi que leurs moyens d'obtention chez l'Homme et chez l'animal. Il s'agira ensuite de décrire les effets de la microgravité réelle et simulée sur le système musculaire. Dans une autre partie de ce chapitre, nous allons aussi insister sur l'implication des récepteurs musculaires et les conséquences fonctionnelles (activité EMG, activités réflexes, locomotion) d'une exposition de l'organisme à diverses conditions expérimentales telles la microgravité réelle ou simulée, la ténotomie, l'immobilisation en position raccourcie.

Après cette revue bibliographique, nous présenterons les résultats dans **une deuxième partie**. Cependant, nous ne présenterons pas les Matériels et Méthodes utilisés pour la réalisation de nos différentes études; ceci par souci de lisibilité du mémoire. Ils sont cependant bien détaillés dans les différents articles auxquels ce travail a donné lieu. De plus certaines de ces techniques ont été présentées volontairement dans la première partie. Un résumé introductif précèdera chacun des thèmes correspondants. La présentation suivra le plan suivant :

- Les résultats relatifs aux effets d'une réactivation des mécanorécepteurs cutanés plantaires sur l'atrophie du muscle soleus de Rat en HH seront présentés dans l'article intitulé « *Effects of cutaneous receptor stimulation on muscular atrophy developed in hindlimb unloading condition* » et publié dans le « *Journal of Applied Physiology* » (89 : 2344-2351, 2000).

- L'étude, qui a porté sur la classification des décharges afférentes des fibres Ia et II issues des fuseaux neuromusculaires du muscle soleus de Rat en condition normale, a fait l'objet d'une publication dans le « *Journal of Neurophysiology* » (89 : 442-449, 2003) sous le titre « *Characterization of spindle afferents in Rat soleus muscle using ramp-and-hold and sinusoidal stretches* ».

- Les résultats, concernant les modification de décharges des fibres afférentes Ia et II des fuseaux du muscle soleus de Rat après 14 jours d'HH, sont exposés dans l'article « *Effects of hypodynamia-hypokinesia on the muscle spindle discharges of Rat soleus muscle* » et ayant fait l'objet d'une publication dans le « *Journal of Neurophysiology* » (sous presse, 2003).

- Enfin, les changements d'isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) le long des différents types de fibres intrafusales des fuseaux du muscle soleus de Rat après 14 jours sont exposés dans l'article « *Expression of myosin heavy chain isoforms along intrafuscal fibers of Rat soleus muscle spindles after 14 days of hindlimb unloading* » qui a été accepté dans le « *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* » (50 : 1543-1553, 2002).

La troisième partie de cette thèse sera consacrée à une discussion générale sur l'ensemble des travaux réalisés et des résultats obtenus. Nous envisagerons pour chacune des séries de résultats les mécanismes susceptibles d'intervenir dans les modifications observées ainsi que les implications fonctionnelles qui peuvent en découler.

RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

I. Les muscles striés squelettiques

Les muscles striés squelettiques font partie du tissu de soutien et s'insèrent au niveau des os par des tendons. La force contractile exercée par ces muscles tend à faire pivoter les segments squelettiques autour de leurs articulations, et ainsi assurer l'exécution des mouvements et le maintien d'une posture érigée. Ils diffèrent les uns des autres par plusieurs critères, à savoir : leur fonction (muscles fléchisseurs, extenseurs...), leurs propriétés mécaniques (force développée, cinétiques de contraction, résistance à la fatigue), leurs profils histochimique (composition en types différents de fibres musculaires) et électrophorétique (composition en protéines contractiles de différents types).

A. Les différents types de muscles

Au niveau macroscopique, on distingue au moins deux types de muscles : les muscles pâles et les muscles rouges (Ranvier, 1874). Les muscles pâles développent des contractions rapides, puissantes mais de courte durée. Ils sont impliqués dans la genèse des mouvements rapides. Ces muscles sont peu vascularisés et peu résistants à la fatigue.

En revanche, les mouvements lents et le maintien d'une posture normale mettent en jeu les muscles rouges. L'activité posturale a pour rôle essentiel de lutter contre l'affaissement du corps sous l'effet de la gravité. Cette activité motrice fixe les angles des articulations dans une position statique.

Ces muscles lents développent des contractions musculaires lentes, peu puissantes mais de longue durée qui contribuent à l'existence de ce que l'on appelle le tonus musculaire. Leur vascularisation est très dense ce qui leur permet d'être très résistants à la fatigue.

B. Structure du muscle squelettique

Les muscles squelettiques sont constitués par un ensemble de faisceaux musculaires entourés d'une enveloppe aponévrotique commune : l'*épimysium*, se terminant à leurs deux extrémités par un tendon commun à tous les faisceaux. Le faisceau musculaire est individualisé par une enveloppe commune à toutes ses fibres : le *périmysium*. Chaque faisceau musculaire est constitué de fibres musculaires (10-100 μm de diamètre), chacune entourée d'une gaine conjonctive appelée *endomysium*. Toutes ces enveloppes se rejoignent aux extrémités du muscle pour entrer dans la constitution du tendon (**Figure 1A**).

Une fibre musculaire est en fait un ensemble de cellules dont les cytoplasmes ont fusionné et dont les noyaux sont situés à la périphérie du cytoplasme nommé *sarcoplasme*. La membrane plasmique des fibres est appelée *sarcolemme* et véhicule l'influx nerveux nécessaire à la contraction musculaire. La fibre musculaire renferme dans son sarcoplasme

des protéines contractiles : l'*actine* (filament fin), la *myosine* (filament épais), et un complexe de protéines du filament fin, la *tropomyosine* et les *troponines*, intervenant dans la régulation de la contraction musculaire. L'ensemble de ces protéines forme les myofibrilles. L'unité contractile de la myofibrille est le *sarcomère* (**Figure 1B**). Chaque fibre musculaire est donc constituée de plusieurs centaines à plusieurs milliers de myofibrilles.

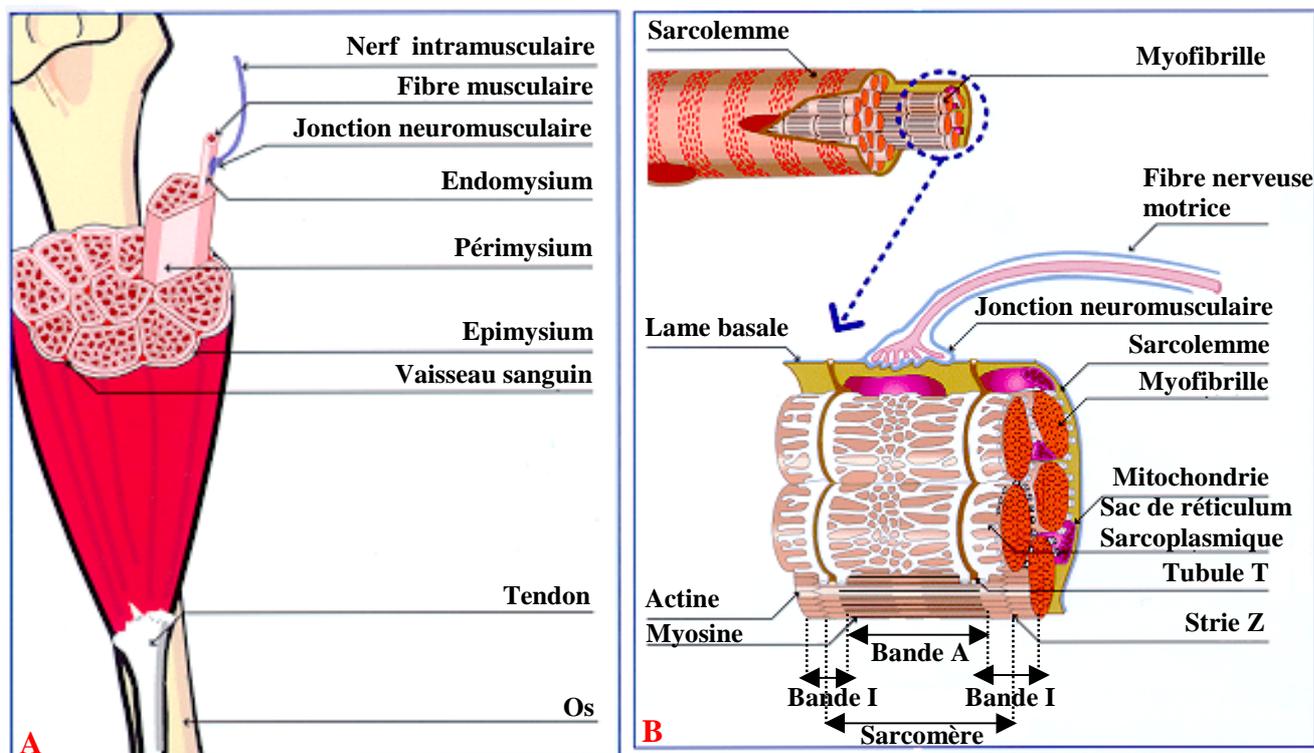


Figure 1 : Représentation schématique de la structure d'un muscle squelettique (Figure 1A) et des fibres musculaires qu'il renferme (Figure 1B). AFM : « Le muscle squelettique », 1998.

C. Les différents types de fibres musculaires striées squelettiques

Les propriétés mécaniques (forces développées, cinétiques de contraction, résistance à la fatigue) d'un muscle dépendent des différents types de fibres musculaires que ce muscle renferme. Classiquement, il est admis qu'un muscle rapide sera riche en fibres rapides et qu'un muscle lent renfermera majoritairement des fibres lentes.

- *Classification des types de fibres en fonction de la myosine ATPase*

La distinction des différents types de fibres musculaires repose sur un polymorphisme des chaînes lourdes de myosine contenues dans ces fibres (Hamalainen et Pette, 1993). La myosine est une molécule de grande taille composée de 2 chaînes lourdes (MHC pour Myosin Heavy Chain ; poids moléculaire : 200 KDa) et de 4 chaînes légères (MLC pour Myosin Light Chain ; poids moléculaire : 15 à 30 KDa). C'est au niveau des chaînes lourdes que se trouve l'activité adénosine triphosphatase (activité ATPasique) qui permet l'hydrolyse de l'ATP

fournissant l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Jusqu'à présent, 10 isoformes différentes de MHC ont été identifiées (Hamalainen et Pette, 1995 ; Pette et Staron, 1990), les 4 principales étant l'isoforme lente MHC I et les isoformes rapides MHC IIA, MHC IIX (ou MHC IID) et MHC IIB.

La technique histochimique utilisée par Guth et Samaha (1969) et Brooke et Kaiser (1970) pour distinguer les différents types de fibres musculaires présentes dans un muscle, repose sur la stabilité de l'activité enzymatique ATPasique des différentes isoformes de MHC après préincubation des coupes de muscle avec des solutions de pH acide et basique. Les coupes de muscle sont ensuite incubées dans une solution d'adénosine triphosphate (ATP) de pH 9.4. L'utilisation d'une gamme de solutions de préincubation de pH compris entre 4.3 et 10.4 a permis de différencier 3 grands types de fibres musculaires, les fibres lentes de type I, les fibres rapides de type IIA et les fibres rapides de type IIB. Ces fibres renferment respectivement les isoformes de myosine MHC I, MHC IIA, et MHC IIB. En plus de ces trois grands types de fibres, s'ajoutent de nombreuses fibres hybrides de type IC, IIC, IIAB... Dans ces fibres plusieurs isoformes de myosine coexistent fournissant ainsi une coloration ATPasique intermédiaire. Les fibres lentes de type I, dont l'activité ATPasique est inhibée à pH basique, présentent une coloration noire à pH acide (4.3, 4.45) et blanche à pH 10.4. Au contraire, l'activité ATPasique des fibres rapides de type IIA est inhibée à pH 4.3 et 4.45, mais ne l'est pas à pH 10.4. Ces fibres apparaîtront donc blanches à pH acides et noires à pH 10.4. Les fibres rapides de type IIB sont blanches à pH 4.3, grises à pH 4.45, et gris clair à pH 10.4. Les fibres hybrides de type IC et IIC, dans lesquelles coexistent les isoformes MHC I et MHC IIA dans différentes proportions, présentent une typologie intermédiaire (Staron et Pette, 1986). Une technique récente permet de distinguer uniquement les fibres musculaires de type IIX et celles coexprimant l'isoforme de myosine MHC IIX (Santana Pereira et coll., 1995). L'utilisation d'anticorps permet de mieux rendre compte de l'expression des différentes isoformes de myosine présentes dans une fibre donnée (pour revue voir Schiaffino et coll., 1994).

La coloration issue de l'activité ATPasique des différents types de fibres musculaires est illustrée dans le **tableau 1**.

FIBRES	pH acide 4.3	pH acide 4.45	pH basique 10.4
Type I	Noire 	Noire 	Blanche 
Type IC	Noire 	Noire 	Grise 
Type IIC	Grise 	Noire 	Noire 
Type IIA	Blanche 	Blanche 	Noire 
Type IID/IIX	Blanche 	Grise 	Grise 
Type IIB	Blanche 	Grise 	Grise 

Tableau 1 : Représentation schématique de la coloration résultant de l'activité ATPasique de chaque type de fibre extrafusale après une préincubation dans des milieux acide ou basique.

- *Classification des types de fibres en fonction du métabolisme*

Il est aussi possible de distinguer les fibres musculaires en fonction de leur métabolisme énergétique. Les fibres de type I à contraction lente ou fibres rouges sont nombreuses dans les muscles rouges. Très vascularisées, ces fibres contiennent de nombreuses mitochondries et peu de glycogène (*métabolisme oxydatif*). L'activité de la succinate déshydrogénase (SDH) d'une fibre musculaire, enzyme caractéristique du métabolisme oxydatif, est très souvent utilisée pour en déterminer le type. Les fibres de type I (activité SDH élevée) sont peu fatigables et sont surtout recrutées lors d'exercices peu puissants et de longue durée (mouvements lents, posture). En revanche, les fibres de type II (activité SDH faible) ou fibres blanches à contraction rapide sont localisées dans les muscles pâles. Elles sont peu vascularisées et pauvres en mitochondries, mais très riches en glycogène (*métabolisme glycolytique*). Les fibres de type IIA (activité SDH élevée) sont des fibres intermédiaires, résistantes à la fatigue et possédant un métabolisme oxydo-glycolytique. Les fibres rapides de type IIB (activité SDH très faible) ont un métabolisme exclusivement glycolytique et sont peu résistantes à la fatigue. Les fibres de type IIX possèdent des propriétés intermédiaires entre les fibres IIA et les fibres IIB. Le pourcentage de ces différents types de fibres varie selon les types de muscles et l'individu (Pour revue voir : Bacou et Vigneron, 1988 ; Ogata, 1988).

D. Les unités motrices

Un muscle est classiquement constitué d'unités motrices, elles-mêmes composées de fibres musculaires squelettiques de type semblable. Ces unités motrices sont innervées par les motoneurones α (diamètre : 10-17 μm) dont le corps cellulaire est situé dans la partie la plus ventrale de la corne antérieure de la moelle épinière. Un motoneurone innerve plusieurs fibres musculaires, mais en revanche, une fibre musculaire ne reçoit qu'une seule ramification du motoneurone. L'ensemble constitué par un motoneurone α et les fibres musculaires innervées par celui-ci constitue une *unité motrice*. L'unité motrice est le plus petit élément contractile que le système nerveux puisse mettre en jeu (Henneman et coll., 1965). La classification établie par Burke et coll. (1973) et Burke et Tsairis (1973) permet de distinguer différentes catégories d'unités motrices. Cette classification repose sur plusieurs paramètres : 1) la vitesse de contraction de l'unité motrice, 2) la force développée, 3) la résistance à la fatigue, et 4) la présence ou l'absence d'un « sag » (fléchissement) de la force développée lors d'une stimulation tétanique non fusionnée. Sur la base de ces paramètres, 4 types d'unités motrices sont distingués : 1) les unités motrices de type S (Slow-Twitch) à contraction lente de faible amplitude et résistantes à la fatigue, 2) les unités motrices de type FR (Fast Resistant) à contraction rapide d'amplitude élevée et résistantes à la fatigue, 3) les unités motrices de type FF (Fast Fatigable) à contraction très rapide d'amplitude très élevée et peu résistantes à la fatigue, et 4) les unités motrices de type FI (Fast Intermediate) dont les propriétés mécaniques sont intermédiaires entre les unités FR et FF. Les propriétés contractiles des 3 principaux types d'unités motrices de Chat sont illustrées sur la **figure 2**.

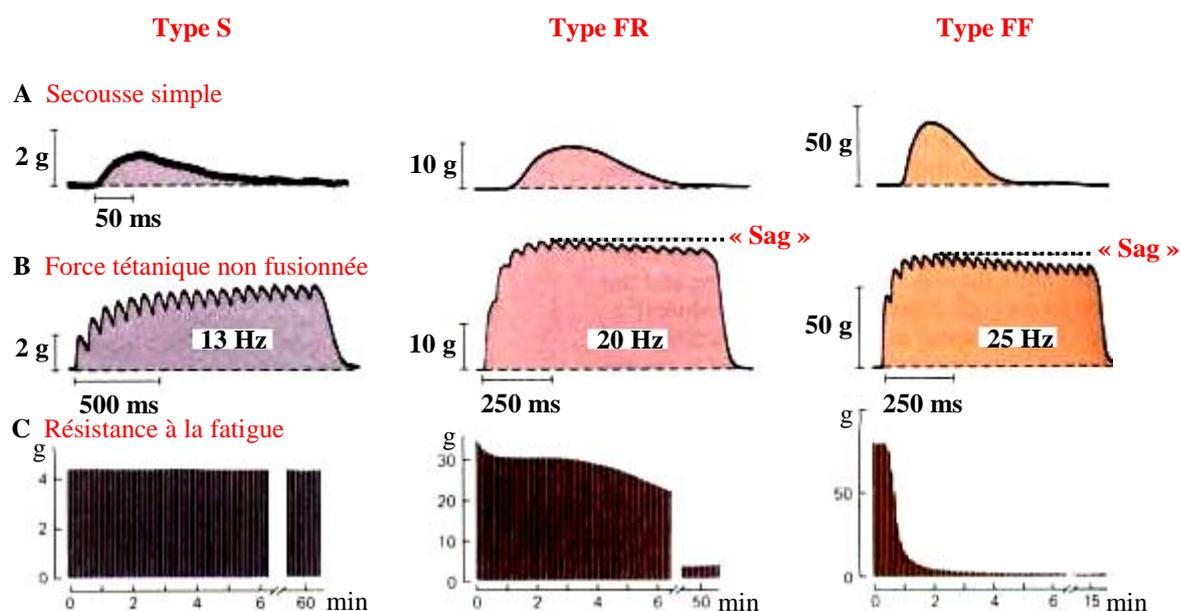


Figure 2 : Propriétés contractiles des trois principaux types d'unités motrices (d'après Burke et coll., 1973).

Cette classification fut ensuite utilisée par de nombreux auteurs (Burke, 1999 ; Celichowski, 2000 ; Chamberlain et Lewis, 1989 ; Clamann, 1993).

Afin de déterminer les différents types de fibres musculaires présents dans une unité motrice, la technique du marquage ATPasique est couplée à la technique de déplétion glycogénique (Kugelberg, 1976). Cette méthode consiste à isoler à partir de la racine ventrale le motoneurone d'une unité motrice et à le stimuler de façon répétitive afin d'épuiser le glycogène contenu dans les fibres musculaires de l'unité motrice. Une coloration par le réactif de Schiff, qui colore spécifiquement le glycogène musculaire (PAS : Periodic Acid-Schiff), est ensuite réalisée sur coupes de muscle : les fibres musculaires déplétées (épuisement des réserves en glycogène des fibres) n'apparaissent pas colorées et appartiennent donc à l'unité motrice en question. Il existe une bonne corrélation entre les propriétés contractiles d'une unité motrice et le type de fibre musculaire qu'elle renferme. En effet, les unités motrices de type S sont composées de fibres lentes de type I, les unités motrices de type FR renferment des fibres rapides de type IIA, et les unités motrices de type FF contiennent des fibres rapides de type IIB (Monti et coll., 2001 ; Nemeth et coll., 1986).

L'ordre de recrutement des unités motrices dépend de la taille du motoneurone qui l'innerve (selon le principe de taille d'Henneman et coll., 1965) et de la force développée par les unités motrices. En effet, les unités motrices, innervées par des motoneurones dont le corps cellulaire est de petite taille, sont appelées « unités motrices de type S » et sont recrutées en premier. Les unités motrices innervées par des motoneurones dont le corps cellulaire est de plus grande taille (unités motrices de types FR, FF) développent des forces puissantes et sont recrutées au fur et à mesure de l'augmentation de la force de contraction (Cope et Pinter, 1995 ; Stuart et Enoka, 1983). Classiquement, l'ordre de recrutement des unités motrices est le suivant : $S > FR > FI > FF$ (quand le paramètre « force croissante » est utilisé).

E. Complexe muscle-tendon

Les muscles sont insérés sur les os par l'intermédiaire de structures spécifiques : les tendons composés de fibres élastiques de collagène. La modélisation du fonctionnement mécanique du complexe muscle-tendon fut introduite par Hill (1938), puis reprise et modifiée par Shorten (1987). Ceci est illustré sur la **figure 3**. Pour ce dernier auteur, un muscle peut être modélisé en trois composantes : 1) une composante contractile (CC) qui génère la force et correspond aux ponts actine-myosine des fibres musculaires, 2) une composante élastique série (CES) qui peut être subdivisée en une partie active (ponts actine/myosine) et une partie passive (tendons), et 3) une composante élastique parallèle (CEP) localisée au niveau du

sarcoleme, du tissu conjonctif (endomysium, périnysium, épimysium...) et de la titine (protéine de liaison entre la myosine et la strie Z d'un sarcomère). Les propriétés fonctionnelles de ces deux composantes sont différentes.

La CES est sollicitée lors d'une contraction musculaire et a pour rôle de transmettre la force développée par la CC aux articulations. La CEP est mise en jeu lorsqu'un muscle inactivé est étiré. Elle rend compte de l'extensibilité passive des muscles squelettiques, c'est-à-dire de l'habilité des muscles à s'étirer sans activation musculaire (Gajdosik, 2001 ; Goubel et Lenseil-Corbeil, 1998).

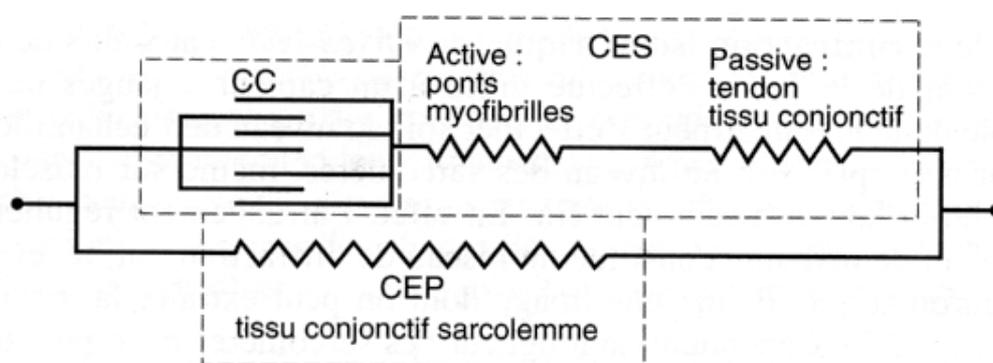


Figure 3 : Modélisation du complexe muscle-tendon (D'après Shorten, 1987).

La genèse d'activités quotidiennes diverses est médiée par les messages nerveux moteurs qui sont régulés par les informations sensorielles issues de récepteurs périphériques à savoir : les récepteurs de la vision, l'appareil vestibulaire de l'oreille interne, les mécanorécepteurs cutanés plantaires, et les propriocepteurs regroupant les organes tendineux de Golgi et les fuseaux neuromusculaires (Bock, 1998 ; Yasuda et coll., 1999). Dans le cadre de ce mémoire de thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement aux récepteurs cutanés plantaires et aux fuseaux neuromusculaires.

II. Les mécanorécepteurs cutanés plantaires

Il existe plusieurs types de mécanorécepteurs cutanés au niveau de la peau glabre de la sole plantaire. Leur morphologie et leur localisation sont illustrées sur la **figure 4**.

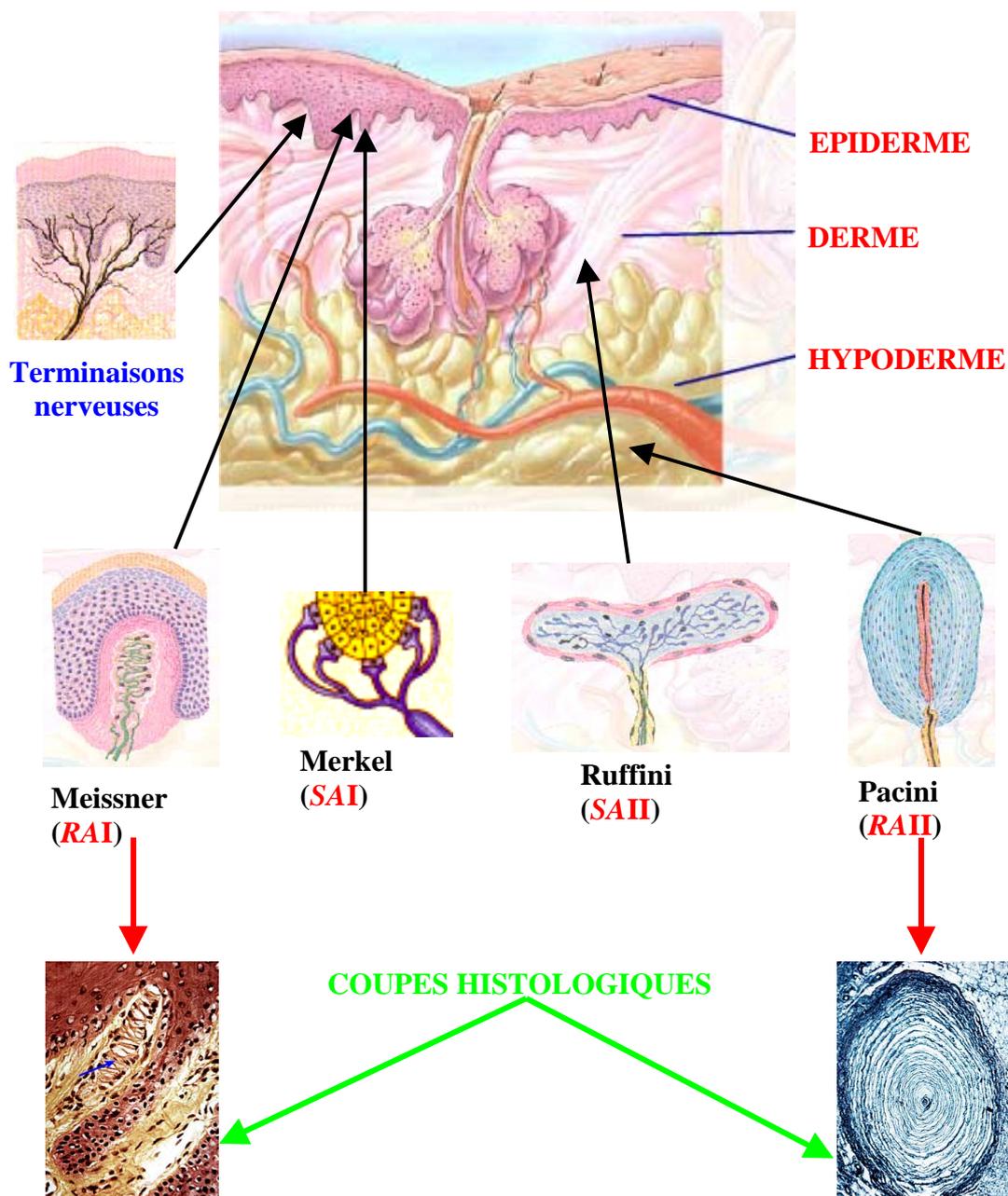


Figure 4 : Coupe transversale de peau : Structure et localisation (flèches noires) des différents types de mécanorécepteurs cutanés plantaires.

Chaque type de récepteur présente une localisation particulière dans la peau et répond à des stimuli mécaniques spécifiques (Hamann, 1995 ; Iggo et Andres, 1982 ; Reznik, 1996). Il est ainsi possible de distinguer plusieurs catégories de récepteurs suivant 1) leur localisation

(superficielle ou profonde) dans les structures de la peau, 2) leur structure, 3) leurs stimuli mécaniques spécifiques, et 4) la taille de leur champ récepteur et leur densité.

Les récepteurs superficiels sont les disques de Merkel et les corpuscules de Meissner, les récepteurs profonds sont les corpuscules de Ruffini et de Pacini. Tous ces récepteurs possèdent des fibres afférentes myélinisées de gros diamètre appartenant aux groupes $A\alpha$ (\varnothing : 12-20 μm) ou $A\beta$ (\varnothing : 6-12 μm). Ils répondent à des stimuli mécaniques non-nociceptifs déformant plus ou moins la peau. La voûte plantaire est innervée par un seul et même nerf, le nerf tibial postérieur. Ce nerf se divise en trois branches : le nerf calcanéen interne qui innerve la zone talonnière, le nerf plantaire interne et le nerf plantaire externe qui se répartissent la plupart de l'innervation de la voûte plantaire, excepté l'arche interne qui est innervée par le nerf saphène interne (**Figure 5**).

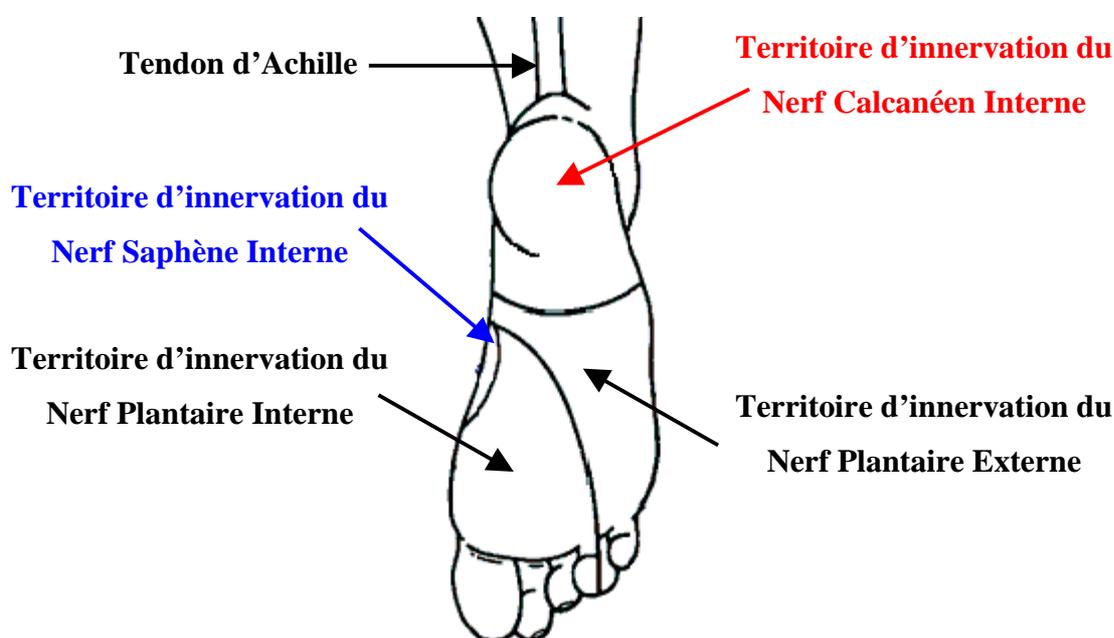


Figure 5 : *Innervations sensibles de la sole plantaire humaine.*

Nous allons maintenant rappeler brièvement les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles de ces différents types de mécanorécepteurs cutanés plantaires.

A. Récepteurs cutanés toniques superficiels (SAI pour « Slow Adapting I » en terminologie anglo-saxonne)

Ces récepteurs sont les disques de Merkel localisés dans l'épiderme. Leurs champs récepteurs sont petits, ponctuels et de forme arrondie ou ovale. Les disques de Merkel sont formés par des fibres myélinisées dont les ramifications terminales s'élargissent en disques venant s'appliquer étroitement sur une cellule spécialisée (cellule de Merkel) contenant des vésicules libérant des peptides qui modulent l'activité de la terminaison nerveuse (Pour revues

voir : Hamann, 1995 ; Munger et Ide, 1988). Ces récepteurs sont localisés au niveau des extrémités des doigts de pied et de la partie centrale de la sole plantaire (Leem et coll., 1993a). Les disques de Merkel répondent à de faibles pressions localisées (enfouissement de la peau) et possèdent une réponse de type phasico-tonique à adaptation lente. En effet, la décharge afférente possède une première phase dynamique dépendante de la vitesse d'établissement du stimulus, suivie d'une décharge tonique irrégulière. Leur décharge se maintient pendant toute la durée d'application du stimulus. Les disques de Merkel codent donc la position et l'intensité du stimulus, ainsi que la vitesse d'indentation de la peau (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993a,b). Ces récepteurs ne possèdent pas d'activité spontanée en l'absence de toute stimulation (Iggo et Muir, 1969 ; Johansson et Vallbo, 1983 ; Kennedy et Inglis, 2002).

B. Récepteurs cutanés toniques profonds (SAII : « Slow Adapting II »)

Il s'agit des corpuscules de Ruffini situés dans le derme et possédant de larges champs récepteurs. Ils possèdent une capsule allongée en forme de fuseau (Brown et Iggo, 1967 ; Hamann, 1995). Leur localisation est vaste puisqu'ils se répartissent sur toute la surface de la sole plantaire, excepté au niveau des extrémités distales des doigts. Ces récepteurs se situent également au niveau des articulations des doigts de pied et de la cheville (Leem et coll., 1993a). Les corpuscules de Ruffini répondent à de faibles pressions appliquées perpendiculairement à la peau, mais sont également activés par des étirements et glissements de la peau (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993a,b). Tout comme les disques de Merkel, la décharge des corpuscules de Ruffini est biphasique et présente une phase dynamique dépendante de la vitesse d'établissement du stimulus suivie d'une adaptation lente mais très régulière (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993a). A l'inverse des récepteurs SAI, les corpuscules de Ruffini possèdent une activité spontanée (Johansson et Vallbo, 1983 ; Leem et coll., 1993a). Grâce à leur ancrage mécanique dans le derme (fibres de collagène traversant la capsule et s'attachant au derme), ils répondent également à des étirements de la peau. Cette sensibilité est directionnelle, ce qui permet à ces récepteurs d'informer le système nerveux central sur les forces et les directions des cisaillements cutanés accompagnant les mouvements articulaires du pied (Kennedy et Inglis, 2002). Les récepteurs SAI sont sensibles à la position et aux mouvements des articulations, ils sont donc impliqués dans la proprioception (Gandevia et coll., 1992 ; Haman, 1995 ; Leem et coll., 1993a ; Lynn, 1994 ; McCloskey, 1974).

En résumé, les 2 types de récepteurs à adaptation lente (SAI et SAI) peuvent donc être distingués en fonction de critères physiologiques (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993a) par :

1) la présence d'une décharge tonique régulière (SAII) ou irrégulière (SAI), 2) la sensibilité (SAII) ou non (SAI) aux étirements de la peau, et 3) la présence (SAII) ou non (SAI) d'une activité spontanée (Brown et Iggo, 1967 ; Johansson et Vallbo, 1983).

C. Récepteurs cutanés phasiques superficiels (RAI : « Rapid Adapting I »)

Il s'agit des corpuscules de Meissner qui font partie de ce groupe et sont localisés immédiatement sous l'épiderme dans les couches externes du derme et possèdent des champs récepteurs petits et étroits. Morphologiquement, ce sont des récepteurs allongés et formés d'une capsule de tissu fibreux renfermant plusieurs lamelles de cellules de Schwann. Au centre de la capsule, se trouvent une ou plusieurs fibres afférentes qui s'enroulent en spirale autour de cellules gliales (Hamann, 1995). Tout comme les récepteurs SAI, les corpuscules de Meissner se répartissent au niveau des extrémités des doigts de pied et de la partie centrale de la sole plantaire (Leem et coll., 1993a). Ce sont des récepteurs à adaptation rapide particulièrement sensibles à la vitesse d'établissement du stimulus. Ils répondent à de faibles pressions et détectent les variations de contact léger des objets avec la peau (Hamann, 1995 ; Johansson et Vallbo, 1983 ; Leem et coll., 1993a,b). Ces récepteurs sont également sensibles aux vibrations basses fréquences (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993b). En effet, ils déchargent à la fréquence du stimulus vibratoire pour des fréquences comprises entre 5 et 40 Hz (Iggo et Ogawa, 1977 ; Leem et coll., 1993a ; Talbot et coll., 1968).

D. Récepteurs cutanés profonds sensibles à la vibration (RAII : « Rapid Adapting II »)

Les corpuscules de Pacini sont localisés dans les couches profondes du derme, les tissus conjonctifs sous-cutanés et au niveau des articulations. Ces récepteurs sont les mécanorécepteurs les plus sensibles et possèdent les champs récepteurs les plus larges. Ils possèdent des terminaisons nerveuses de grande taille, non ramifiées et encapsulées. La capsule est en forme de lamelles d'oignon dans laquelle les membranes centrales sont séparées de la lamelle externe par un espace rempli de liquide (Hamann, 1995 ; Munger et Ide, 1988). Ces récepteurs ont une répartition large et sont présents sur toute la sole plantaire (Leem et coll., 1993a). Ce sont des récepteurs phasiques à adaptation rapide qui ne répondent ni à la vitesse, ni à la durée de stimulation (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993a,b). Ils s'adaptent plus rapidement au stimulus que les corpuscules de Meissner et sont sensibles uniquement aux variations rapides d'intensité et donc à l'accélération de la déformation cutanée. Les stimuli spécifiques des récepteurs RAI sont les vibrations hautes fréquences. En effet les corpuscules de Pacini déchargent optimalement pour des fréquences de vibrations comprises entre 150-300 Hz et d'amplitudes comprises entre 5 et 10 μm . Cependant, ils sont

activés pour une gamme de vibrations allant de 30 à 1500 Hz (Hamann, 1995 ; Leem et coll., 1993a,b). Bien qu'ils soient localisés profondément, les récepteurs *RAII* peuvent répondre à des stimulations superficielles puisque ces récepteurs possèdent des seuils très bas. En effet, Talbot et coll. (1968) ont observé des réponses produites par des indentations de moins d'1 μm .

E. Répartition et seuils des mécanorécepteurs cutanés de la sole plantaire

Les seuils moyens des mécanorécepteurs cutanés de la sole plantaire humaine et de Rat, ainsi que leur pourcentage de répartition, sont indiqués dans le **tableau 2**.

	Rat (Leem et coll., 1993a)		Homme (Kennedy et Inglis, 2002)	
	Pourcentage de répartition	Seuils moyens	Pourcentage de répartition	Seuils moyens
Merkel (SAI)	30 %	6.44 \pm 2.49 mN	14 %	35.6 mN
Ruffini (SAII)	24 %	8.2 \pm 4.41 mN	15 %	115.3 mN
Meissner (RAI)	35 %	5.69 \pm 3.28 mN	57 %	11.8 mN
Pacini (RAII)	8 %	0.97 \pm 0.56 mN	14 %	4 mN

Tableau 2 : Pourcentage de distribution et seuils moyens des 4 types de mécanorécepteurs cutanés plantaires chez le Rat et chez l'Homme.

F. Réflexes mis en jeu par la stimulation des afférences cutanées plantaires

La stimulation des mécanorécepteurs cutanés de la sole plantaire donne naissance à un réflexe ipsilatéral de flexion qui apparaît soit comme une légère flexion articulaire en réponse à une stimulation tactile légère de la sole plantaire, soit comme un retrait complet du membre inférieur en réponse à une stimulation plus forte (pression forte ou stimulation nociceptive). Le réflexe ipsilatéral de flexion est poly-synaptique puisque le temps central du réflexe est d'environ 3 à 4 ms. Ce réflexe s'organise de la façon suivante : les messages afférents cutanés de la sole plantaire stimulent les motoneurons α des muscles fléchisseurs ipsilatéraux via des interneurons excitateurs. Les muscles extenseurs ipsilatéraux sont, eux, rendus inactifs par le biais d'interneurons inhibiteurs. L'action finale est une flexion du membre ipsilatéral.

Les actions réflexes déclenchées par stimulation des afférences issues des récepteurs cutanés ne se limitent pas au membre stimulé mais peuvent s'étendre au membre contralatéral. Ainsi, si on augmente progressivement l'intensité de la stimulation, la flexion du membre stimulé s'accompagnera de l'extension du membre contralatéral. C'est le réflexe d'extension croisée illustré sur la **figure 6**. En effet, les afférences cutanées du membre ipsilatéral projettent sur des interneurons excitateurs des motoneurons α des muscles

extenseurs contralatéraux, mais projettent aussi sur des interneurons inhibiteurs des motoneurones α innervant les muscles fléchisseurs contralatéraux. Il en résulte une extension du membre contralatéral.

Ce réflexe est illustré ci-dessous.

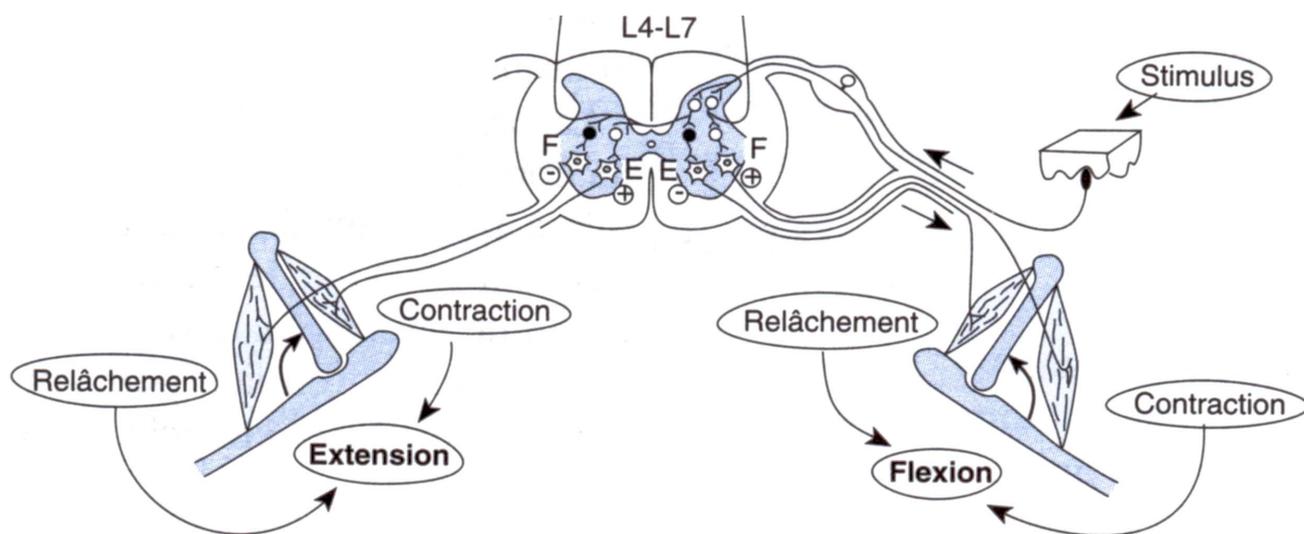


Figure 6 : Organisation du réflexe d'extension croisée chez le Chat (Richard et Orsal, 1994)

F: Motoneurones innervant les muscle fléchisseurs

E : Motoneurones innervant les muscle extenseurs

+ : activation

- : inhibition

III. Les fuseaux neuromusculaires

A. Morphologie, histochimie et immunohistochimie des fibres intrafusales

1. Morphologie des fibres intrafusales

Les fuseaux neuromusculaires sont identifiés comme des groupes de petites fibres musculaires modifiées entourées par une capsule de tissu conjonctif (Kucera et coll., 1978). Dans la région équatoriale des fuseaux, ces fibres particulières, dénommées fibres intrafusales, sont dépourvues de myofibrilles et la capsule s'élargit pour former l'espace intracapsulaire ou périaxial rempli d'un glycosaminoglycane, l'acide hyaluronique (Fukami, 1986). Le rôle de la capsule n'est pas complètement résolu. Il est clair que la capsule des fuseaux agit comme une barrière très hermétique entre l'espace extracellulaire du muscle et l'espace intracapsulaire (Kennedy et Yoon, 1979). Le potentiel transcapsulaire a été mesuré à l'aide de micropipettes de verre remplies de KCl 3M. Fukami (1986) a montré que le potentiel de l'espace intracapsulaire était de -15 mV et que ce potentiel négatif était attribué au hyaluronate chargé négativement et contenu dans cet espace. La création d'une brèche par microdissection dans la capsule et l'addition d'une hyaluronidase induisent une chute de la fréquence de décharge de repos et de la réponse à l'étirement des terminaisons sensorielles. Cependant, dans ces fuseaux ainsi traités, l'augmentation de la concentration en ions K^+ ou la diminution de la concentration en ions Ca^{2+} restaurent la fréquence de décharge des terminaisons à un niveau contrôle. De plus, Fischer et Schäfer (2000) ont montré que lorsque la capsule d'un fuseau isolé du muscle tenuissimus de Chat est partiellement détruite, une élévation de la concentration en Ca^{2+} du milieu extracellulaire entraîne une diminution de la décharge des terminaisons primaires et de manière moins marquée des terminaisons secondaires, alors qu'une diminution de la concentration en Ca^{2+} du milieu extracellulaire entraîne une augmentation de la décharge de ces deux types de terminaisons sensorielles. Rien ne se passe lorsque la capsule reste intacte.

Ainsi, la présence de hyaluronate chargé négativement apparaît influencer la réponse à l'étirement des terminaisons sensorielles. La capsule limiterait donc les fluctuations de la composition ionique du fluide de l'espace intracapsulaire entourant les terminaisons. En effet, durant la contraction musculaire, les variations de la concentration extracellulaire en ions K^+ modifierait la réponse des terminaisons sensorielles.

Trois régions sont arbitrairement définies dans un fuseau : 1) la région A encapsulée composée de la zone équatoriale et juxta-équatoriale et comprenant l'espace périaxial, 2) la région B polaire encapsulée qui s'étend de la fin de l'espace périaxial à la fin de la capsule, et 3) la région C extracapsulaire (Kucera et coll., 1978). Certaines fibres intrafusales possèdent dans leur région équatoriale des myonuclei disposés en paquet et sont appelées **fibres à sacs**

nucléaires (ou fibres « bag » en terminologie anglo-saxonne), alors que pour d'autres fibres intrafusales, les myonuclei sont alignés et forment une chaîne d'où leur nom de **fibres à chaînes** (Boyd, 1962). Cela est illustré sur la **figure 7**.

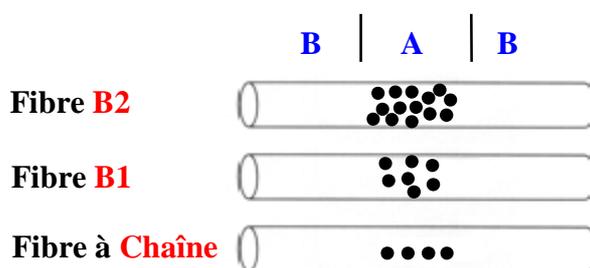


Figure 7 : Répartition des myonuclei dans la région A des fibres à sacs et à chaînes

Plus précisément, trois types de fibres intrafusales sont distingués sur la base de critères morphologiques (accumulation de myonuclei, diamètre, longueur) (Banks et coll., 1982), histochimiques (Kucera et coll., 1978 ; Ovalle et Smith, 1972 ; Soukup, 1976) et immunohistochimiques (Kucera et Walro, 1989a ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Soukup et coll., 1995 ; Walro et Kucera, 1999 ; Wang et coll., 1997). Les fibres à sacs nucléaires, classées d'un point de vue terminologique en fibres **B1** et **B2**, possèdent plus de myonuclei et sont plus longues et plus grosses que les fibres à chaînes (Milburn, 1973 ; Soukup, 1976 ; Walro et Kucera, 1990). Quatre critères permettent de différencier les fibres B2 des fibres B1 : 1) les fibres B2 sont les premières fibres à se former durant le développement embryologique des fuseaux, 2) elles sont plus longues et leur diamètre est plus important que celui des fibres B1, 3) les fibres B2 possèdent plus de noyaux dans la région équatoriale, et 4) elles sont toujours présentes dans tous les fuseaux à l'inverse des fibres B1 (Kucera et coll., 1978, 1989 ; Milburn, 1973 ; Soukup, 1976). Chez le Rat, les trois types de fibres intrafusales possèdent des diamètres plus petits (6-16µm) que ceux des fibres extrafusales (Soukup, 1976). Ceci est valable pour d'autres espèces. Les fibres B2 et B1 s'étendent au-delà de la capsule, alors que les fibres à chaînes nucléaires ne possèdent pas de région extracapsulaire excepté les longues fibres à chaînes, qui s'étendent 1 mm au-delà de la capsule chez le Chat (Kucera, 1982 ; Kucera et coll., 1978 ; Kucera et Hughes, 1983 ; Kucera et Walro, 1989a). Enfin, il faut rappeler que chez le Rat, la longueur des fuseaux neuromusculaires des muscles des membres postérieurs est comprise entre 3 et 5 mm et les fuseaux contiennent habituellement une fibre B1, une fibre B2 et deux fibres à chaînes (Kucera et coll., 1978 ; Zelena et Soukup, 1973).

Il est également possible de distinguer les trois types de fibres intrafusales en fonction de la distribution de leurs fibres élastiques. Chez le Chat et le Rat, la distribution

des fibres élastiques le long des différents types de fibres intrafusales n'est pas uniforme (Cooper et Gladden, 1974 ; Gladden, 1976 ; Walro et Kucera, 1985). Cooper et Gladden (1974) ont ainsi observé chez le Chat, un nombre important de fibres élastiques autour des fibres à sacs, alors que ce nombre est restreint au niveau des fibres à chaînes en particulier dans l'espace intracapsulaire et le début de la région équatoriale. Dans les régions polaires, les fibres B2 possèdent plus de fibres élastiques que les fibres B1 dont les fibres élastiques sont beaucoup plus fines (Gladden, 1976). En revanche, dans les régions comprenant l'espace périaxial, les fibres B2 possèdent beaucoup moins de fibres élastiques que les fibres B1 (Cooper et Gladden, 1974). Dans la région équatoriale, le nombre de fibres élastiques entourant les fibres à sacs diminue, alors qu'au contraire, celui des fibres élastiques entourant les fibres à chaînes augmente. Les fuseaux non soumis à une tension ont leurs fibres à sacs qui restent cependant tendues, alors que les fibres à chaînes deviennent flasques. Cela résulte probablement des différences de répartitions des fibres élastiques le long des différents types de fibres intrafusales. Chez l'Homme, les deux types de fibres à sacs sont distingués sur la base de leur distribution en fibres élastiques. Les fibres à sacs, possédant une quantité très importante de fibres élastiques sur toute leur longueur, sont les fibres qui présentent les plus petits diamètres (fibre B1), alors que dans l'autre type de fibre à sac, les fibres élastiques sont uniquement localisées de part et d'autre de la région équatoriale (fibre B2). Chez le Rat, la distribution des fibres élastiques le long des différents types de fibres intrafusales est similaire à celle observée chez le Chat et l'Homme (Cooper et Gladden, 1974).

2. Propriétés histochimiques et immunohistochimiques

2.1. *Activité ATPasique*

Les trois catégories de fibres intrafusales peuvent être différenciées en étudiant leur activité ATPasique après une pré-incubation avec des solutions de pH acide ou basique (Ovalle et Smith, 1972). Cette activité ATPasique est illustrée sur la **figure 8**.

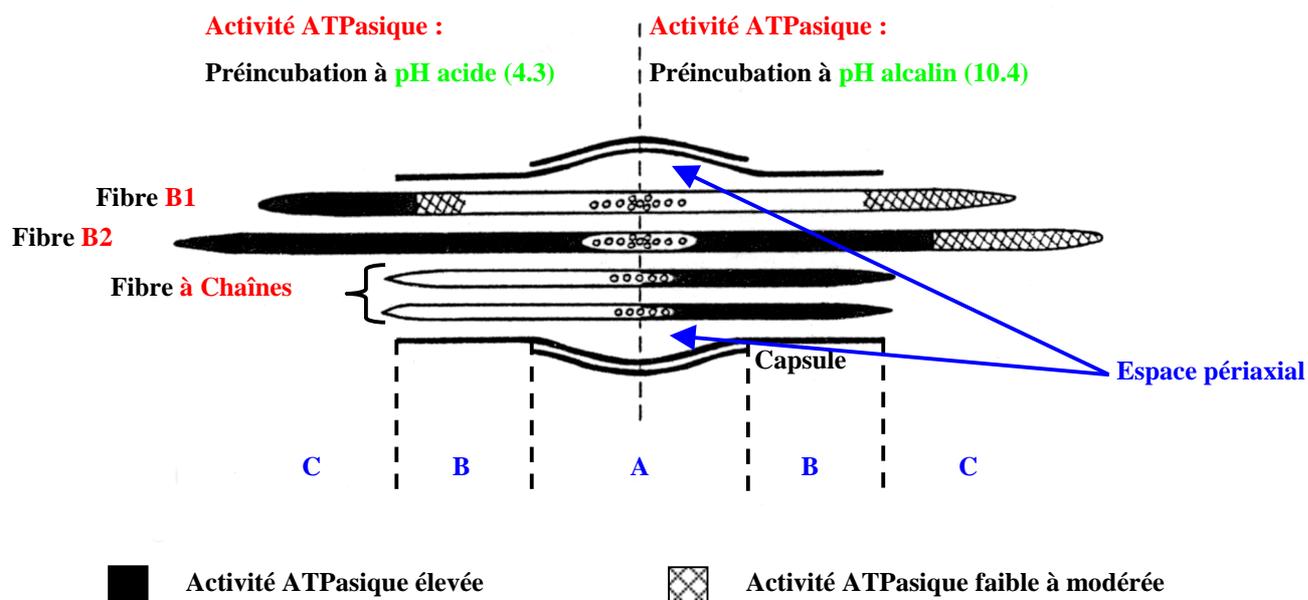


Figure 8 : Variation régionale de l'activité ATPasique le long des trois types de fibres intrafusales après une préincubation à pH acide et basique (D'après Soukup et Novotova, 1996)

Les fibres B1 n'ont pas ou peu d'activité ATPasique dans la région A et le début de la région B, ce qui est dû à l'absence d'expression des isoformes rapides et de l'isoforme lente MHC I dans ces régions (Soukup, 1976). Vers les pôles et dans les régions C, les fibres B1 présentent une activité ATPasique élevée et stable à pH acide et faible à modérée à pH alcalin. L'activité ATPasique stable de la fibre B1 à pH acide dans la fin de la région B et dans la région C serait due à la présence de l'isoforme lente MHC I vers les parties polaires de cette fibre intrafusale.

Les fibres B2 possèdent une activité ATPasique stable et élevée à pH acide et basique sur toute leur longueur, excepté vers la fin de la région C où l'activité à pH basique diminue fortement. Cette double activité ATPasique de la fibre B2 serait liée à l'expression de la MHC I et des isoformes rapides de MHC le long de cette fibre.

Enfin, les fibres à chaînes présentent une activité ATPasique stable à pH alcalin et labile à pH acide sur toute leur longueur, ce qui serait à corrélérer à l'expression des isoformes de MHC rapides et de l'isoforme de MHC néonatale associée à l'absence d'expression de l'isoforme lente MHC I (Khan et Soukup, 1988 ; Kucera et coll., 1978).

2.2. Immunohistochimie

Certaines isoformes de MHC comme la MHC I et les isoformes rapides exprimées dans les fibres extrafusales sont également exprimées par les fibres intrafusales

(Rowlerson et coll., 1985 ; te Kronnie et coll., 1981). Cependant, d'autres isoformes de MHC sont spécifiquement détectées dans les fibres intrafusales. Il s'agit de l'isoforme de MHC slow-tonic et de la MHC α -cardiac qui ne sont jamais exprimées chez l'adulte dans les fibres extrafusales des muscles squelettiques des membres postérieurs (Kucera et Walro, 1989b, 1990 ; Pedrosa et coll., 1990 ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Soukup et coll., 1995). L'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic et de l'isoforme de MHC α -cardiac dans les fibres intrafusales est respectivement corrélée à l'innervation sensitive et à l'innervation motrice (Kucera et Walro, 1988, 1991a), comme nous allons l'argumenter dans le troisième paragraphe de ce chapitre. De plus, les isoformes de MHC embryonnaire et néonatale, exprimées uniquement dans les fibres extrafusales au cours du développement, sont toujours exprimées dans les fibres intrafusales matures et adultes (Maier et coll., 1988 ; Rowlerson et coll., 1985 ; Walro et Kucera, 1999). La présence de l'innervation afférente serait donc responsable du maintien de l'expression de ces deux isoformes de MHC dans les fibres intrafusales (Walro et Kucera, 1999).

L'expression des différentes isoformes de MHC le long des différents types de fibres intrafusales est illustrée sur la **figure 9**.

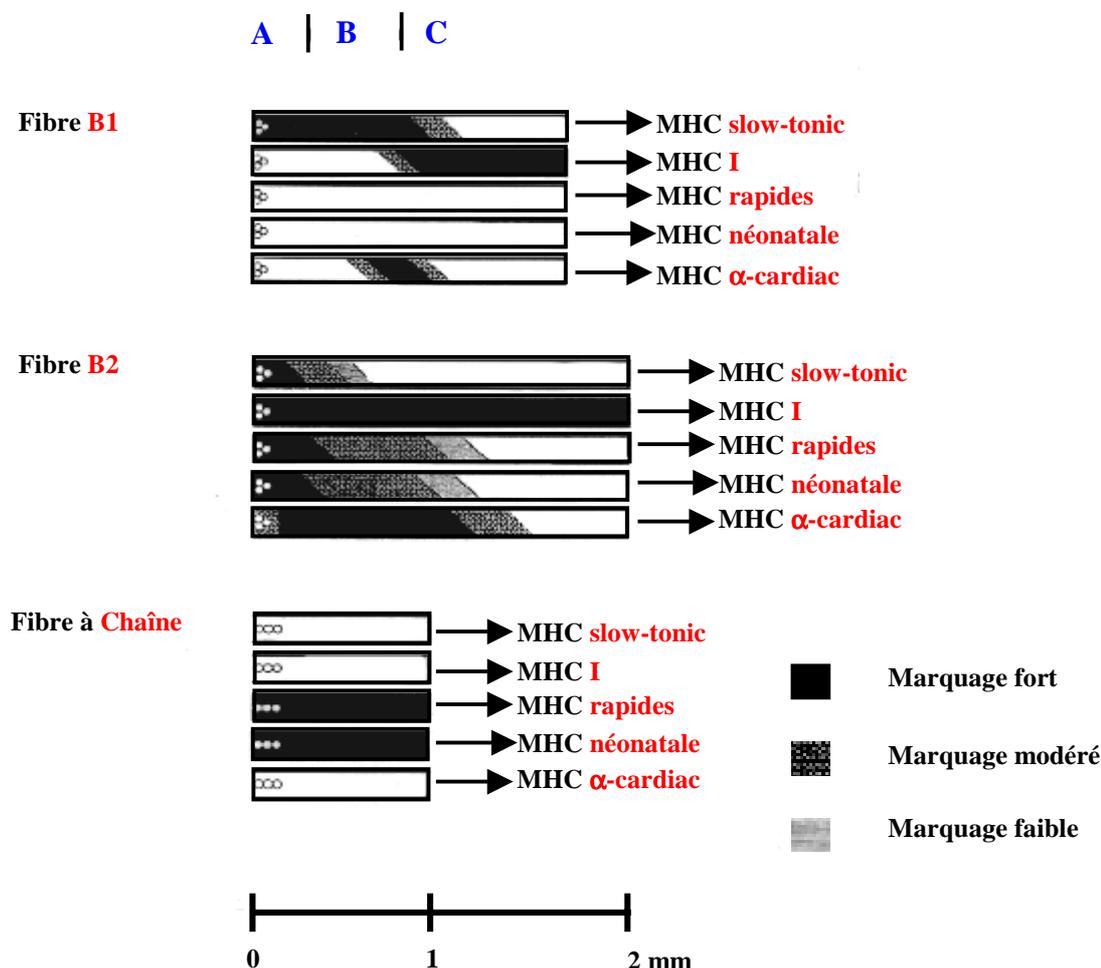


Figure 9 : Variation régionale d'expression des différentes isoformes de MHC le long des trois types de fibres intrafusales chez le Rat (D'après Pedrosa-Domellöf et coll., 1991). Les parties des fibres figurées en blanc indiquent une absence de marquage.

2.3. Variations régionales d'expression des isoformes de MHC le long des fibres intrafusales B1 et B2

Chaque type de fibre intrafusale exprime un pattern spécifique d'isoformes de MHC, qui varie le long des fibres intrafusales à sacs nucléaires (Kucera et coll., 1992 ; Pedrosa et coll., 1989, 1990 ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Soukup et coll., 1990a, 1995). Ceci pourrait expliquer les variations régionales d'activité ATPasique le long de ces fibres (Soukup, 1976). De telles variations d'expression le long des fibres B1 et B2 ont été décrites dans la littérature pour les isoformes de MHC slow-tonic et MHC α -cardiac (Kucera et coll., 1992 ; Pedrosa et coll., 1989 ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991). Les données obtenues par ces auteurs sont les suivantes : les fibres B2 expriment de

modérément à fortement la MHC α -cardiac dans les régions intracapsulaires, ensuite l'expression de cette isoforme diminue vers les pôles. En revanche, les fibres B1 expriment uniquement l'isoforme de MHC α -cardiac sur une courte distance vers les parties polaires. Les fibres à chaînes n'expriment jamais cette isoforme de MHC.

Dans le soleus de Rat adulte, les fibres B1 expriment uniformément l'isoforme de MHC embryonnaire sur toute leur longueur et la MHC I vers les pôles. Dans ce même muscle, les fibres B2 expriment uniformément la MHC I sur toute leur longueur, alors que l'expression des isoformes de MHC slow-tonic, rapides, embryonnaire et néonatale n'est pas uniforme sur toute leur longueur.

Les fibres à chaînes expriment les isoformes de MHC rapides et néonatale de manière uniforme sur toute leur longueur (Maier et coll., 1988 ; Pedrosa et coll., 1989). La fibre B2 exprime au moins 6 isoformes de MHC (embryonnaire, néonatale, MHC I, α -cardiac, slow-tonic et les isoformes rapides de MHC). La fibre B1 exprime 4 isoformes de MHC (embryonnaire, MHC I, slow-tonic, et α -cardiac) et les fibres à chaînes renferment 2 isoformes de MHC (néonatale et les isoformes rapides de MHC). Ceci est illustré sur **la figure 9**.

3. Régulation des isoformes de MHC le long des fibres intrafusales : importance de l'innervation afférente et motrice.

L'expression des isoformes de MHC dans les fibres intrafusales dépend des propriétés intrinsèques de la lignée de myoblastes à l'origine de chaque type de fibre intrafusale (Pedrosa et coll., 1990 ; Pedrosa_Domellof et coll., 1991 ; Soukup et coll., 1990a, 1993 ; Soukup et coll., 1995 ; Walro et Kucera, 1999). Cependant, l'importance de l'innervation sensitive et motrice dans le développement et l'expression des différentes isoformes de MHC a été démontrée en supprimant sélectivement soit la première (déafférentation par section des racines dorsales) soit la seconde (déefférentation par section des racines ventrales) durant les stades fœtal ou néonatal (pour revues voir : Maier, 1997 ; Soukup et coll., 1995 ; Soukup et Novotova, 1996 ; Wang et coll., 1997). Des résultats obtenus dans ces différentes conditions expérimentales, on peut affirmer que la régulation de l'expression des MHC le long des différents types de fibres intrafusales est très ambiguë et reflète une interaction complexe entre les influences inductives et suppressives qui dépendent de l'innervation sensitive et motrice. Ce point sera abordé dans la partie suivante portant sur le rôle des afférences musculaires et de l'innervation motrice dans cette régulation.

La capacité inductive de l'innervation afférente est très influente à l'équateur des fibres intrafusales où la grande majorité des myonuclei est accumulée. Elle diminue vers les régions

juxta-équatoriales et polaires. La diminution de l'influence sensorielle sur les noyaux pourrait expliquer les variations régionales de l'expression de certaines isoformes de MHC dont l'expression est forte dans la région A et s'affaiblit vers les pôles des fibres intrafusales à sacs nucléaires (Kucera et Walro, 1988, 1989a,b ; Kucera et coll., 1992 ; Maier et coll., 1988 ; Pedrosa et coll., 1989, 1990 ; Pedrosa et Thornell, 1990). De plus, un certain nombre de protéines, dont les isoformes de MHC, restent localisées à proximité des noyaux responsables de leur synthèse (Hall et Ralston, 1989). La question de l'existence de domaines nucléaires dans les fibres intrafusales se pose alors. En effet, il est possible que les variations régionales d'expression des isoformes de MHC le long des fibres intrafusales soient dues à l'existence de domaines nucléaires sous l'influence de l'innervation sensitive et/ou motrice (Soukup et coll., 1990a, 1995).

Plusieurs études ont montré que l'innervation afférente était nécessaire à la formation, la différenciation et à l'expression des isoformes de MHC spécifiques du fuseau comme l'isoforme de MHC slow-tonic, et que l'innervation motrice contribuait aux variations régionales d'expression des isoformes de MHC le long des fibres intrafusales à sacs nucléaires (Kucera et Walro, 1988 ; Soukup et coll., 1990a ; Soukup et coll., 1995 ; Walro et Kucera, 1999 ; Zelena, 1994).

3.1. Rôle de l'innervation afférente

L'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic dépend de l'innervation afférente. En effet, l'utilisation de la microscopie électronique associée à l'immunohistochimie a permis de montrer que l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic n'est détectable que lorsque l'innervation afférente est en contact avec les myotubes (Kucera et coll., 1989 ; Kucera et Walro, 1990a). Les fibres B2 et B1 reçoivent respectivement une innervation fusimotrice au 20^{ème} jour de gestation et à la naissance, en général, un à deux jours après l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic (Kucera et Walro, 1988 ; Kucera et coll., 1989). L'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic dans les fibres B1 et B2 est plus importante dans la région équatoriale (A), là où se situent les terminaisons afférentes, et diminue vers les parties polaires (Kucera et Walro, 1989a,b ; Kucera et Walro, 1991a). Enfin, une dénervation ou une déafférentation (et non une déefférentation) des muscles des membres postérieurs de Rats nouveau-nés entraînent une disparition de l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic dans les fibres à sacs nucléaires (Kucera et Walro, 1987, 1988 ; Kucera et coll., 1993 ; Soukup et coll., 1990a).

3.2. Rôle de l'innervation motrice (innervation γ et/ou β)

Bien que l'innervation sensitive soit indispensable à l'expression de la MHC slow-tonic dans les fibres intrafusales à sacs nucléaires, l'innervation motrice induit également des variations régionales dans l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic le long des fibres B2. Les effets d'une déafférentation néonatale diffèrent suivant le type de fibre intrafusale à sacs nucléaires. L'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic dans les fibres B1 n'est pas ou peu affectée par une déafférentation. En revanche, la fibre B2, qui exprime en condition contrôle la MHC slow-tonic uniquement dans sa zone A et le début de sa zone B, voit l'expression de cette isoforme de MHC s'étendre sur toute sa longueur (Kucera et Walro, 1988 ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Pedrosa et Thornell, 1990 ; Soukup et coll., 1990a). L'innervation motrice semble donc être responsable de la diminution et de la suppression de l'isoforme de MHC slow-tonic dans la région C et la fin de la région B de la fibre B2 (Soukup et coll., 1990a). L'influence de l'innervation motrice sur la variation régionale d'expression de l'isoforme MHC I est également spécifique du type de fibre intrafusale à sacs nucléaires. Sa présence a un effet inhibiteur sur l'expression de la MHC I dans les régions A et B de la fibre B1 mais n'a apparemment pas d'effet sur la fibre B2 qui continue à exprimer uniformément la MHC I sur toute sa longueur après une déafférentation (Soukup et coll., 1990a).

L'expression de l'isoforme de MHC α -cardiac dans les fibres intrafusales B1 et B2 est induite et maintenue par la présence de l'innervation motrice. Au cours du développement, l'expression de l'isoforme de MHC α -cardiac apparaît dans la fibre B2 un jour après le contact avec l'innervation γ motrice et est exprimée par la suite sur toute sa longueur. Au niveau de la fibre B1, l'isoforme de MHC α -cardiac apparaît aussi après l'acquisition de l'innervation fusimotrice gamma et est préférentiellement localisée vers les parties polaires. Après une déafférentation néonatale, l'expression de l'isoforme de MHC α -cardiac est diminuée dans les régions A et B de la fibre B2, alors qu'elle n'est plus jamais exprimée dans la fibre B1. L'innervation motrice est donc impliquée dans la régulation de l'expression de l'isoforme de MHC α -cardiac le long des fibres à sacs nucléaires (Pedrosa et coll., 1990). Les fibres nucléaires à chaînes semblent ne pas être affectées par la suppression de l'innervation motrice et conservent le même pattern d'expression pour les isoformes de MHC rapides et l'isoforme de MHC néonatale (Kucera et Walro, 1988 ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Soukup et coll., 1990a).

Chez les Rats adultes, une déafférentation ou une déafférentation a moins d'effets sur les fuseaux, mais l'expression de certaines isoformes de MHC le long des fibres intrafusales est cependant modifiée. En effet, Soukup et coll. (1994) ont démontré que

toutes les isoformes de MHC exprimées dans les fuseaux de Rats adultes persistent 3 à 12 mois après section du nerf sciatique, contrairement à ce qui se passe lors d'une dénervation ou d'une déafférentation fœtale ou neonatale (pour revues voir : Maier, 1997 ; Soukup et coll., 1995 ; Soukup et Novotova, 1996). Plus spécifiquement, chez le Rat adulte déafférenté, la fibre B1, qui n'exprime jamais l'isoforme de MHC embryonnaire (Maier et coll., 1988), surexprime cette isoforme sur toute sa longueur et cesse d'exprimer l'isoforme de MHC α -cardiac dans la région B (Wang et coll., 1997). A l'inverse, la fibre B2 continue d'exprimer l'isoforme de MHC α -cardiac mais de manière moins intense et exprime plus fortement la MHC embryonnaire dans les régions A et B (Wang et coll., 1997). Cela est en accord avec les données obtenues dans les muscles de Rats nouveau-nés déafférentés et confirme que l'expression de la MHC α -cardiac dépend bien de l'innervation motrice (Pedrosa et coll., 1990). Les autres isoformes de MHC ne sont pas affectées par une dénervation motrice.

Après une déafférentation, l'expression de la MHC néonatale dans les fibres B2 et chaînes est diminuée alors que l'expression de l'isoforme MHC IIA est surexprimée dans les régions A et B des fibres à chaînes dont le profil de MHC ressemble à celui des fibres extrafusales (Wang et coll., 1997).

Chez le Rat adulte, l'ablation chirurgicale des afférences et des ganglions dorsaux (L₃-L₆) altère les modalités d'expression des isoformes de MHC des fibres intrafusales du muscle extensor digitorum longus (EDL), alors qu'une section des racines dorsales au-dessus du ganglion n'entraîne pas de changement d'expression (Walro et coll., 1997). Ces auteurs suggèrent que les facteurs transportés antérogradement des afférences vers les fibres intrafusales pourraient réguler l'expression des MHC des fibres intrafusales. Cela avait déjà été suggéré par Zelena (1976). Une telle déafférentation du muscle EDL de Rat adulte entraîne une surexpression de l'isoforme MHC I dans les fibres B1 (Walro et coll., 1997). En condition normale, la fibre B1 exprime l'isoforme MHC I dans les régions polaires extracapsulaires, alors qu'après une déafférentation, l'expression de cette isoforme de MHC s'étend dans la région B, ce qui suggère que l'influence inductive de l'innervation motrice est réprimée par la présence de l'innervation afférente (Walro et coll., 1997).

La persistance de la plupart des isoformes de MHC dans les fuseaux de muscles de Rat adultes déafférentés ou déafférentés montre que le « turnover » des MHC est plus lent que durant la période néonatale. Par exemple, McWhorter et coll. (1995) ont observé que l'ARNm codant pour l'isoforme de MHC α -cardiac cesse d'être transcrit 3 jours après une dénervation, alors que l'isoforme de MHC α -cardiac était encore détectable par

immunohistochimie 18 jours plus tard. Ces données indiquent que des perturbations dans l'innervation motrice et afférente entraînent des changements moins sévères dans les fibres intrafusales adultes que durant le développement des fuseaux (période embryonnaire et néonatale).

4. Développement des fuseaux neuromusculaires

Le développement des fuseaux neuromusculaires a été étudié sur la Souris, le Rat et le Chat dont les périodes de gestation sont respectivement de 19-20 jours, 21 jours et 63 jours (Maier et coll., 1997). Il s'effectue en trois phases : 1) *une phase de formation* s'étendant jusqu'à l'apparition de l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic dans les myotubes précurseurs de la fibre B2. Cette phase correspond à l'assemblage des myotubes précurseurs des fibres intrafusales qui expriment les mêmes isoformes de MHC que les myotubes précurseurs des fibres extrafusales (Kucera et Walro, 1990a), 2) *une phase de transformation* qui est caractérisée par la transformation des myotubes précurseurs des fibres intrafusales en fibres B1, B2 et chaînes exprimant les isoformes de MHC caractéristiques des fuseaux, et 3) *une phase de maturation* des fibres intrafusales de manière à ce qu'elles acquièrent les profils histochemiques et immunohistochemiques caractéristiques des fibres intrafusales adultes (Kucera et coll., 1978 ; Kucera et Walro, 1989b). Le début de la phase de transformation est marqué par l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic dans les myotubes précurseurs des fibres B2. La phase de transformation de la fibre B1 est caractérisée par l'émergence de la MHC I et de la MHC slow-tonic mais aussi par la diminution de l'expression des isoformes de MHC néonatale et rapides. Bien qu'au début de la phase de maturation l'activité ATPasique et le pattern d'expression des isoformes de MHC dans les trois types de fibres intrafusales soient bien définis, des ajustements dans les niveaux d'expression de certaines isoformes de MHC se poursuivent jusqu'à la fin de la troisième semaine postnatale (Pedrosa-Domellof et coll., 1991). Le processus de maturation est plus complexe dans les fibres à sacs qu'à chaînes, et plus complexe pour la fibre B1 que pour la B2. La maturation de la fibre B1 implique des changements dans les niveaux d'expression des isoformes de MHC : néonatale, rapides, lente de type I, et α -cardiac. Les changements dans la B2 se limitent à une modération de l'expression des isoformes de MHC néonatale et rapides, alors que les fibres à chaînes maintiennent l'expression de ces isoformes (Kucera et Walro, 1989a,b ; Pedrosa et Thornell, 1990).

Le développement et la maturation des fuseaux neuromusculaires des muscles de Rats s'étendent du 17-18^{ème} jour de gestation à la 4^{ème} semaine postnatale (Zelena, 1994). Au 18^{ème} jour fœtal, seule la microscopie électronique permet de visualiser la capsule, puisque celle-ci

est beaucoup trop fine pour être observée en microscopie optique (Kucera et coll., 1989 ; Landon, 1972). Les myotubes précurseurs des fibres B2 peuvent être identifiés très tôt dans le développement (à partir du 17^{ème} ou 18^{ème} jour de gestation) par l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic, mais ils expriment aussi la MHC I et les MHC néonatale/rapides (Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Pedrosa et Thornell, 1990). Au 19^{ème} jour de gestation, la capsule devient visible en microscopie optique ce qui facilite l'identification des fuseaux (Kucera et coll., 1989). Le myotube précurseur de la fibre B1 s'assemble quant à lui à partir du 19^{ème} jour de gestation et est étroitement accolé au myotube précurseur de la fibre B2. Ce myotube exprime les MHC néonatale/rapides mais pas les isoformes de MHC slow-tonic et de la MHC I (Pedrosa et Thornell, 1990). Au 20^{ème} jour de gestation, l'expression des isoformes rapides de MHC diminue dans les myotubes précurseurs de la fibre B2. Au 21^{ème} jour de gestation, l'expression de l'isoforme de MHC néonatale diminue dans la fibre B1 alors que les isoformes de MHC slow-tonic et MHC I apparaissent (Pedrosa et Thornell, 1990). A ce stade de développement, l'isoforme de MHC α -cardiac apparaît dans la fibre B2 (Pedrosa et coll., 1990). A la naissance, un 3^{ème} myotube précurseur de la 1^{ère} fibre à chaîne s'assemble et exprime fortement la MHC néonatale, alors que la MHC slow-tonic et la MHC I sont absentes (Kucera et coll., 1988 ; Milburn, 1973 ; Pedrosa-Domellof et coll., 1991 ; Pedrosa et Thornell, 1990). Contrairement à Pedrosa et coll. (1990), Kucera et Walro (1990a) ont constaté que les fibres à chaînes exprimaient transitoirement la MHC I au cours de leur développement. A la naissance, la fibre B1 n'exprime plus les isoformes rapides de MHC, alors que l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic est fortement augmentée. Le myotube précurseur de la 2^{ème} fibre à chaînes apparaît quant à lui 3 jours après la naissance (Pedrosa et Thornell, 1990). La croissance des myotubes précurseurs des fibres B1 et à chaînes commence dans la région sensitive des myotubes précurseurs de la fibre B2 (Kozeka et Ontell, 1981) et se poursuit distalement vers les régions polaires (Kucera et Walro, 1990a ; Milburn, 1984). Les axones fusimoteurs contactent la fibre B2 au 19^{ème} jour de gestation, la fibre B1 à la naissance, et les fibres à chaînes 4 jours après la naissance (Kucera et coll., 1989b). A partir de la naissance, les variations régionales d'expression des isoformes de MHC sont présentes le long des fibres à sacs nucléaires, alors qu'il n'y a pas de variation régionale le long des fibres à chaînes (Pedrosa et Thornell, 1990). Le niveau d'expression de la MHC slow-tonic le long de la fibre B2 diminue de la zone équatoriale vers les pôles. Les fibres B1 cessent progressivement d'exprimer la MHC I de la région A vers les parties polaires (Kucera et Walro, 1990a). De plus, 3 jours après la naissance, la fibre B1 acquiert l'expression de l'isoforme de MHC α -cardiac à la fin de la région B et dans la région C, alors que les fibres B1 matures expriment cette isoforme de MHC uniquement sur une courte portion près de la fin de la capsule

(Pedrosa et coll., 1990). Les fuseaux des muscles des membres postérieurs de Rats possèdent donc les 4 fibres intrafusales à partir du 4^{ème} jour postnatal. Sept jours après la naissance, les fuseaux neuromusculaires apparaissent mature avec une capsule bien développée, un petit espace périaxial, une fibre B1, une fibre B2 et 2 fibres à chaînes possédant des profils histochimiques et immunohistochimiques caractéristiques des fibres intrafusales adultes (Kucera et Walro, 1989b ; Milburn, 1973 ; Pedrosa et Thornell, 1990 ; Soukup et coll., 1995 ; Zelena, 1994). L'ordre d'apparition des myotubes précurseurs des fibres B2, B1, et à chaînes peut cependant varier suivant les types de muscles. En effet, pour le tibialis anterior, le gastrocnemius medialis et le soleus de Rat, le premier myotube à se former est celui précurseur de la fibre B2. Cependant, le second myotube donne naissance à une fibre à chaîne dans le tibialis anterior, à une fibre B1 dans le soleus et à une fibre B1 ou à une chaîne dans le gastrocnemius medialis. Le troisième myotube à se former se différencie en fibre à chaîne dans les muscles où le deuxième myotube donne naissance à une fibre B1 et réciproquement. Le quatrième myotube se différencie en fibre à chaîne dans les trois types de muscles (Kucera et Walro, 1994).

Le développement des fuseaux neuromusculaires n'est pas altéré par une paralysie du muscle à la TTX (Kucera et Walro, 1991), par une déafférentation néonatale (Kucera et Walro, 1988 ; Soukup et coll., 1995), par une ténotomie fœtale ou néonatale (Zelena, 1963) ou par une période de microgravité simulée (Asmussen et Soukup, 1991 ; Soukup et coll., 1990b). Bien que la taille des myotubes précurseurs soit identique, les fibres intrafusales sont beaucoup plus fines et plus courtes que les fibres extrafusales (Kucera et Walro, 1988, 1990). Ceci suggère que l'innervation afférente pourrait inhiber le développement des fibres intrafusales. Les premières études sur les muscles de Rat déafférentés ou déafférentés précocement lors du développement suggèrent que l'innervation sensitive et non l'innervation motrice est indispensable à la formation et au maintien des propriétés morphologiques et histochimiques des fuseaux neuromusculaires de (Milburn, 1973 ; Kucera et Walro, 1987 ; Zelena et Soukup, 1973, 1974). Les fuseaux neuromusculaires se forment lorsque les fibres nerveuses afférentes Ia contactent les myotubes primaires durant le développement embryonnaire (Kucera et coll., 1989 ; Kucera et Walro, 1990a ; Milburn, 1984). Il faut également rappeler que lorsqu'une déafférentation est pratiquée durant la gestation, les muscles sont dépourvus de fuseaux neuromusculaires (Kucera et Walro, 1990b). A la naissance, une ablation de l'innervation afférente entraîne une dégénérescence de la capsule et des fibres B2 et une transformation des fibres B1 en fibres ressemblant aux fibres extrafusales (Kucera et coll., 1993 ; Kucera et Walro, 1987). Les myonuclei, habituellement agrégés au centre des fibres intrafusales matures, se dispersent voire dégénèrent (Kucera et coll., 1993 ;

Kucera et Walro, 1988). L'administration de β bungarotoxine, assimilable à une dénervation chimique, dans les muscles des membres postérieurs d'embryons de Rats empêche également la formation des fuseaux (Kucera et Walro, 1990c). Au contraire, l'administration de TTX, qui supprime l'activité globale des neurones mais n'induit pas leur dégénérescence, n'empêche pas la formation des fuseaux ni l'expression des différentes isoformes de MHC des fibres intrafusales (Walro et Kucera, 1999). Ces deux expériences montrent que l'influence de l'innervation afférente nécessite une synapse intacte avec les fibres intrafusales. De plus, des Souris génétiquement modifiées n'exprimant pas la neurotrophine 3 (NT3 : facteur trophique permettant la survie des fibres Ia in vitro, Hory-Lee et coll., 1993), sont dépourvues de fibres afférentes Ia et de fuseaux neuromusculaires (Kucera et coll., 1995). La NT3 est supposée être exocytée par les fibres intrafusales, endocytée par les terminaisons afférentes Ia et transportée de façon rétrograde dans le corps cellulaire des afférences pour y assurer leur survie (Copray et Brouwer, 1994).

En revanche, si l'innervation afférente des muscles des membres postérieurs de Rats est supprimée entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour post-natal, elle n'induit pas de dégénérescence de la capsule des fuseaux mais empêche l'expression des isoformes de MHC spécifiques des fibres intrafusales (Kucera et Walro, 1988). De plus, chez le Rat adulte, la déafférentation n'induit ni une disparition des fuseaux, ni une complète transformation des fibres intrafusales en fibres extrafusales. Dans les muscles déafférentés de Rats adultes, le nombre de fibres intrafusales reste constant avec 1 B1, 1 B2 et 2 chaînes (Kucera, 1980). Cependant, l'expression des isoformes de MHC des fibres intrafusales est modifiée (Walro et coll., 1997 ; Wang et coll., 1997). Enfin, il faut mentionner que l'influence de l'innervation sensitive sur la formation, la différenciation et le maintien de la structure des fuseaux est indispensable jusqu'à 2-3 semaines après la naissance (Zelena, 1976), alors qu'elle n'est plus critique à partir de la 3^{ème} à la 4^{ème} semaine postnatale (Novotova et Soukup, 1995).

5. Origine des fibres intrafusales

Une question importante était de savoir si les fibres intrafusales provenaient d'une lignée de myotubes spécifiques où si elles se formaient à partir d'une lignée de myotubes bipotentiels donnant naissance à la fois aux fibres intrafusales et extrafusales. Les réponses à cette question restent cependant confuses (Walro et Kucera, 1999).

Deux hypothèses contradictoires sont avancées dans la littérature (Kucera et Walro, 1990a ; Pedrosa et Thornell, 1990).

Kucera et Walro (1990a) ont suggéré que les fibres intrafusales et extrafusales provenaient d'un ensemble commun de myotubes bipotentiels et non de myotubes spécifiques destinés à devenir des fibres intrafusales. Chacun des trois types de fibres intrafusales exprime, au début de sa formation, les mêmes isoformes de MHC que les trois types de myotubes précurseurs des fibres extrafusales. Au début de leur formation, les myotubes précurseurs des fibres B2, de la même façon que les myotubes primaires à l'origine des fibres lentes de type I (Harris et coll., 1989 ; Kucera et coll., 1989 ; Milburn, 1973), expriment l'isoforme lente MHC I mais pas les isoformes de MHC rapides et néonatale en absence de toute innervation motrice. A la naissance, la fibre B1 exprime à la fois l'isoforme MHC I et les isoformes de MHC néonatale et rapides comme les myotubes secondaires intermédiaires, qui mûrissent éventuellement en fibres extrafusales de type I (Kucera et Walro, 1990a). L'absence d'expression de l'isoforme lente MHC I dans les fibres à chaînes nucléaires n'est pas due au fait que ces fibres ne possèdent pas de région extracapsulaire, puisque les longues fibres à chaînes qui s'étendent 1 mm au-delà de la capsule n'expriment pas non plus cette isoforme de MHC lente (Kucera et Walro, 1989a). Au contraire, l'absence d'expression de l'isoforme MHC I dans les fibres à chaînes reflète plutôt l'origine de ces fibres intrafusales, puisque comme les myotubes secondaires rapides, donnant naissance aux fibres rapides de type II, elles n'expriment l'isoforme lente de MHC I à aucun moment durant leur développement. Par contre, elles expriment la MHC embryonnaire et la MHC néonatale (Maier et coll., 1988 ; Kucera et coll., 1992 ; Kucera et Walro, 1990a, 1992). L'hypothèse avancée par Kucera et Walro (1990a) est confortée par les 2 points suivants : au début de la phase de formation des fuseaux, les myotubes précurseurs des fibres intrafusales expriment les mêmes isoformes de MHC que les myotubes à l'origine des fibres extrafusales, ceci suggère l'existence d'une lignée cellulaire myogénique bipotentielle (Kucera et Walro, 1990a). De plus, dans les muscles embryonnaires de Rat, aucun myotube n'exprime l'isoforme de MHC slow-tonic lorsque le développement de l'innervation est bloqué par la β -bungarotoxine (Kucera et Walro, 1990c), ce qui montre que l'expression de la MHC slow-tonic nécessite obligatoirement l'innervation sensitive et n'a donc pas une origine myogénique.

En revanche, l'hypothèse soutenue par Pedrosa et Thornell (1990), propose une origine des fibres intrafusales différente de celle des fibres extrafusales. Différents arguments corroborent cette deuxième hypothèse. Deux populations de myotubes secondaires sont trouvées dans le muscle soleus de Rat, alors que dans le tibialis anterior et l'EDL, seuls les myotubes rapides sont présents, bien que les fuseaux de l'EDL renferment les trois types de

fibres intrafusales. En outre, le nombre de fuseaux dans les muscles en développement est limité en dépit de l'abondance du nombre d'afférences (Kucera et coll., 1989), ce qui suggère que seuls certains myoblastes sont capables de devenir des fibres intrafusales. Bien que les trois types de fibres intrafusales soient en contact avec l'innervation afférente, seuls les fibres B1 et B2 expriment l'isoforme de MHC slow-tonic, ce qui laisse supposer que les fibres à chaînes proviendraient d'une lignée de myoblastes différente de celle à l'origine des fibres B1 et B2 (Kucera et Walro, 1990a). De plus, une déafférentation des muscles de Rats lors de la période néonatale ou chez l'adulte est caractérisée par la présence d'au moins deux types de cellules satellites, qui sont à l'origine des fibres surnuméraires à sacs et à chaînes. Cela supporte l'idée de l'origine des fibres intrafusales à partir de myoblastes spécifiques (Soukup et coll., 1993a). En effet, après une dénervation néonatale motrice et sensitive, les fuseaux néoformés dégèrent, alors qu'après 1 à 4 mois de déafférentation néonatale, l'intégrité des fuseaux est maintenue et des fibres intrafusales surnuméraires observées en microscopie électronique apparaissent. Ces fibres intrafusales supplémentaires sont uniquement visibles dans la zone A des fuseaux et peuvent provenir de l'activation, la prolifération et de la fusion de cellules myosatellites (formation de myotubes) ou de divisions à partir d'une fibre intrafusale existante (Kucera et Walro, 1988). Cela est également observé dans les fuseaux de muscles de Rats adultes déafférentés (Kucera, 1977a,b). Les fibres intrafusales surnuméraires formées lors d'une déafférentation néonatale de muscles de Rats proviennent vraisemblablement de l'existence d'au moins deux types de cellules satellites (Novotova et Soukup, 1995 ; Soukup et coll., 1995 ; Soukup et coll., 1999b ; Soukup et Novotova, 1996). Le premier type de cellules satellites est lié aux fibres B1 et B2 et donne naissance à des fibres surnuméraires dans lesquelles l'innervation afférente peut induire l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic et la différenciation du phénotype caractéristique des fibres à sacs nucléaires. L'autre type de cellules satellites est associé aux fibres à chaînes et donne naissance à des fibres surnuméraires dans lesquelles l'innervation afférente est incapable d'induire l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic. Ce deuxième type de cellules satellites génère des fibres intrafusales qui montrent un phénotype caractéristique des fibres à chaînes indépendamment de la présence ou de l'absence de l'innervation sensitive (Soukup et coll., 1993).

Ces résultats suggèrent que les fibres intrafusales et plus particulièrement les fibres à sacs nucléaires proviennent d'une lignée cellulaire différente de celle à l'origine des fibres extrafusales (Pedrosa et Thornell, 1990 ; Soukup et coll., 1999).

L'origine supposée des différents types de fibres extrafusales et intrafusales est schématisée sur la **figure 10** ci-dessous.

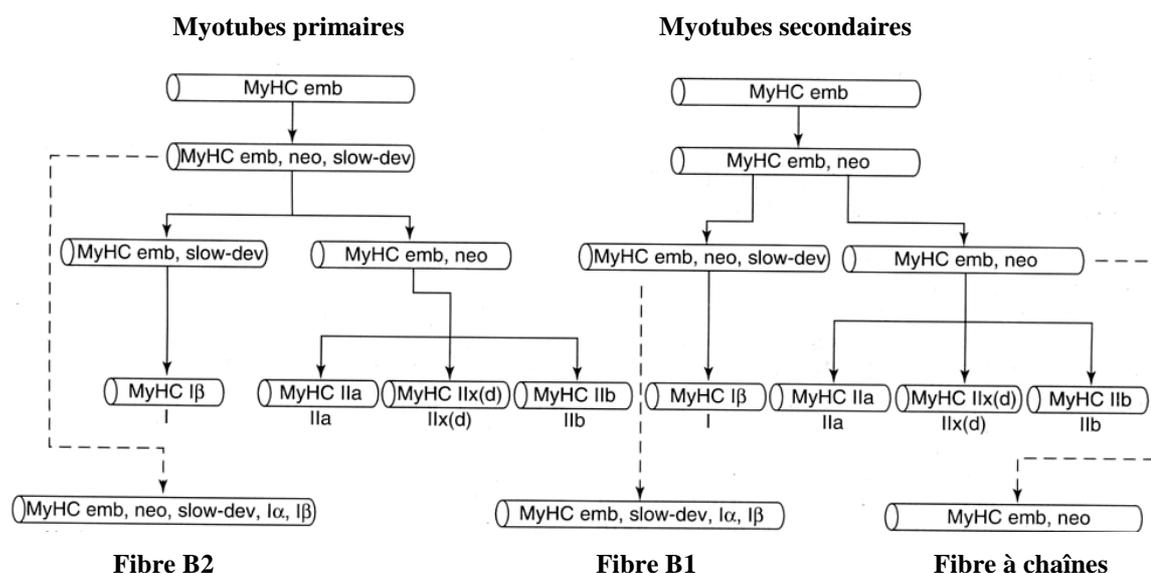


Figure 10 : Origine possible des trois types de fibres intrafusales (d'après Walro et Kucera, 1999).

B. Innervation sensitive des fuseaux neuromusculaires

1. Description générale

Les fuseaux neuromusculaires jouent un rôle capital dans le contrôle de la posture et de la locomotion (McCloskey, 1978 ; Proske et coll., 2000). Il est en effet admis depuis longtemps que les contractions réflexes des muscles antigravitaires sont dues aux étirements gravitationnels qui stimulent les terminaisons issues des fuseaux neuromusculaires (Eldred, 1960). Les influx proprioceptifs fournissent au système nerveux central des informations sur la position des membres et assurent ainsi le contrôle des mouvements et de la posture. Pour un muscle donné, à chaque position des articulations correspond une longueur musculaire qui est codée en fréquence par les fibres afférentes issues des fuseaux neuromusculaires de ce muscle. Au niveau de la moelle épinière, les influx issus de ces fibres afférentes régulent la décharge des motoneurones α durant la locomotion (Pearson, 1995) et les activités posturales (Prochazka, 1996) via un réflexe monosynaptique : le réflexe myotatique d'étirement (pour revues voir : Matthews, 1986 ; McCrea, 1986 ; Nichols et coll., 1999) à l'origine du tonus musculaire (Kirkwood et Sears, 1974, 1975 ; Matthews, 1969), ce qui correspond du point de vue terminologique à l'état de contraction quasi permanent dans lequel se trouve certains muscles.

Les fuseaux neuromusculaires du muscle tenuissimus de Chat sont généralement pris comme exemple pour décrire la structure complexe des fuseaux.

La structure du fuseau neuromusculaire est illustrée sur la **figure 11** ci dessous.

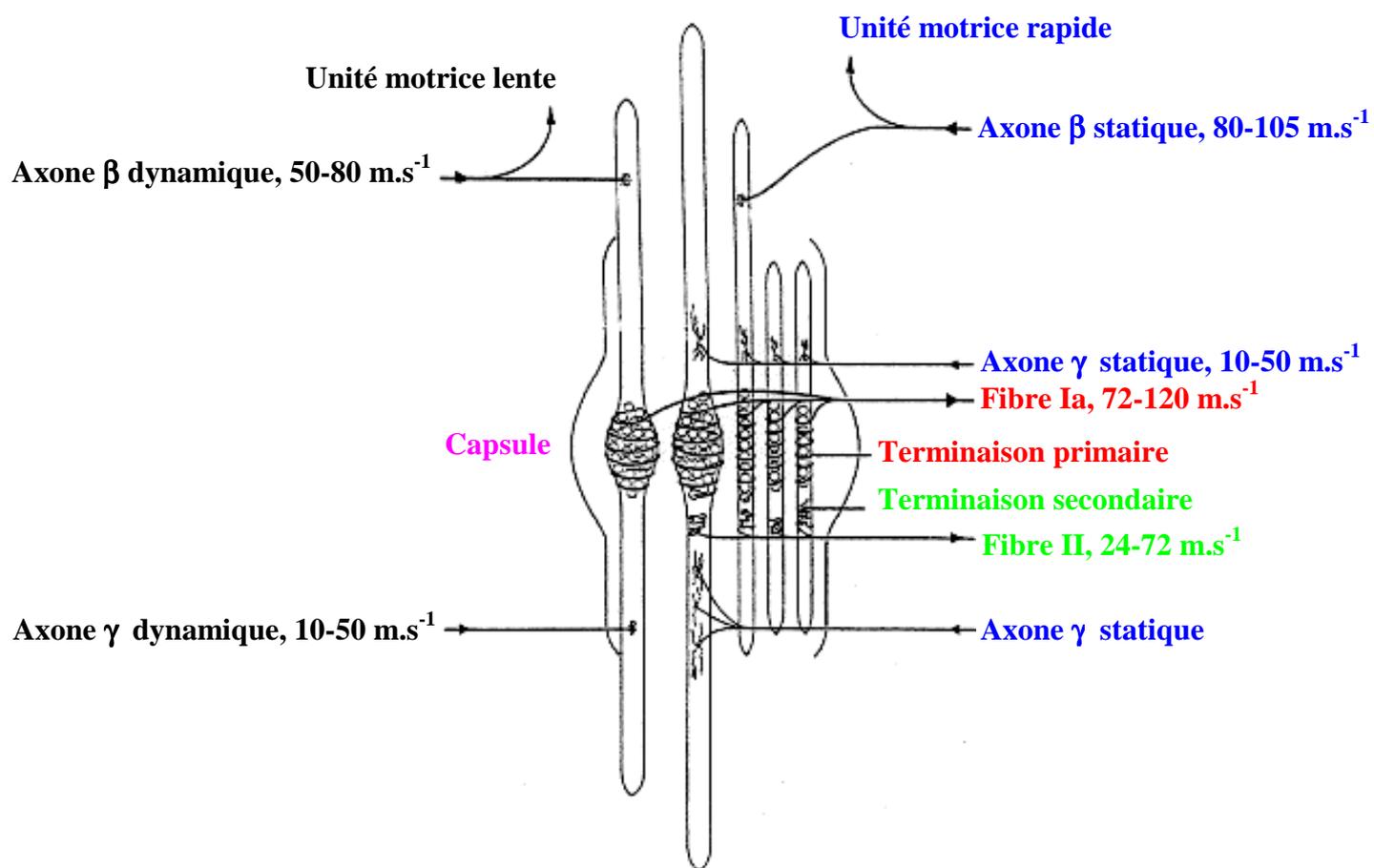


Figure 11 : Représentation schématique de la structure et de l'innervation sensitive et motrice d'un fuseau neuromusculaire.

Du point de vue terminologique, ils reçoivent leur nom de leur apparence fusiforme. Ce sont des récepteurs sensibles à l'étirement insérés parallèlement aux fibres extrafusales (**Figure 12**).

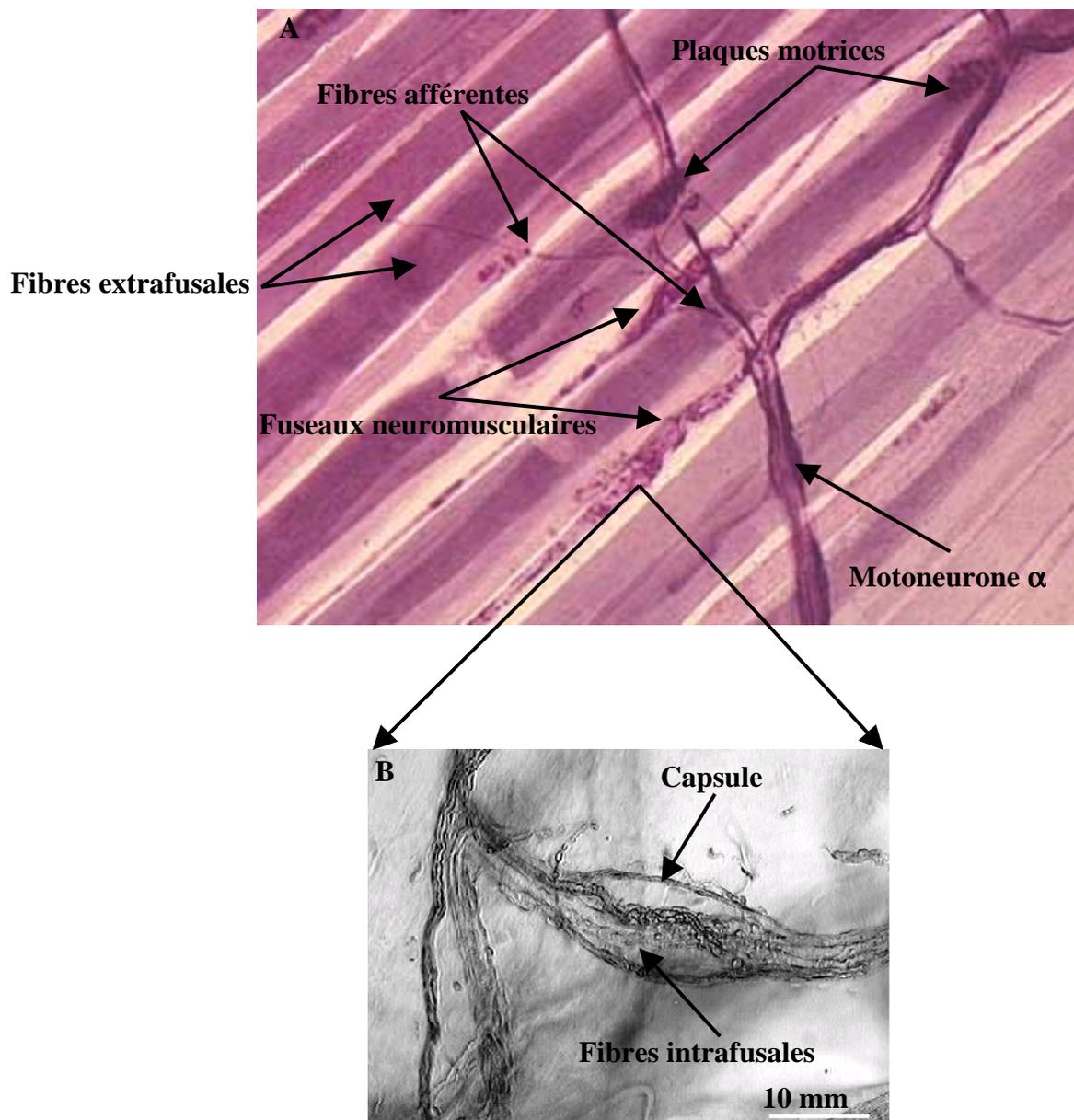


Figure 12 :

Imprégnation à l'argent d'une coupe longitudinale de muscle illustrant la position des fuseaux neuromusculaires parmi les fibres extrafusales (**Figure 12A**).

Agrandissement (barre = 10 mm) d'un fuseau neuromusculaire isolé de Chat (**Figure 12B**).

Chez le Chat, ils mesurent 6-10 mm de long et sont composés de fibres musculaires modifiées appelées fibres intrafusales. Ces fibres sont entourées d'une capsule de tissu conjonctif excepté dans leurs régions les plus polaires (Hulliger, 1984 ; Hunt, 1990). Deux sortes de terminaisons sensibles innervent les fuseaux : les terminaisons primaires et les terminaisons secondaires. Les terminaisons primaires proviennent des axones sensoriels Ia qui se divisent à maintes reprises à l'approche des fuseaux. Les axones Ia de Chat possèdent des diamètres compris entre 12-20 μm (7 μm chez le Rat : Walro et Kucera, 1987). Des 2 branches produites lors de la 1^{ère} division, l'une innerve exclusivement la fibre dynamique B1, alors que l'autre innerve la fibre statique B2 et les fibres à chaînes (Banks et coll., 1982). Les branches restent myélinisées jusqu'à ce que les axones arrivent à proximité des fibres intrafusales. Les terminaisons dépourvues de myéline se propagent ensuite le long et autour des fibres intrafusales et forment les terminaisons annulo-spiralées (Banks, 1986). Les terminaisons primaires innervent toutes les fibres intrafusales. Les terminaisons secondaires donnent naissance aux fibres II de plus petits diamètres (5 à 6 μm) (Banks et coll., 1982 ; Boyd, 1962). Chez le Rat, le diamètre des fibres II est d'environ 4 μm (Walro et Kucera, 1987). Elles innervent principalement les fibres à chaînes mais aussi les fibres B2 (Banks et coll., 1982). Bien que quelques terminaisons secondaires aient une forme annulaire, la plupart d'entre elles n'encerclent pas les fibres intrafusales comme le font les terminaisons primaires. Elles forment des contacts en arborisations spiralées ou en bouquets sur les fibres B2 et les fibres à chaînes de part et d'autres des régions équatoriales innervées par les terminaisons primaires (Proske, 1997). Alors que les terminaisons primaires sont distribuées dans la région équatoriale nucléée des fibres intrafusales, les terminaisons secondaires se lient dans les régions juxta-équatoriales contractiles occupées par les myofibrilles (pour revue voir : Hunt, 1990). Un fuseau renferme généralement une seule terminaison primaire et une à plusieurs (2 à 3) terminaisons secondaires (Banks et coll., 1982 ; Boyd, 1962 ; Proske, 1997 ; Walro et Kucera, 1987). Cependant, Boyd (1962) et Banks et coll. (1982) ont montré chez le Chat que les terminaisons secondaires (S1, S2, S3) peuvent être situées à des distances différentes de la position des terminaisons primaires. Les terminaisons S1 se situent immédiatement de manière adjacente aux terminaisons primaires et donnent naissance à des fibres II possédant les diamètres les plus élevés. Les terminaisons S2 et S3 se positionnent respectivement de plus en plus loin des terminaisons primaires et sont à l'origine de fibres II ayant progressivement de plus petits diamètres. Les terminaisons S2 innervent principalement les fibres B2 et/ou à chaînes, alors que les terminaisons S3 se lient essentiellement sur les fibres à chaînes nucléaires. Banks et coll. (1982) ont aussi observé que le diamètre des fibres Ia

innervant les fibres B2 et les chaînes était généralement plus petit que celui des axones Ia innervant toutes les fibres intrafusales.

La richesse en fuseaux neuromusculaires d'un muscle dépend de la finesse et de la précision des mouvements que ce muscle est amené à réaliser. En effet, les muscles qui n'interviennent que dans les mouvements grossiers ont relativement peu de fuseaux. A l'inverse, les muscles extra-oculaires, les muscles intrinsèques de la main et ceux du cou en sont très richement pourvus (Proske, 1997). Dans le soleus de Rat et de Chat, les fuseaux sont uniformément répartis dans tout le muscle (Eldred et coll., 1997). A l'inverse, dans le muscle capsularis de Chat (Eldred et coll., 1997), les fuseaux sont localisés plus profondément dans le muscle, là où les fibres lentes de type I sont localisées. Ceci est valable pour d'autres muscles (Botterman et coll., 1978).

2. Classification des fibres sensibles issues des fuseaux en fibres Ia et II

Les résultats que nous allons présenter ont été obtenus majoritairement chez le Chat.

Plusieurs paramètres permettent d'identifier les fibres Ia des fibres II. Les vitesses de conduction des fibres afférentes Ia se situent au-dessus de 72 m.s^{-1} , alors que celles des fibres II sont situées en dessous de cette valeur moyenne (Matthews, 1963). Cependant, dans la plupart des cas la répartition des vitesses de conduction n'est pas clairement bimodale, et ce paramètre ne permet pas toujours de différencier les deux groupes de fibres sans ambiguïté comme on peut le faire pour les fibres issues des muscles des membres postérieures (Boyd et Davey, 1968). Ainsi, dans les muscles de la mâchoire (Taylor et coll., 1992a) et dans les muscles de la queue de Rat (Andrew et coll., 1973), la distribution des vitesses des conceptions des fibres Ia et II n'est pas clairement bimodale. Pour cette raison, d'autres critères ont été établis et sont utilisés en association avec les vitesses de conduction pour différencier les fibres Ia et des fibres II.

Deux sortes d'étirements sont classiquement utilisées pour étudier la décharge de ces deux types de fibres sensorielles : **l'étirement en rampe** et **l'étirement sinusoïdal**. *Alors que les caractéristiques de décharge des fibres Ia et II ont été très largement étudiées chez le Chat et le Primate, très peu de données sont disponibles chez le Rat (Andrew et coll., 1973 ; Hnik et coll., 1977 ; Miwa et coll., 1995).*

2.1. Etirements en rampe

Les fuseaux neuromusculaires déafférentés ou fuseaux à l'état passif (absence d'activité fusimotrice par section des racines ventrales), présentent des réponses à l'étirement qui diffèrent suivant les terminaisons primaires et secondaires (Cheney et

Preston, 1976a,b ; Crowne et Matthews, 1964 ; Jami et Petit, 1979 ; Matthews, 1963). En présence de l'innervation motrice, la décharge des fibres II est plutôt régulière, alors que celle des terminaisons primaires est extrêmement variable (Matthews et Stein, 1969b). Lorsque les racines ventrales sont coupées, les deux sortes de fibres déchargent très régulièrement (**Figure 13**).

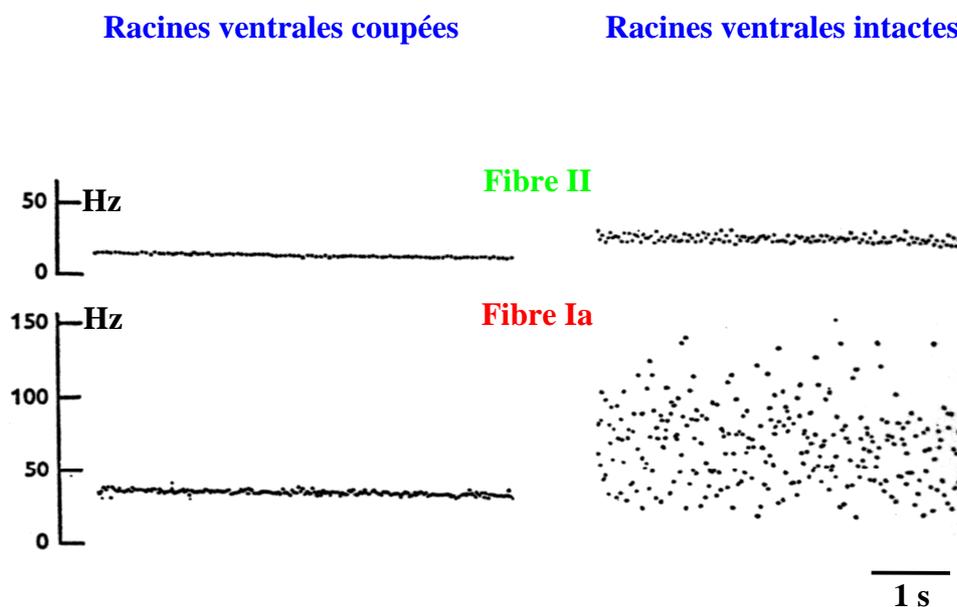


Figure 13 : Comparaison de la variabilité de décharge (fréquence instantanée en Hz) d'une fibre Ia et II du muscle soleus de Chat avant et après la section des racines ventrales motrices (D'après Matthews et Stein, 1969b).

L'étirement en rampe se compose d'une phase dynamique d'établissement de l'étirement suivie d'une phase statique plateau (maintient à la longueur souhaitée), puis d'une phase de relâchement. Lors d'un étirement en rampe, deux types de décharges sont obtenus et sont illustrés sur la **figure 14**.

Plusieurs paramètres de la décharge des fibres Ia et II peuvent être analysés lors d'un étirement en rampe : 1) la décharge de base (**DB**) mesurée 0.5 s avant le début de l'étirement, 2) le pic dynamique (**PD**) qui est la fréquence de décharge s'établissant à la fin de la phase en rampe de l'étirement, 3) l'index dynamique (**ID**) qui est la différence entre PD et la fréquence de décharge 0.5 s après la phase en rampe de l'étirement (Crowe et Matthews, 1964 ; Matthews, 1963), 4) la valeur statique finale (**VSF**) mesurée à la fin de la phase plateau de l'étirement, 5) la sensibilité statique qui est le rapport entre la réponse statique (VSF – DB) et l'amplitude de l'étirement (Boyd, 1981b), 6) la présence ou l'absence de décharge durant la phase de relâchement d'un étirement en rampe de faible amplitude appliqué à une vitesse d'étirement lente de 2.5 mm.s^{-1} sur le fuseau de

Chat isolé (Hunt et coll., 1978 ; Hunt et Ottoson, 1975). Les paramètres DB, PD, ID, et VSF sont illustrés sur la **figure 14**.

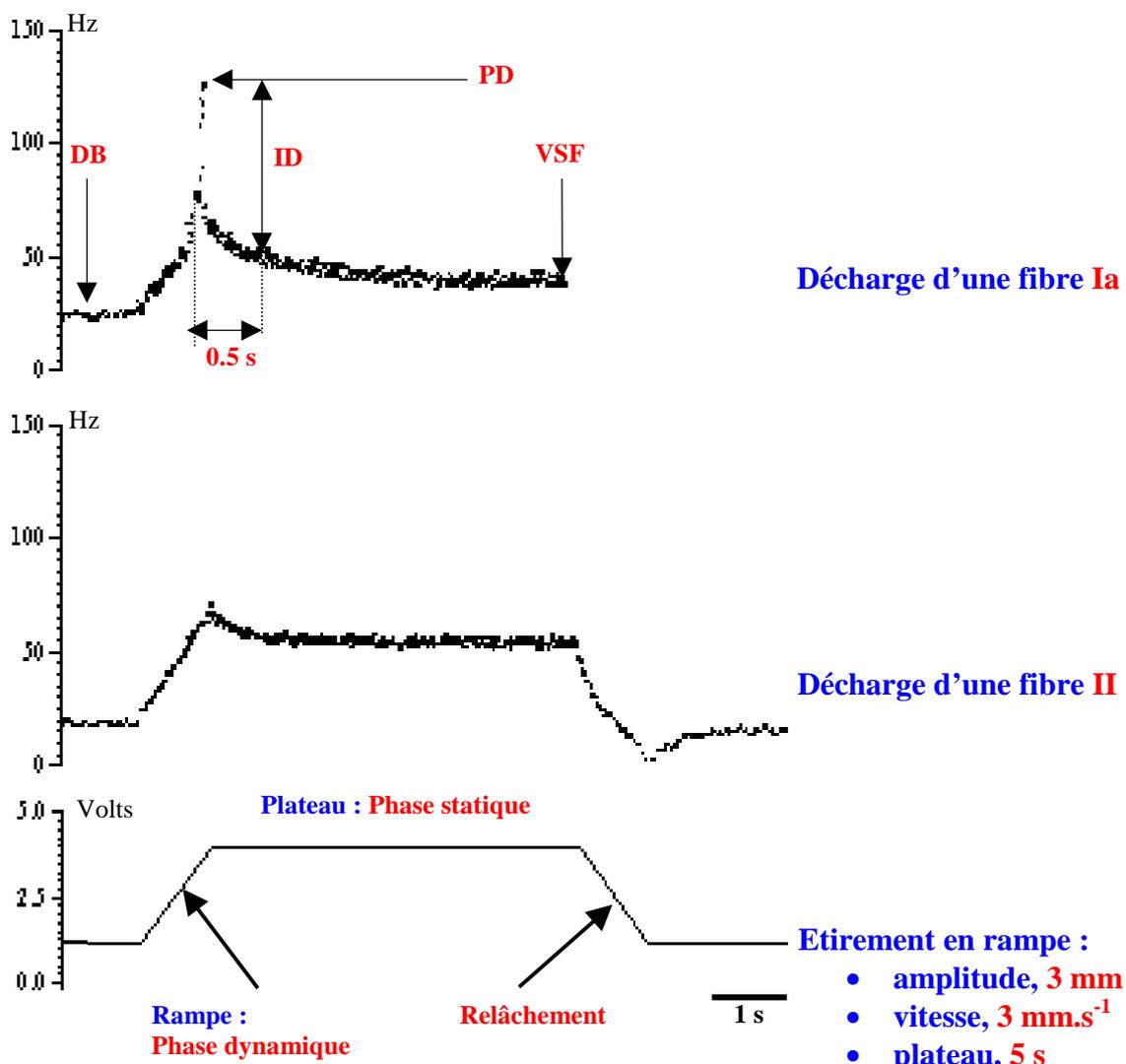


Figure 14 : Fréquence de décharge instantanée (Hz) d'une fibre Ia et II issues des fuseaux du muscle soleus de Rat durant un étirement en rampe (De-Doncker et coll., 2003).

Une analyse plus fine indique que les fibres Ia montrent une haute fréquence de décharge au début de la phase dynamique de l'étirement en rampe, nommé « initial burst » et illustré sur la **figure 15**, suivie d'un pic de fréquence à la fin de la phase dynamique de l'étirement (pic dynamique).

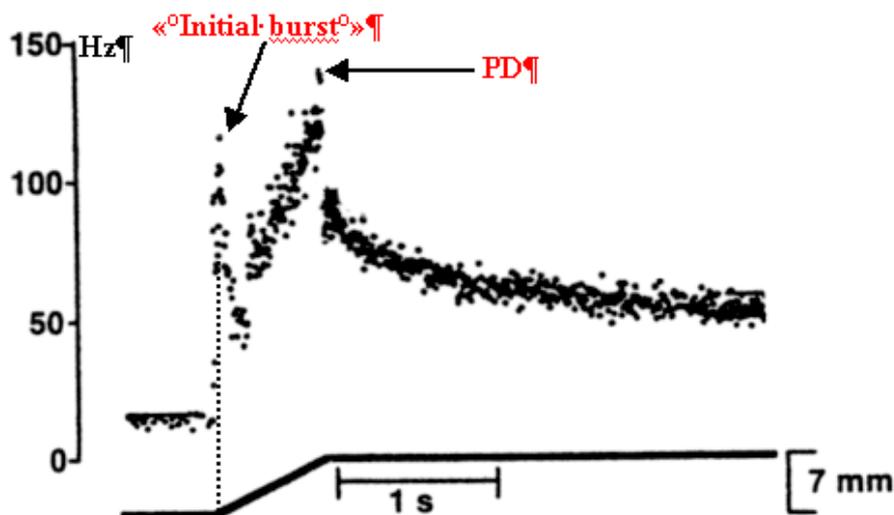


Figure 15 : Illustration de l'« Initial burst » de la décharge d'une fibre Ia du muscle tibialis anterior de Chat en réponse à un étirement en rampe de 7 mm appliqué à la vitesse de $10 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (D'après Schäfer, 1994).

La fréquence de décharge augmente rapidement à la fin de la rampe, puis diminue lentement (adaptation lente) au début de la phase plateau pour atteindre un niveau statique qui est maintenu durant toute la durée de la phase statique de l'étirement en rampe (pour revues voir : Hulliger, 1984 ; Hunt, 1990). Pendant 1 à 2 s après la phase en rampe, la fréquence de décharge des fibres Ia décroît lentement et graduellement à cause du phénomène d'adaptation (également nommé « Creep ») probablement associé à la non-uniformités des caractéristiques mécaniques le long de la fibres B1 (Boyd, 1976a, 1977a ; Hulliger, 1984). La région centrale de cette fibre intrafusale agit comme un ressort alors que leurs régions polaires présentent une certaine raideur qui s'oppose à l'étirement. Cette résistance est faible lorsque l'étirement est lent, mais augmente lorsque la vitesse d'étirement s'élève. Lorsque la fibre B1 est étirée rapidement, sa région centrale s'allonge immédiatement, alors que ses régions polaires s'allongent beaucoup plus lentement ce qui entraîne un raccourcissement de la région centrale de la fibre B1 et une diminution progressive de la décharge des fibres Ia. Ce phénomène est cependant plus important lors d'une stimulation γ dynamique qui entraîne la contraction lente de la fibre B1 (Boyd et coll., 1977a,b). Les fibres B2 et les fibres à chaînes possèdent une raideur plus uniforme sur toute leur longueur et ne présente donc pas le phénomène de « Creep ». La **figure 16** illustre le phénomène de « Creep ».

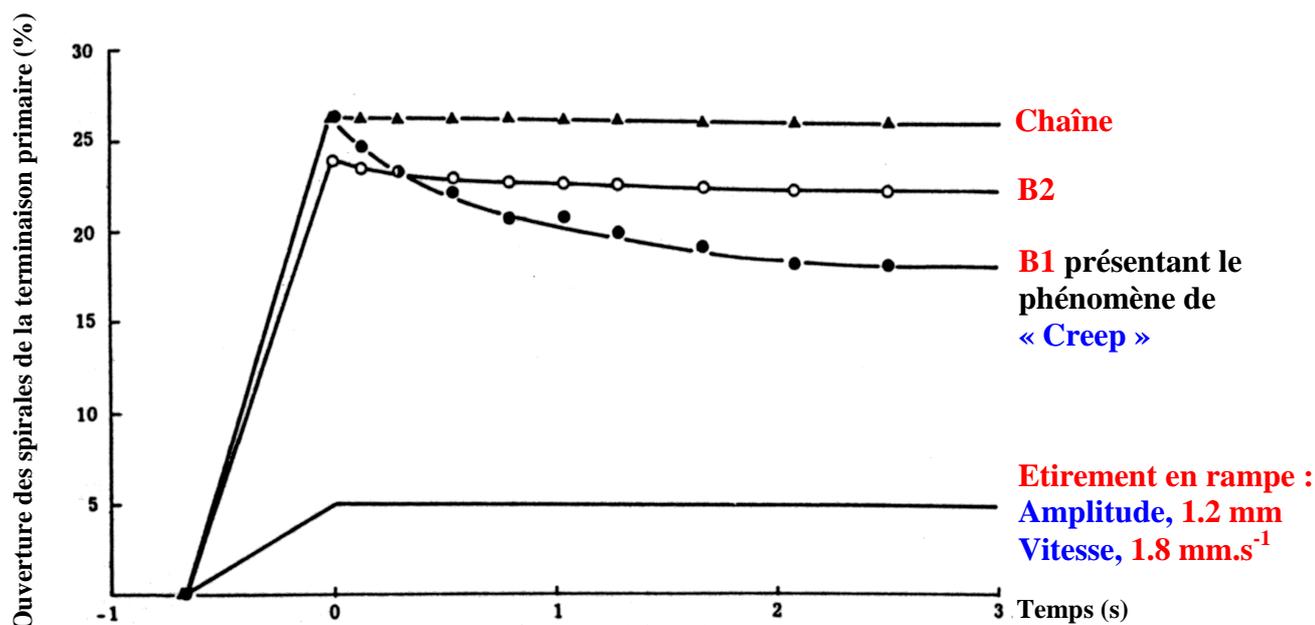


Figure 16 : Illustration du phénomène de « Creep » au niveau de la fibre dynamique B1 durant un étirement en rampe de 1.2 mm d'amplitude appliqué à une vitesse de 1.8 mm.s⁻¹. L'amplitude du « Creep » de la fibre B1 représente 32 % de l'étirement appliqué et sa durée est de 2.4 s (D'après Boyd, 1976a).

a) Décharge de base (DB)

Matthews et Stein (1969b) ont montré que, si un muscle est maintenu à une longueur constante, les fibres Ia et II présentait la même décharge de base. Cependant, chez le Chat selon Gregory et coll. (1991) et Scott et coll. (1994), les fibres Ia pouvaient être subdivisées en deux groupes : le premier groupe (fibres Ia silencieuses) cesse de décharger lorsque le muscle est raccourci, alors que les fibres du deuxième groupe (fibres Ia spontanées) stoppent leur décharge au début du raccourcissement musculaire puis la récupèrent progressivement. Aucune fibre II ne possède une décharge de base lors d'un important raccourcissement musculaire (Gregory et coll., 1991). Il a donc été proposé que le maintien d'une activité de base pour les fibres Ia spontanée, à courte longueur musculaire, serait dû à la présence de tissu conjonctif ou de fibres élastiques entre la terminaison sensorielle primaire et la capsule du fuseau (Cooper et Gladden, 1974 ; Proske et Gregory, 1999).

Il faut souligner que la présence d'une décharge de base à une longueur musculaire donnée dépend de la thixotropie du muscle. La thixotropie est en fait l'évolution des propriétés mécaniques du muscle à la suite d'un changement de longueur ou d'une contraction (Proske et coll., 1993). La thixotropie conduit à une altération des propriétés mécaniques passives qui suit un changement de longueur ou une contraction musculaire

(Proske et coll., 1993). La thixotropie d'un muscle peut avoir une importante influence sur le sens de la position et les seuils de détection des mouvements (Gregory et coll., 1987 ; Wise et coll., 1996). Signalons qu'elle agit également en altérant les propriétés mécaniques des fibres intrafusales (Gregory et coll., 1998).

Deux sortes de conditionnements peuvent modifier les propriétés mécaniques des fibres intrafusales. Le premier conditionnement est classiquement dénommé dans la littérature « Hold Long ». Après une série d'étirements rapides, il consiste à faire se contracter les fibres intrafusales (stimulation γ statique : Proske et coll., 1992) à une longueur musculaire plus importante que la longueur test à partir de laquelle sera appliqué un étirement en rampe. Ce type de conditionnement provoque un raccourcissement des fibres intrafusales. Ceci induit une diminution de la réponse à l'étirement et du niveau de la décharge de repos ainsi que de la sensibilité des fuseaux (Gregory et coll., 1986a ; Morgan et coll., 1984). En revanche, dans le deuxième type de conditionnement (« Hold Short »), le raccourcissement des fibres intrafusales n'est pas introduit lors d'une contraction obtenue à une longueur musculaire plus courte que celle de la longueur test (Gregory et coll., 1998 ; Wise et coll., 1998). Ce deuxième type de conditionnement place les fibres intrafusales sous une tension importante et induit, en conséquence, une augmentation de la décharge de repos des fuseaux. Le raccourcissement des fuseaux devient alors progressivement moindre pour des longueurs musculaires croissantes car la tension passive augmente progressivement (Gregory et coll., 1986a ; Proske et coll., 2000).

L'origine de la décharge de base a été discutée dans plusieurs articles (Cheney et Preston, 1976b ; Proske et coll., 1991). Pour les fibres Ia, la décharge de base proviendrait principalement des fibres intrafusales B2, alors que celle des fibres II aurait pour origine les fibres intrafusales à chaînes. Proske et coll. (1991) ont en effet montré qu'à la suite d'un raccourcissement important du muscle, les fibres Ia et II devenaient silencieuses. Pour les fibres Ia, la stimulation des axones fusimoteurs γ statiques innervant les fibres B2 et ne provoquant pas de « driving » (décharge à la fréquence de stimulation), entraîne la réapparition d'une décharge de base. A l'inverse, la stimulation des axones fusimoteurs γ statiques innervant les fibres à chaînes nucléaires et provoquant un phénomène de « driving », restaure une décharge de base dans les fibres II. Cheney et Preston (1976b) ont également montré chez le singe que la stimulation des axones γ statiques a un effet excitateur beaucoup plus important sur la décharge de base des fibres Ia que la stimulation des axones fusimoteurs dynamiques qui innervent les fibres B1. Ces auteurs ont donc conclu que la décharge de base des fibres Ia n'était pas une conséquence

de l'activité des fibres intrafusales B1. La ségrégation entre le système fusimoteur γ statique et dynamique du Singe et du Rat est beaucoup moins claire que celle du Chat (Kucera et coll., 1991). Gladden (1976) a suggéré que les fibres B2 et les fibres à chaînes possèdent la même fonction, c'est-à-dire la détection très fine des changements de longueur (sensibilité statique). La raison de l'existence de deux types différents de fibres intrafusales à l'origine toutes deux de la sensibilité statique des fuseaux serait la suivante : la fibre B2 pourrait être fonctionnelle à des longueurs musculaires plus courtes que les fibres à chaînes (Bessou et Pagès, 1975). Enfin signalons qu'il a été démontré que les terminaisons secondaires possèdent un seuil d'excitation plus élevé que celui des terminaisons primaires. Cela peut être attribué au fait que les terminaisons secondaires innervent majoritairement les régions juxta-équatoriales des fibres à chaînes et que ces fibres intrafusales sont flasques dans ces régions (Boyd, 1976a). L'état mécanique des fibres à chaînes à une longueur de repos est illustré sur la **figure 17**. En conséquence, une amplitude d'étirement plus importante est nécessaire pour stimuler les terminaisons secondaires et plus particulièrement en absence d'activité fusimotrice (Matthews, 1972).

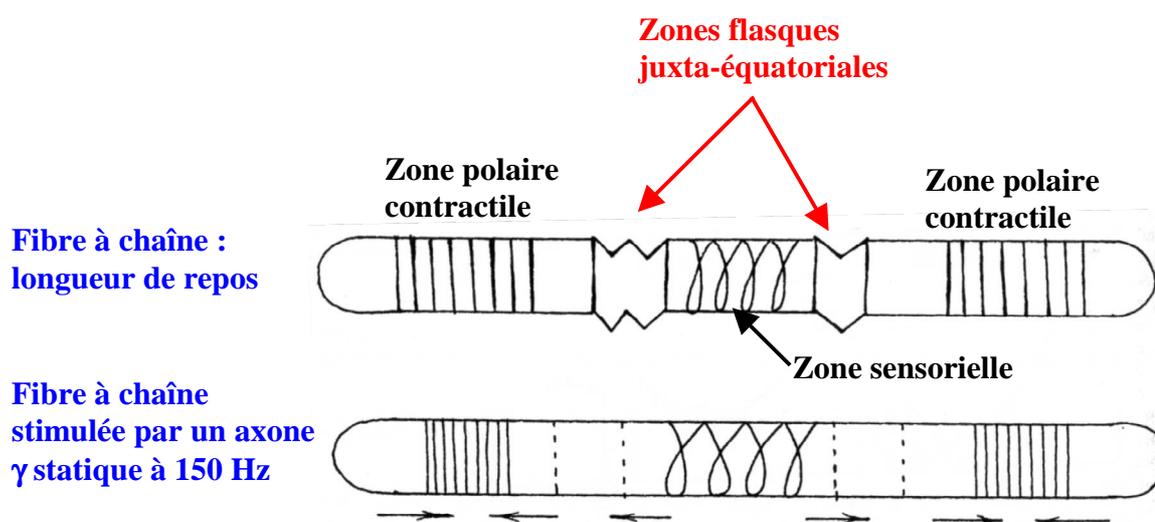


Figure 17 : Schématisation de l'état mécanique d'une fibre à chaîne au repos et après la stimulation d'un axone γ statique à 150 Hz (D'après Boyd, 1976a). Les flèches indiquent le sens de déplacement induit par la contraction des extrémités polaires de la fibre à chaîne.

b) « L'initial burst »

L'une des caractéristiques de la réponse des fibres Ia lors d'un étirement en rampe est la présence d'une décharge haute fréquence au début de la phase en rampe de l'étirement. Ce pic initial de décharge, illustré à la **figure 15**, est appelé « Initial burst » (Brown et coll., 1969a ; Proske et Stuart, 1985) et il a été utilisé comme critère de

classification (Matthews, 1972). Il est labile et dépend de l'état mécanique dans lequel se trouvent les fibres intrafusales.

L'« Initial burst » serait dû à la présence de ponts stables entre l'actine et la myosine dans les fibres intrafusales au repos (Brown et coll., 1969a ; Proske et Stuart, 1985 ; Scott, 1992). Lorsqu'un grand nombre de ponts sont présents, les fibres intrafusales sont relativement raides à leurs pôles et une grande partie de l'étirement est donc transmise aux terminaisons primaires situées dans les régions équatoriales des fibres intrafusales et entraîne la genèse d'une décharge haute fréquence. Lorsque la limite élastique de ces ponts est dépassée, ils se rompent. Les fibres intrafusales deviennent alors plus compliant, ce qui provoque une moins bonne transmission de l'étirement vers les régions équatoriales des fibres intrafusales. Brown et coll. (1969a) ont montré qu'après une stimulation des motoneurones γ fusimoteurs, la fréquence de décharge pendant l'« Initial burst » était augmentée. Ce résultat suggère qu'un certain nombre de ponts actine/myosine persiste après la stimulation (Hunt et Ottoson, 1976). Cette augmentation est constatée aussi bien après une stimulation γ statique qu'après une stimulation γ dynamique (Brown et coll., 1969a). Cependant, ces ponts nécessitent que peu de force pour être rompus. Signalons qu'à notre connaissance, l'origine de ce phénomène n'est pas connue, actuellement.

c) Pic dynamique (**PD**) et index dynamique (**ID**)

Chez le Chat (Matthews, 1963 ; Wei et coll., 1986), le Primate (Cheney et Preston, 1976a,b) et l'Homme (Edin et Vallbo, 1990), les fibres Ia présentent un pic dynamique et un index dynamique beaucoup plus élevés que ceux des fibres II (**Figure 18**).

Il doit être cependant noté que certaines fibres II possèdent une sensibilité dynamique appréciable (Hunt et Ottoson, 1975). L'ID des fibres Ia augmente avec la vitesse d'étirement (Holm et coll., 1981 ; Houk et coll., 1981 ; Matthews, 1963), l'amplitude d'étirement (Matthews, 1972) et la longueur musculaire (Houk et coll., 1981). Au contraire, il a été démontré que l'ID des fibres Ia est souvent indépendant de la longueur musculaire (Cheney et Preston, 1976b ; Matthews, 1963). De plus, Cheney et Preston (1976a) ont observé que si la longueur musculaire est gardée constante, et si l'amplitude d'étirement varie, les valeurs d'ID des fibres Ia sont plus élevées pour les faibles amplitudes d'étirements. La valeur de ce paramètre augmente avec la vitesse d'étirement (**Figure 18**).

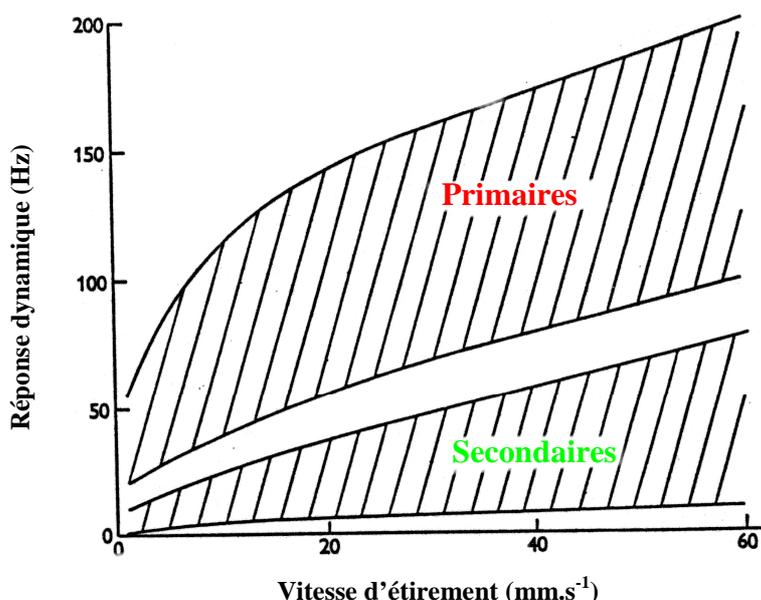


Figure 18 : Relation entre la réponse dynamique et la vitesse d'étirement des terminaisons primaires et secondaires du Chat (D'après Matthews, 1963).

En ce qui concerne les caractéristiques de la réponse dynamique, plusieurs hypothèses ont été proposées dans la littérature pour expliquer les différences observées entre les fibres Ia et II. **Premièrement**, la localisation différente des deux sortes de terminaisons le long des trois types de fibres intrafusales pourrait être un facteur contribuant aux différences des réponses dynamiques entre les fibres Ia et II (Banks et coll., 1982 ; Cheney et Preston, 1976b). En effet, les terminaisons primaires se situent dans la région équatoriale des trois types de fibres intrafusales (pour revue voir : Hunt, 1990). Les terminaisons secondaires sont principalement localisées dans les régions juxta-équatoriales des fibres à chaînes et de manière moins fréquente dans celles des fibres statiques B2 (Banks et coll., 1982 ; Boyd, 1962 ; Matthews, 1972). **Deuxièmement**, les différences de réponse dynamique entre les deux sortes de fibres pourraient dériver de différences dans les propriétés mécaniques entre les trois types de fibres intrafusales (Andrew et coll., 1973 ; Boyd et coll., 1977a ; Poppele et Quick, 1985). Dans les régions juxta-équatoriales, les myofilaments sont abondants. Au contraire, la région équatoriale des fibres intrafusales renferme une accumulation de myonucléi et aucun matériel myofibrillaire (Banks et coll., 1982 ; Boyd, 1962). Ceci est particulièrement prononcé pour les fibres à sacs nucléaires (Boyd, 1962 ; Matthews, 1972). Les fibres à chaînes nucléaires possèdent des myofibrilles dans leur région équatoriale et ont des propriétés visco-élastiques identiques sur toute leur longueur

(Corvaja, 1969). En conséquence, la réponse dynamique des fibres II est faible probablement parce qu'elles se lient en une région des fibres intrafusales dont les propriétés visco-élastiques sont similaires le long de la fibre. L'importante sensibilité dynamique des fibres Ia pourrait être expliquée par le fait que la région équatoriale des fibres à sacs nucléaires se comporte comme un élément élastique et le reste de la fibre comme un élément rigide (Crowe et Matthews, 1964 ; Scott, 1990). Durant l'étirement des fuseaux, les régions équatoriales compliantes des fibres à sacs nucléaires s'étendent aux dépens des régions polaires plus raides. Ceci conduit donc à un écartement des spirales des terminaisons primaires et à la genèse de potentiels d'action (Boyd et coll., 1981b).

d) Valeur statique finale (**VSF**) et sensibilité statique

La sensibilité statique peut être définie comme la pente de la relation (déterminée durant la phase statique d'un étirement en rampe) entre la fréquence de décharge de la fibre et l'étirement appliqué au muscle. La réponse statique est proportionnelle à l'étirement de la terminaison sensorielle (Hunt et Ottoson, 1975 ; Poppele et coll., 1979 ; Poppele et Quick, 1985).

Chez le Chat, la VSF et la sensibilité statique augmentent avec l'allongement du muscle (Hunt et Ottoson, 1975 ; Jansen et Matthews, 1962a ; Poppele et coll., 1979 ; Poppele et Quick, 1985). De plus, tout comme le pic dynamique, la VSF augmente avec l'amplitude d'étirement (Matthews, 1963, 1964, 1972).

Cependant, d'autres études ont également montré que la VSF et la sensibilité statique des fibres Ia et II varient en fonction du type de muscle et des espèces. Chez le Chat, Matthews (1963, 1964) a montré dans le tibialis anterior que la réponse statique des fibres Ia était supérieure à celle des fibres II. En revanche, pour le peroneus brevis, le peroneus tertius, et le muscle tenuissimus de cette même espèce, ainsi que pour les muscles extenseurs des doigts de l'Homme (Edin et Vallbo, 1990), les fibres II tendent à avoir une réponse statique plus importante que celle des fibres Ia (Bessou et Laporte, 1962 ; Jami et Petit, 1979 ; Scott, 1990). Cependant, Bessou et Laporte (1962) ont montré toujours chez le Chat que pour les fuseaux du muscle tenuissimus, les fibres Ia avaient une réponse statique supérieure à celle des fibres II pour une longueur musculaire inférieure à la longueur physiologique maximale. A l'inverse, lorsque la longueur de ce muscle se rapproche et dépasse la longueur physiologique maximale, la réponse des fibres II dépasse celle des fibres Ia (**Figure 19**).

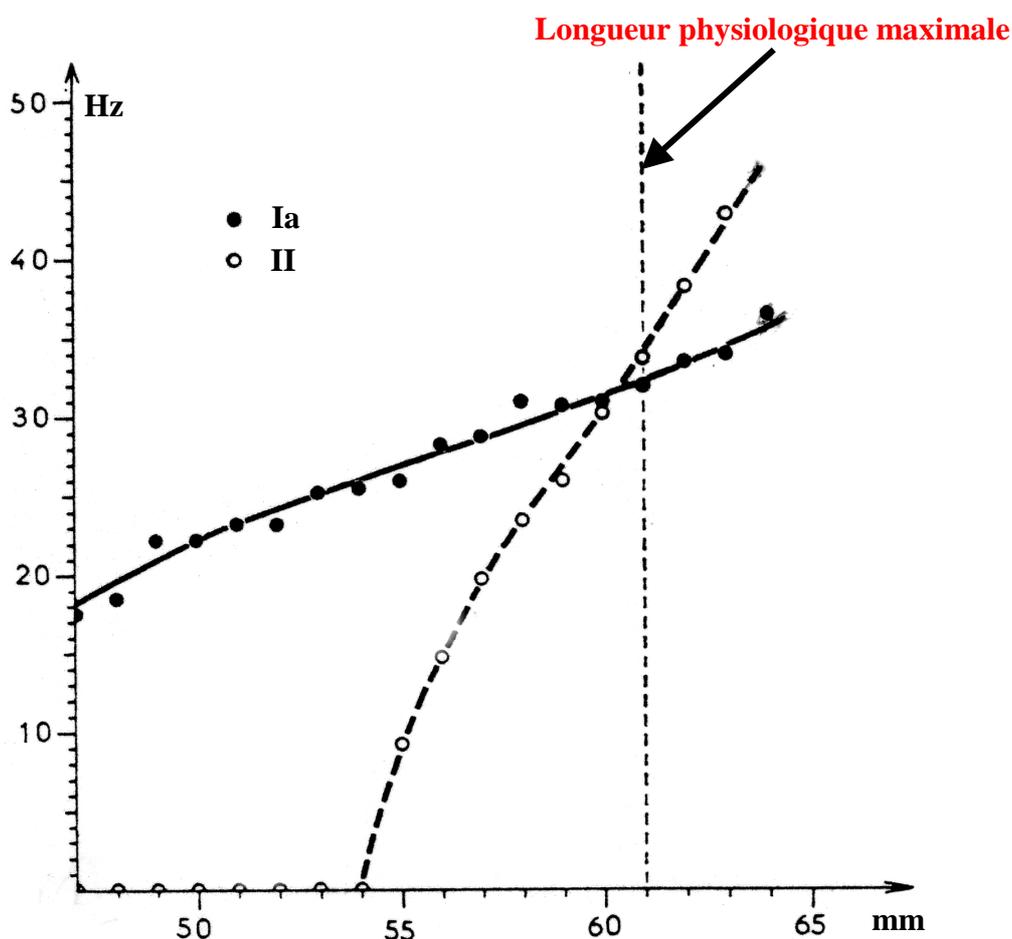


Figure 19 : Fréquence de décharge instantanée d'une fibre Ia et II isolées d'un même fuseau pour différentes longueurs du muscle tenuissimus de Chat (D'après Bessou et Laporte, 1962).

A l'inverse, d'autres auteurs ont montré pour les fuseaux du muscle soleus de Chat (Harvey et Matthews, 1961 ; Jansen et Matthews, 1962 ; Poppele et Quick, 1985) et des muscles des membres postérieurs de Primates (Cheney et Preston, 1976a) que la VSF et la sensibilité à la position des fibres Ia et II étaient très proches.

La sensibilité à la position des fibres Ia et II est plus importante lorsque les fibres intrafusales sont raides, c'est-à-dire lorsqu'elles sont activées par la stimulation d'axones γ statiques (Botterman et Eldred, 1982 ; Poppele et Quick, 1985). Elle varie également avec la localisation des fuseaux au sein du muscle (Meyer-Lohmann et coll., 1974 ; Scott et Young, 1987). En effet, les fuseaux localisés superficiellement présentent une faible sensibilité aux variations de longueur du muscle, alors que ceux localisés plus profondément possèdent une sensibilité statique élevée. Il doit être également mentionné que les effets d'un étirement ne sont pas identiques sur un fuseau isolé et sur un fuseau in situ. En effet, la sensibilité statique des fibres Ia et II de fuseaux isolés est beaucoup moins élevée que celle d'un fuseau entouré de ces fibres extrafusales intactes. De plus, le

type de fibre extrafusale influence la réponse statique de fuseaux différenciés (Meyer-Lohmann et coll., 1974 ; Poppele et Quick, 1985). Le contenu en fibres intrafusales, qui varie en fonction des espèces et des muscles, pourrait avoir des conséquences sur la sensibilité statique des fibres afférentes. Il a été suggéré que les fibres Ia et II des fuseaux renfermant un grand nombre de fibres à chaînes nucléaires possèderaient une sensibilité statique plus importante (Eldred et coll., 1974).

Hasan et Houk (1975b) ont montré, par l'utilisation d'étirements en rampe, que le comportement des terminaisons primaires était linéaire pour de faibles amplitudes d'étirements et devenait non linéaire pour des amplitudes plus élevées. Matthews et Stein (1969a) et Poppele et Bowman (1970) l'ont également observé à l'aide d'étirements sinusoïdaux de faibles amplitudes dont la réponse des terminaisons primaires et secondaires mais qui sera décrite plus loin. En effet, ces auteurs ont observé que la sensibilité statique des terminaisons primaires était très élevée pour les étirements de faibles amplitudes et diminuait progressivement avec l'augmentation de l'amplitude d'étirement. Les terminaisons secondaires montrent aussi une réduction de sensibilité lorsque l'amplitude d'étirement augmente, mais cela est moins marqué que pour les terminaisons primaires. La haute sensibilité des terminaisons primaires pour de faibles amplitudes d'étirement est supposée résulter de l'existence de ponts stables entre l'actine et la myosine et résistant à l'extension. Un étirement de plus grande amplitude ferait rompre ces ponts. Ainsi pour de petites amplitudes d'étirement, une plus grande proportion de mouvement serait transmise aux terminaisons primaires de la région centrale non contractile des fibres intrafusales. Pour de plus larges amplitudes d'étirement, les ponts se rompent et une partie de l'étirement est capté par les pôles des fibres intrafusales réduisant ainsi la quantité d'étirement transmise aux terminaisons primaires. Cette hypothèse est peu probable puisqu'il suffit d'une très petite quantité de force pour rompre ces ponts actine/myosine (Matthews, 1981 ; Proske et Morgan, 1999).

L'origine de la sensibilité statique a été discutée dans la littérature. Proske suggère en 1997 que la fibre B2 était principalement responsable de la réponse à l'étirement passif des fibres Ia. De plus, les fibres II innervent majoritairement les fibres à chaînes nucléaires dont la longueur n'excède pas la capsule. Les fibres à chaînes répondraient donc essentiellement à la déformation de la capsule occasionnée par un étirement musculaire, ce qui constitue un indicateur de longueur musculaire moins précis que les changements de longueur captés par les fibres B2 qui sont attachées directement aux fascicules musculaires (Proske et coll., 2000). Les terminaisons sensorielles localisées sur

les fibres à sacs B2 sont donc mieux situées pour signaler les changements de longueurs musculaires, contrairement aux terminaisons innervant les fibres à chaînes nucléaires.

e) Décharge durant la phase de relâchement de l'étirement en rampe

Durant la phase de relâchement d'un étirement en rampe de faible amplitude appliqué à la vitesse de 2.5 mm.s^{-1} , les fibres Ia arrêtent de décharger alors que les fibres II continuent de décharger (Harvey et Matthews, 1961 ; Hunt et coll., 1978 ; Hunt et Ottoson, 1975 ; Matthews, 1972). L'origine de ce phénomène a été suggéré par Hunt et Ottoson en 1975. Ces auteurs ont en effet enregistré le potentiel récepteur des fibres Ia et II engendré par un étirement en rampe à la suite d'un blocage des influx par la tétrotoxine. Ils ont remarqué que le potentiel récepteur des fibres Ia était caractérisé par une phase d'hyperpolarisation très importante lors de la phase de relâchement de l'étirement en rampe, alors que cette hyperpolarisation était beaucoup moins marquée pour les fibres II. Ce phénomène pourrait être responsable de l'absence de décharge dans les fibres Ia durant le relâchement d'un étirement en rampe alors que les fibres II n'arrêtent pas de décharger.

f) Potentiel récepteur

Lorsqu'un étirement est appliqué avec une amplitude infraliminaire, un potentiel récepteur isolé peut être enregistré à proximité des terminaisons sensorielles. De plus grandes amplitudes d'étirement engendrent la genèse de potentiels d'action. Dans ces conditions, en bloquant la genèse des potentiels d'action par l'utilisation de procaine ou de tétrotoxine (TTX), un potentiel récepteur peut être enregistré pour des amplitudes d'étirement supraliminaires (**Figure 20**). Certains auteurs ont montré que l'allure du potentiel récepteur est identique à la décharge des fibres Ia (Fukami, 1978 ; Hunt et coll., 1978 ; Hunt et Ottoson, 1975). En effet, le potentiel récepteur possède un « initial burst », un pic dynamique, une adaptation lente au début de la phase statique de l'étirement, une réponse statique, et une hyperpolarisation pendant la phase de relâchement de l'étirement en rampe qui est vraisemblablement à l'origine de l'arrêt de décharge des fibres Ia durant cette phase (Hunt, 1990).

Sur les fuseaux isolés de Chat, Hunt et coll. (1978) ont montré que les ions Na^+ et Ca^{2+} jouaient un rôle très important dans les phases de dépolarisation du potentiel récepteur, alors que les ions K^+ participaient plus spécifiquement aux phases de repolarisation. L'étirement des terminaisons sensorielles aurait pour conséquence l'activation de canaux spécifiques dits canaux SA (pour « Stretch Activated channels »).

Le résultat est une augmentation de la conductance membranaire aux cations et ainsi, la genèse de courants entrants sodique et calcique responsables de la phase de dépolarisation du potentiel récepteur. Puis un premier courant potassique sortant, activé par l'augmentation de la conductance membranaire aux cations, neutralise les courants entrants. Un 2^{ème} courant potassique sortant, plus tardif, résulte de l'activation d'un 2^{ème} type de canaux potassiques activés, soit par les ions Ca^{2+} , soit par les changements de potentiels de membrane (canaux voltages dépendants). Ces deux courants potassiques sortants sont responsables des phases de repolarisation du potentiel récepteur (Fischer et Schäfer, 2000 ; Hunt, 1990 ; Kruse et Poppele, 1991 ; Schäfer et coll., 1999).

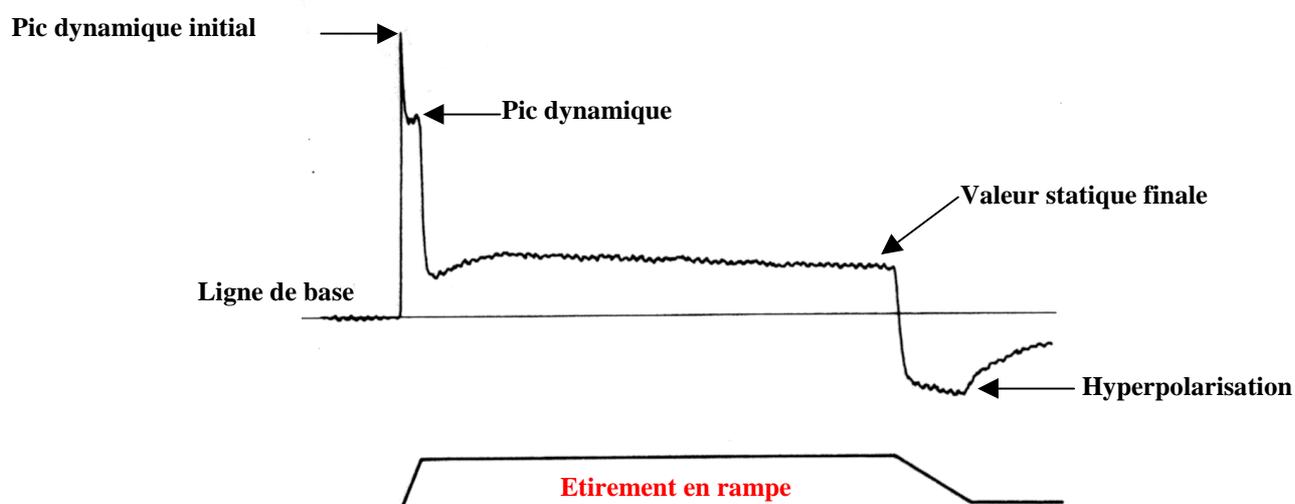


Figure 20 : Potentiel récepteur d'une terminaison primaire d'un fuseau isolé de Chat en réponse à un étirement en rampe de 1.5 s de durée (d'après Hunt et coll., 1978).

2.2. Etirements sinusoïdaux

Un autre type de stimulus (l'étirement sinusoïdal) permet de différencier la décharge des fibres Ia et II et plusieurs paramètres peuvent en être également déduits. Ce sont respectivement 1) le domaine linéaire constituant le rang d'amplitude d'étirement où la décharge de la fibre est continue et modulée de façon sinusoïdale (Matthews et Stein, 1969a), 2) la présence d'une avance de phase définie comme l'intervalle entre le pic de réponse de la fibre et le pic d'amplitude de l'étirement sinusoïdal (Hunt et Wilkinson, 1980), 3) l'amplitude de la réponse de la fibre qui est égale à la moitié de la réponse mesurée pic à pic, 4) la sensibilité à l'étirement qui constitue le ratio entre l'amplitude de la réponse de la fibre et l'amplitude d'étirement (Matthews et Stein, 1969a), et 5) la sensibilité aux vibrations hautes fréquences.

L'avance de phase et l'amplitude de la réponse sont illustrées sur la **figure 21** ci-dessous.

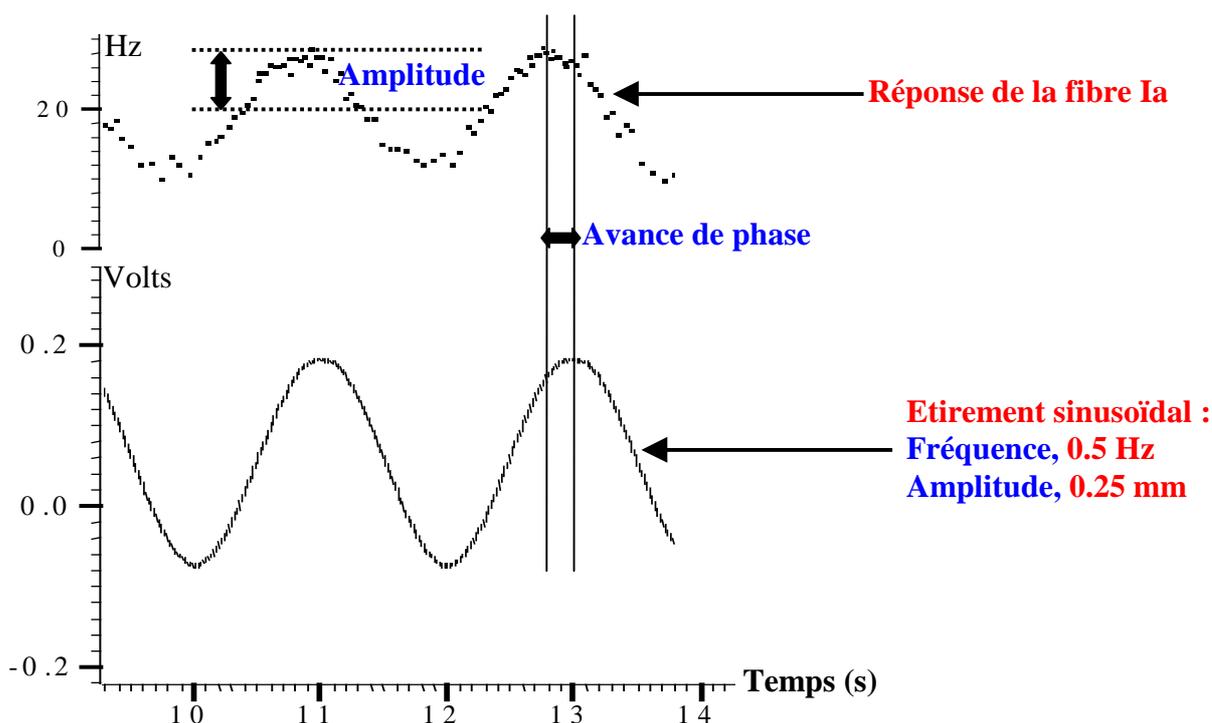


Figure 21 : Illustration de la décharge d'une fibre Ia sous un étirement sinusoïdal d'amplitude incluse (0.25 mm) dans le domaine linéaire de cette fibre et appliqué à la fréquence de 0.5 Hz.

a) Le domaine linéaire (« Linear range »)

L'amplitude de la réponse des fibres Ia et II augmente linéairement avec l'amplitude de l'étirement sinusoïdal jusqu'à une certaine limite où la réponse devient discontinue : cet intervalle est appelé le domaine linéaire. Chez le Chat (Hasan et Houk, 1975 ; Hulliger et coll., 1976, 1977 ; Matthews et Stein, 1969a) et l'Homme (Kakuda, 2000), le domaine linéaire des fibres II est beaucoup plus large que celui des fibres Ia. Matthews et Stein (1969a) ont ainsi montré que pour un étirement sinusoïdal appliqué à la fréquence de 1 Hz, le domaine linéaire des fibres Ia ne s'étend pas au-delà de 0.1 mm d'amplitude, alors qu'il dépasse 1 mm pour les fibres II. De plus, chez le Chat, Laporte et Emonet-Dénand (1973) ont montré que des étirements sinusoïdaux d'amplitudes inférieures à 0.5 mm sont suffisants pour provoquer l'apparition de bouffées de potentiels d'action dans les fibres Ia, alors que la décharge des fibres II est continue et régulière.

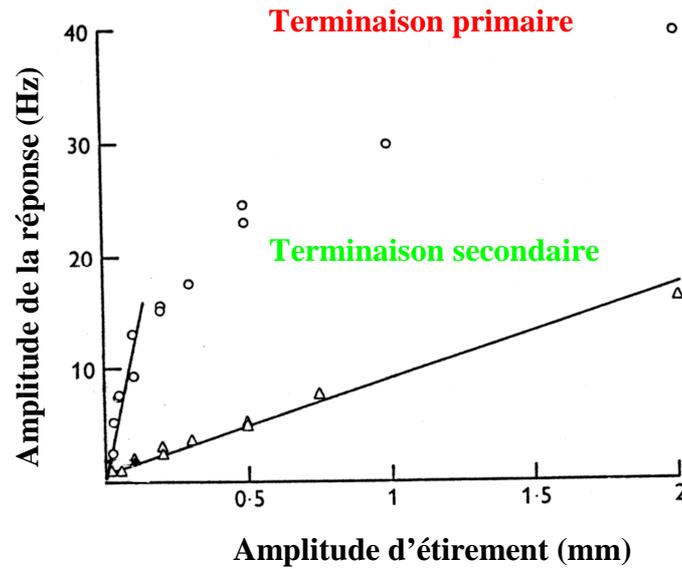
b) L'avance de phase

Chez le Chat, la réponse des fibres Ia à un étirement sinusoïdal de basse fréquence est avancée en phase, c'est-à-dire que le pic de la réponse de la fibre Ia se produit avant l'atteinte de l'amplitude maximale de l'étirement sinusoïdal. En revanche, les fibres II ne présentent pas ou peu d'avance de phase (Cussons et coll., 1977 ; Hunt et Wilkinson, 1980). Goodwin et coll. (1975) et Hulliger et coll. (1977a) ont également constaté que pour de faibles amplitudes d'étirements sinusoïdaux comprises dans le domaine linéaire des fibres Ia, l'avance de phase ne varie pas avec l'amplitude d'étirement. Cependant, dès que les amplitudes d'étirements augmentent et se situent au-delà du domaine linéaire des fibres Ia, l'avance de phase augmente avec l'amplitude de l'étirement sinusoïdal. Enfin, signalons que Hunt et Wilkinson (1980) ont constaté que l'avance de phase des fibres Ia augmentait avec la fréquence d'étirement pour des valeurs comprises entre 0.5 et 5 Hz.

L'origine de l'avance de phase n'est pas connue à ce jour. Schaafsma et coll. (1991) avaient attribué l'origine de ce phénomène aux ponts actine/myosine des fibres intrafusales qui ne se comportaient pas vraiment comme une partie rigide mais qui, au contraire, étaient doués d'une certaine élasticité et ne transmettaient qu'une partie de l'étirement aux régions sensorielles des fibres intrafusales. Cependant, Kruse et Poppele (1991) ont montré que la destruction des structures myofibrillaires des fibres intrafusales n'altérait pas l'avance de phase des fibres Ia, ce qui indiquerait que les propriétés visco-élastiques des fibres intrafusales ne sont donc pas responsables de ce phénomène. L'addition de calcium ou d'inhibiteurs des canaux potassiques activés par le calcium (ZnCl₂, apamine, TEA) réduisent l'avance de phase. Kruse et Poppele (1991) en ont déduit que l'avance de phase dépendait d'au moins deux processus : le premier n'est pas identifié et est responsable de la genèse de l'avance de phase et le deuxième implique le calcium et les canaux potassiques calcium dépendants qui régulent l'avance de phase.

c) Amplitude de la réponse et sensibilité

Chez le Chat (Cussons et coll., 1977 ; Emonet-Dénand et coll., 1980b ; Hulliger et coll., 1976 ; Hunt et Ottoson, 1977 ; Matthews et Stein ; 1969a) et chez l'Homme (Kakuda, 2000), les fibres Ia présentent une amplitude de réponse et une sensibilité plus élevées que celles des fibres II 1) quelque soit la fréquence d'étirement et 2) pour des étirements sinusoïdaux de faibles amplitudes mais compris dans le domaine linéaire des fibres Ia. Cela est illustré sur les **figures 22A et 22B**.



B

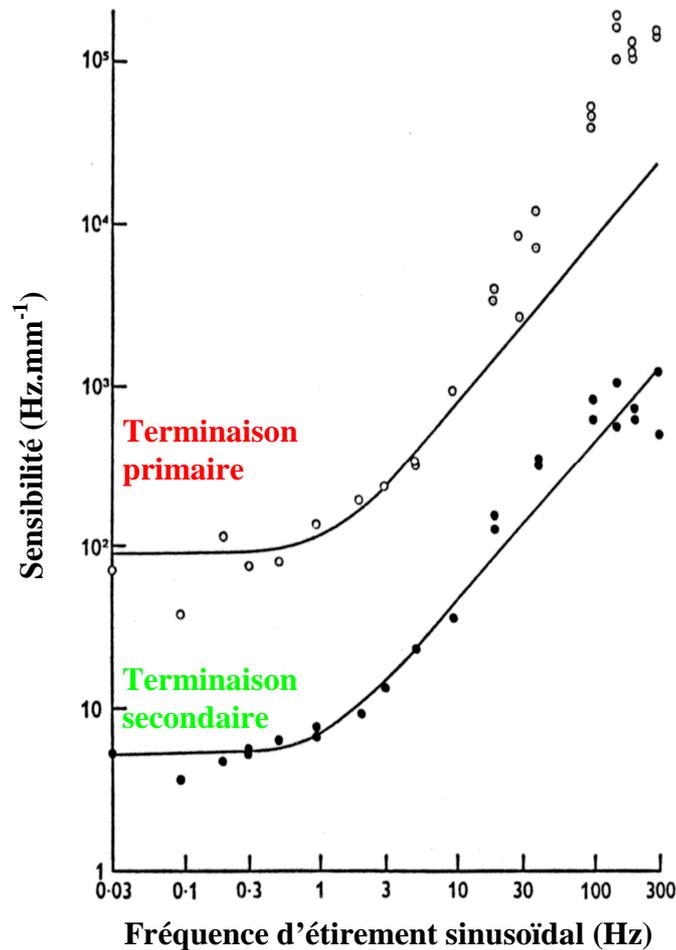


Figure 22 : Amplitude de la réponse (A) et sensibilité (B) d'une terminaison primaire et secondaire en fonction respectivement de l'amplitude (étirement sinusoïdal de 1 Hz) et de la fréquence d'un étirement sinusoïdal chez le Chat décérébré (D'après Matthews et Stein, 1969a). Nous pouvons voir que l'amplitude de la réponse et la sensibilité des terminaisons primaires sont supérieures à celles des terminaisons secondaires.

Matthews et Stein (1969a) ont observé que pour les fuseaux du muscle soleus de Chat, l'amplitude des réponses des fibres Ia et II augmentait avec l'amplitude de l'étirement sinusoïdal (**Figure 22A**). Cependant, chez le Chat, la sensibilité diminue progressivement pour des amplitudes d'étirements sinusoïdaux se situant au-delà du domaine linéaire des fibres Ia (Goodwin et coll., 1975 ; Hulliger et coll., 1976 ; Matthews, 1981b ; Matthews et Stein, 1969a). En effet, les terminaisons primaires sont beaucoup plus sensibles aux étirements sinusoïdaux de petites amplitudes qu'à ceux de grandes amplitudes. L'augmentation de l'amplitude d'étirement réduit progressivement la sensibilité des terminaisons durant un étirement sinusoïdal (Hulliger et coll., 1977 ; Hunt, 1990). Il a donc été proposé que **1**) la non-linéarité et la baisse de sensibilité de la réponse des fibres Ia pour des étirements sinusoïdaux de grandes amplitudes et **2**) leur haute sensibilité aux étirements de très petites amplitudes résulterait probablement de changements dans les propriétés mécaniques des fibres intrafusales lorsque l'amplitude d'étirement est augmentée (Goodwin et coll., 1976 ; Hulliger et coll., 1977 ; Hunt et Wilkinson, 1980 ; Matthews, 1981b ; Matthews et Stein, 1969a ; Poppele, 1981). Ces auteurs ont avancé que, pour des étirements sinusoïdaux de faibles amplitudes, des ponts actine/myosine stable seraient formés et induiraient une certaine raideur. Ainsi, une grande partie de l'étirement serait transmise aux régions sensorielles des fibres intrafusales. Des étirements de plus larges amplitudes et dépassant les limites élastiques des ponts les feraient rompre, les fibres intrafusales deviendraient alors plus compliantes et la quantité d'étirement transmise aux régions sensorielles serait alors moindre. Cependant, à notre connaissance, l'origine de la non-linéarité n'est pas résolue à ce jour.

d) Sensibilité à la vibration

Les vibrations hautes fréquences et de petites amplitudes sont des stimuli spécifiques des fibres Ia. En effet, l'application de telles vibrations produit un phénomène de « driving » dans la décharge des fibres Ia. En revanche, les fibres II ne sont pas sensibles aux vibrations hautes fréquences (Brown et coll., 1967 ; Leslie, 1973 ; Matthews et Watson, 1981 ; Proske et coll., 2000 ; Roll et coll., 1989). Cette particularité de réponse (décharge à la fréquence de vibration) dépend non seulement de la capacité des fuseaux à transmettre le plus efficacement possible l'étirement dans les régions sensorielles, mais dépend aussi de la capacité des terminaisons sensorielles à décharger à hautes fréquences. En effet, plus la période réfractaire, qui est fonction du degré d'ouverture et de fermeture des canaux ioniques situés au niveau de la membrane des terminaisons sensorielles, est courte, plus la fibre est capable de décharger à hautes

fréquences. Cela est corrélé au diamètre de l'axone (Andrew et coll., 1973). Paintal (1965) a montré que la période réfractaire était inversement reliée au diamètre de la fibre. Ainsi, les fibres Ia de gros diamètre pourraient avoir une période réfractaire beaucoup plus petite que celle des fibres de plus petit diamètre et seraient donc capables de décharger à la fréquence de la vibration.

La sensibilité élevée des fibres Ia aux vibrations hautes fréquences aurait pour origine la fibre B2. Pour des longueurs musculaires très courtes, seule la stimulation des axones γ statiques innervant les fibres B2 restaure la sensibilité aux vibrations des fibres Ia (Morgan et coll., 1991). Cela est aussi confirmé par les travaux de Price et Dutia (1987). Ces auteurs ont observé, pour les fuseaux des muscles du cou de Chat, que la sensibilité aux vibrations des fuseaux ne possédant pas de fibre B1 n'est pas sensiblement différente de celle des fuseaux possédant cette fibre intrafusale.

3. Effets de la succinylcholine (SCh) sur la décharge des fibres Ia et II durant un étirement en rampe.

En présence de substances comme l'acétylcholine (ACh) ou la succinylcholine (SCh), la décharge de base des fuseaux neuromusculaires et leur réponse à l'étirement sont augmentées (Dutia, 1980 ; Taylor et coll., 1992b). *Sur fuseau isolé de Chat*, l'ACh et la SCh induisent la contraction des pôles des fibres dynamiques B1 et statiques B2 (Boyd, 1985 ; Gladden, 1976). Cependant, les fibres B2 possèdent un seuil d'activation à la SCh plus élevé que celui des fibres B1. Aucune contraction des fibres à chaînes n'est observée en présence d'ACh ou de SCh (Gladden, 1976). *Sur fuseau in situ*, au début de l'injection intraveineuse de SCh, seule les fibres B1 se contractent et sont donc responsables de l'augmentation du pic dynamique observée sur la décharge des fibres Ia. Les terminaisons primaires sont activées en trois phases. **La phase I** d'activation se traduit par une facilitation de la décharge des fibres Ia sans changement de leur sensibilité dynamique ou statique à l'étirement. Durant **la phase II**, la sensibilité dynamique des fibres Ia est augmentée de manière très nette. Si la perfusion de SCh se poursuit, les fibres B2 se contractent à leur tour (Dutia, 1980). **La phase III** se caractérise alors par une augmentation de la sensibilité statique.

Les terminaisons secondaires présentent seulement un effet similaire à la phase I des fibres Ia en présence de SCh après un temps beaucoup plus long. La phase I serait due à un effet dépolarisant plus ou moins directe de la terminaison primaire par la SCh, puisque ni la sensibilité dynamique, ni la sensibilité statique ne sont changées durant cette phase (Dutia, 1980). En revanche, les phases II et III seraient respectivement associées à l'activation de la fibre B1 dynamique et B2 statique (Gladden, 1976). La phase II est très similaire aux effets

provoqués par une stimulation γ dynamique, alors que la phase III ressemble aux effets occasionnés par une stimulation concomittante d'un axone γ dynamique et d'un axone γ statique (Crowe et Matthews, 1964b ; Dutia, 1980).

Il est depuis longtemps supposé que la réponse dynamique des fibres Ia est médiée par la fibre B1, alors que leur réponse statique est issue des fibres B2 et à chaînes (Banks et coll., 1982, 1997 ; Barker et coll., 1976b, 1978 ; Boyd et coll., 1977a). Cependant, l'utilisation de la SCh a permis à plusieurs auteurs de montrer que les fibres Ia qui innervent les fibres B2 et à chaînes possédaient la même sensibilité dynamique que les fibres afférentes Ia innervant les trois types de fibres intrafusales (Gioux et coll., 1991 ; Scott, 1991 ; Taylor et coll., 1992b). De ces études, on peut en conclure que, lors d'un étirement passif, l'importante sensibilité dynamique des fibres Ia est principalement liée aux propriétés des fibres intrafusales B2. Les fibres B1 contribueraient fortement à la réponse dynamique des fibres Ia, de façon plus spécifique, lorsque les extrémités polaires de ces fibres se contractent sous l'action d'une stimulation fusimotrice dynamique.

Pour conclure, les principales caractéristiques de ces récepteurs sont récapitulées dans le **tableau 3**.

	Structure et innervation des fibres intrafusales		
	Fibre B1 dynamique	Fibre B2 statique	Fibre à chaînes
Nombre par fuseau	1	1	3-5
Disposition des noyaux dans la région équatoriale	Fibre à sac nucléaire	Fibre à sac nucléaire	Fibre à chaînes nucléaires
Longueur	Intermédiaire (8 mm)	Longue (9 mm)	Courte (4 mm)
Diamètre	Large (20 μm)	Large (25 μm)	Petit (12 μm)
ATPase (pH alcalin)	Faible	Modérée à élevée	Elevée
Contenu en glycogène	Faible à modéré	Modéré	Elevé
Teneur en fibres élastiques aux pôles	Rare	Importante	Présente
Présence d'une ligne M	Absente (excepté dans les régions extracapsulaires)	Présente (excepté dans la région équatoriale)	Présente
Développement	2 ^{ème} fibre à se former	1 ^{ère} fibre à se former	Dernières fibres à se former
Innervation motrice	Axones γ et β dynamiques	Axones γ statiques	Axones γ et β statiques
	Propriétés mécaniques et électriques des fibres intrafusales		
	Fibre B1 dynamique	Fibre B2 statique	Fibre à chaînes
Fréquence de stimulation pour obtenir une contraction tétanique maximale	75-100 Hz	100 Hz	150-200 Hz
Temps de contraction tétanique des fibres intrafusales	1 s	0.6 s	0.4 s
Amplitude du mouvement provoquée par la contraction	Petite	Large	Large
Extension des spirales de la terminaison sensorielle	2 à 8 %	12 à 30 %	15 à 20 %
Adaptation lente (« Creep ») après étirement de la fibre intrafusale activée	20 à 30 %	Souvent absent	Absent
Réponse électrique au niveau des terminaisons motrices	Réponse locale et non propagée	Réponse locale et non propagée	Potentiels d'action propagés
Réponse à l'application d'ACh ou de SCh	Contraction (très sensible)	Contraction (moins sensible)	Pas de contraction

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des propriétés morphologiques, histochimiques, mécaniques et électriques des trois types de fibres intrafusales des fuseaux neuromusculaires de Chat (Pour revue voir Hulliger, 1984).

4. Voie sensorielle somesthésique conduisant les informations issues des récepteurs cutanés plantaires et proprioceptifs

Les potentiels d'action, engendrés par l'activation des récepteurs tactiles et des propriocepteurs, sont transmis à la moelle par des fibres afférentes qui empruntent les nerfs périphériques. Les corps cellulaires de ces axones de premier ordre sont situés dans les ganglions spinaux ou ganglions rachidiens. Les neurones des ganglions spinaux sont appelés neurones de premier ordre. La voie des colonnes dorsales/lemnisque médian, illustrée sur la **figure 23**, véhicule les informations issues des mécanorécepteurs à l'origine de la sensibilité tactile et de la proprioception. A leur entrée dans la moelle, les axones de premier ordre convoyant les messages des mécanorécepteurs bifurquent en une branche principale qui monte ipsilatéralement par les colonnes dorsales (ou cordons postérieurs) directement jusqu'à la région inférieure du bulbe rachidien. Là, cette branche se termine au contact des neurones de deuxième ordre dans les noyaux gracile (ou noyau de Goll) et cunéiforme (ou noyau de Burdach) qui constituent les noyaux des colonnes dorsales. Les fibres des colonnes dorsales possèdent une organisation somatotopique. En effet, celles qui acheminent les messages des membres inférieurs forment le faisceau gracile (ou de Goll) dans la partie médiane des colonnes dorsales, alors que celles qui véhiculent les informations issues des membres supérieurs, du tronc et du cou, forment le faisceau cunéiforme (ou de Burdach) dans la partie latérale. Puis dans les noyaux des colonnes dorsales, les neurones de deuxième ordre envoient leurs axones vers le thalamus somesthésique. Dans la partie basse du tronc cérébral, ces axones projettent de chaque côté vers les régions dorsales, où elles forment les fibres arquées internes. Par la suite, les fibres arquées internes franchissent la ligne médiane et forment un gros faisceau appelé le lemnisque médian et allongé dans le sens dorso-ventral. Dans le lemnisque médian, les fibres qui acheminent les messages sensoriels issus des membres inférieurs sont en position ventrale, alors que celles véhiculant les informations issues des membres supérieurs sont en position dorsale. Au fur et à mesure que le lemnisque monte dans le pont et dans le mésencéphale, il subit une torsion latérale de 90° si bien que, dans ce faisceau, la partie supérieure du corps est représentée en position médiane et la partie inférieure en position latérale. Les fibres du lemnisque médian aboutissent dans le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus dont les cellules constituent les neurones de troisième ordre du système des colonnes dorsales-lemnisque médian qui cheminent ensuite vers le cortex somesthésique primaire. Les neurones du faisceaux spinocérébelleux dorsal véhiculent également les informations issues des récepteurs musculaires et articulaires. Ce faisceaux se projette principalement vers le cervelet, mais aussi vers le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus après un relais bulbaire. Les informations proprioceptives véhiculées par ce faisceau

proviennent surtout des membres inférieurs. Ce faisceau n'est pas illustré sur la figure ci-dessous.

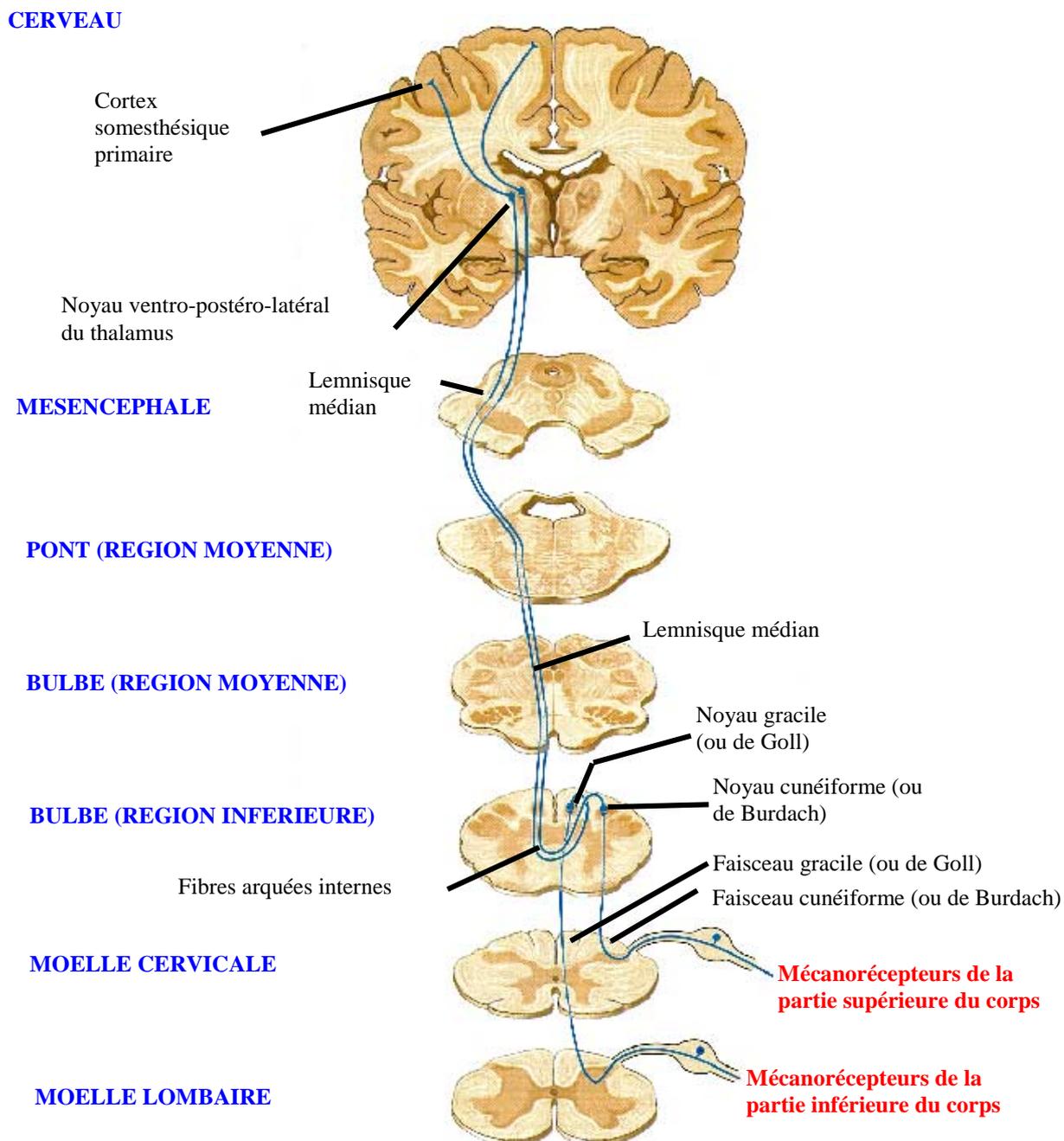


Figure 23 : Représentation schématique de la voie des colonnes dorsales véhiculant la sensibilité mécanique issue des récepteurs cutanés et proprioceptifs des parties inférieures et supérieures du corps (D'après Purves et coll., 1997).

C. Innervation motrice des fuseaux neuromusculaires

1. Description générale

A la fin du 19^{ème} siècle, il a été démontré que les fuseaux neuromusculaires étaient des organes sensoriels innervés à la fois par des fibres afférentes (Sherrington, 1894) et par des fibres nerveuses efférentes motrices (Ruffini, 1898). Les axones moteurs des fibres intrafusales du muscle tenuissimus de Chat perdent leur myélinisation 20 μm avant le contact synaptique de ces fibres (Banks, 1994), alors que chez le Rat la plupart de ces axones moteurs perdent rapidement leur myéline à leur entrée dans l'espace périaxial.

Deux innervations motrices sont présentes au niveau des fuseaux neuromusculaires : les axones fusimoteurs γ et les axones squelettofusimoteurs β . Les motoneurones γ (3-8 μm de diamètre) innervent uniquement les fibres intrafusales, alors que les motoneurones β innervent à la fois les fibres extrafusales et intrafusales. Les motoneurones γ et β sont classés en deux catégories : les motoneurones γ et β dynamiques qui lorsqu'ils sont stimulés augmentent la réponse dynamique des fibres Ia (voir la partie sur l'innervation sensitive du fuseau) et les motoneurones γ et β statiques dont la stimulation augmente la sensibilité statique des fibres Ia et II mais diminue ou ne change pas la réponse dynamique des fibres Ia (Hulliger, 1984 ; Hunt, 1990).

Boyd a montré en 1962 qu'il existait deux types d'axones fusimoteurs qu'il dénomma γ_1 et γ_2 . Les axones γ_1 se terminaient sur les fibres à sacs, alors que les γ_2 se terminaient principalement sur les fibres à chaînes. Cependant parfois une fibre à sac était innervée par un γ_1 et un γ_2 . Crowe et Matthews (1964) ont par la suite suggéré que les axones γ_1 correspondaient aux axones dynamiques et les axones γ_2 aux axones statiques. A cette époque, deux types de fibres intrafusales étaient donc distingués : les fibres à sacs nucléaires et les fibres à chaînes nucléaires (Boyd, 1962). Il était donc admis que les fibres à sacs nucléaires étaient responsables des effets γ dynamiques alors que les fibres à chaînes nucléaires étaient le siège des effets γ statiques (Matthews, 1972). Cependant, une controverse apparut lorsqu'il fut découvert que certains axones γ innervaient à la fois les fibres à sacs nucléaires et les fibres à chaînes nucléaires (Barker et coll., 1962b, 1965, 1973 ; Hulliger, 1984). En conséquence, puisque les axones fusimoteurs (et les axones β) possèdent soit une action dynamique soit une action statique sur tous les fuseaux qu'ils innervent (Boyd, 1986 ; Crowe et Matthews, 1964 ; Emonet-Dénand et coll., 1977). Ceci contredisait le fait que les fibres à sacs nucléaires étaient à l'origine des effets dynamiques, alors que les fibres à chaînes étaient le siège des effets statiques. Deux types de fibres à sacs nucléaires furent ensuite clairement identifiés sur la base de leurs différences morphologiques (Banks et coll., 1977) et

histochimiques (Ovalle et Smith, 1972) : la fibre « B1 » et la fibre « B2 ». Après de nombreuses controverses, il est actuellement bien admis que la fibre B1 est toujours activée par les axones γ dynamiques et par conséquent, est appelée « fibre B1 dynamique ». La contraction des extrémités contractiles de cette fibre intrafusale entraîne une augmentation de la sensibilité dynamique des fibres Ia en réponse à un étirement en rampe. La fibre B2 est appelée « fibre B2 statique » puisque certains axones γ statiques innervent cette fibre soit spécifiquement soit en association avec les fibres à chaînes (Boyd et coll., 1977a).

Toutes les fibres intrafusales reçoivent une innervation fusimotrice. Chez le Chat, les axones γ dynamiques innervent les fibres B1 uniquement (Arbuthnott et coll., 1982 ; Banks, 1981 ; Boyd et coll., 1977a ; Proske, 1997). Cependant, chez la même espèce, Boyd (1981, 1986) a montré qu'il existait plusieurs types d'axones γ statiques : **1)** des γ statiques innervant les fibres B2, **2)** des axones γ statiques innervant les fibres à chaînes, et **3)** des axones γ statiques innervant à la fois les fibres B2 et les fibres à chaînes. Par la suite ce ci fut confirmé par Banks (1991, 1994), Boyd (1986) et Proske (1997). Les axones γ statiques n'innervent jamais les fibres B1. Cela indique que les contrôles de la sensibilité dynamique et statique sont des systèmes bien séparés comme cela a été démontré dans le muscle tenuissimus de Chat (Boyd et coll., 1977a ; Banks, 1994). Dans le soleus de Rat, Arbuthnott et coll. (1989) ont montré que la distribution des axones γ dynamiques et statiques était très similaire à celle rencontrée chez le Chat. En effet, sur 92 axones moteurs analysés, 67.5 % innervent un seul type de fibre intrafusale : 22.5 % innervent les fibres B1, 15 % les fibres B2, et 30 % les fibres à chaînes. Le reste des axones innerve plus d'une fibre intrafusale : 5 % innervent la fibre B1 et une fibre à chaîne, 20 % la fibre B2 et les fibres à chaînes, et seulement 7.5 % (3 axones) innervent les trois types de fibres intrafusales. L'innervation fusimotrice des fibres intrafusales de Rat fut bien décrite par Walro et Kucera (1985, 1987).

L'utilisation de différentes techniques a permis de déterminer les projections des axones moteurs sur les différents types de fibres intrafusales. Deux techniques majeures ont été utilisées : 1) la déplétion glycogénique (Barker et coll., 1976a,b ; Brown et Butler, 1973a,b, 1975 ; Emonet-Dénand et coll., 1980a) et 2) les observations visuelles des mouvements (films micro-cinéphotographiques) issus de la contraction des fibres intrafusales provoquée par une stimulation fusimotrice sur des fuseaux isolés (Bessou et Pagès, 1975).

L'utilisation de la technique de déplétion glycogénique a permis à plusieurs auteurs de démontrer que les axones γ et β dynamiques activaient uniquement la fibre B1, alors que les axones γ statiques activaient la fibre B2 et/ou les fibres à chaînes (Boyd et coll., 1977a ; Brown et Butler, 1973a,b, 1975 ; Laporte, 1979). Jami et coll. (1980) ont également observé

que les axones γ statiques qui augmentent la sensibilité à la position des fibres II, innervent toutes les fibres à chaînes au moins à un pôle. Cependant, chez le peroneus brevis de Chat, Emonet-Dénand et coll. (1980a) ont constaté que les 2 types de fibres à sacs étaient déplétés durant la stimulation d'un axone γ statique. Cela ne serait en fait qu'un artefact dû à l'accumulation d'ions K^+ provenant de l'activité de la fibre B2 ou des fibres à chaînes.

Sur le muscle tenuissimus de Chat, il fut possible d'isoler suffisamment les fuseaux afin de pouvoir observer les contractions des fibres intrafusales en réponse à une stimulation fusimotrice. Dans d'autres études, des enregistrements micro-cinématographiques furent même réalisés (Banks et coll., 1978 ; Bessou et Pagès, 1975 ; Boyd, 1976a,b ; Boyd et coll., 1977a ; Boyd et Ward, 1975). Les observations de Bessou et Pagès (1975) ont ainsi démontré que les axones γ dynamiques activaient uniquement la fibre B1, alors que les axones γ statiques activaient la fibre B2 et/ou les fibres à chaînes. De plus, les contractions engendrées par les axones fusimoteurs dynamiques dans la fibre B1 étaient focales, plus lentes et plus faibles que celles de la fibre B2 et celles des fibres à chaînes. Les contractions de la fibre B2 engendrées par les axones γ statiques apparaissaient également focale, mais elles étaient plus rapides et de plus grande amplitude que celles observées au niveau de la fibre B1. Enfin, il faut signaler que, contrairement aux fibres à sacs, les contractions des fibres à chaînes sont propagées, de grande amplitude, et plus rapides.

L'innervation γ fusimotrice d'un fuseau neuromusculaire est illustrée sur la **figure 24** ci dessous.

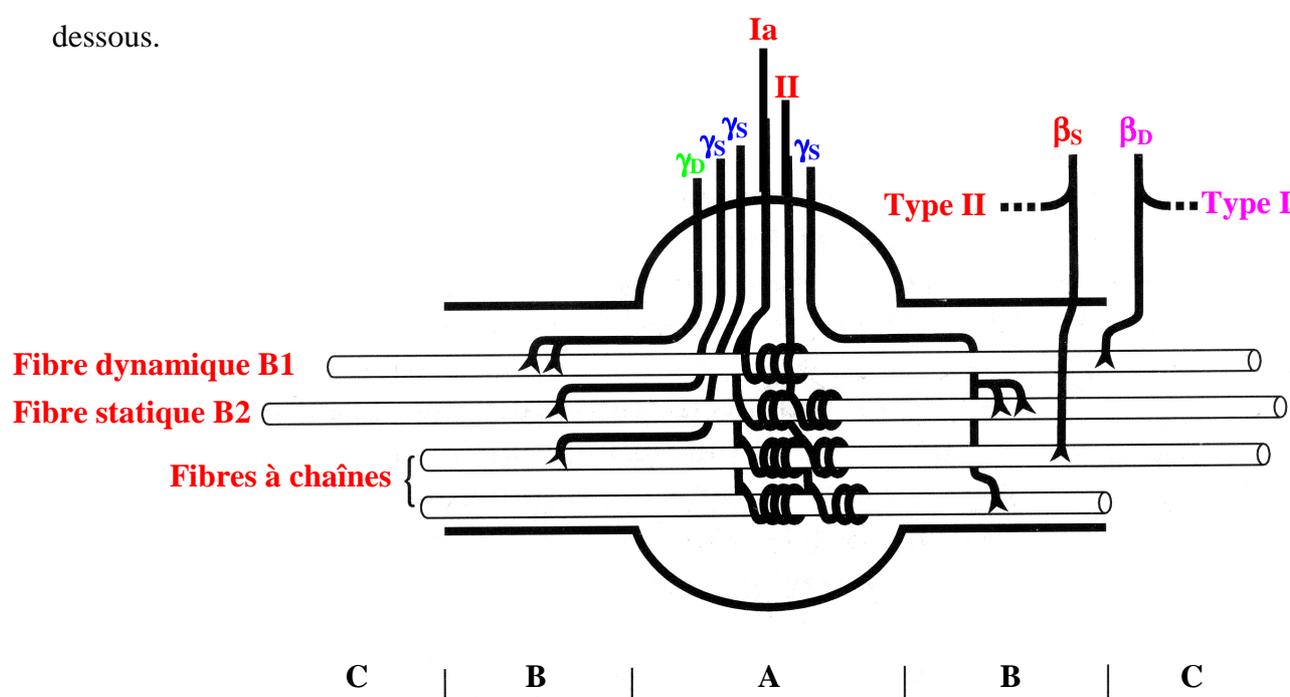


Figure 24 : Représentation schématique de l'innervation γ fusimotrice des différents types de fibres intrafusales (D'après Soukup et coll., 1995).

Outre l'innervation γ fusimotrice, Bessou et coll. (1965) ont également montré l'existence d'axone β squelette-fusimoteurs innervant les fuseaux. D'autres auteurs ont confirmé l'existence de cette innervation β (Emonet-Dénand et coll., 1975 ; Emonet-Dénand et Laporte, 1975, 1983 ; Jami et coll., 1985 ; Laporte et Emonet-Dénand, 1976). Les axones β statiques innervent essentiellement les fibres à chaînes et plus particulièrement les longues fibres à chaînes (Kucera et coll., 1991). L'action β statique est gouvernée par les axones β possédant des vitesses de conduction supérieures à 85 m.s^{-1} . Ces axones β statiques innervent à la fois les fibres extrafusales de type IIA et les fibres à chaînes (principalement les longues chaînes). En revanche, les axones β dynamiques possèdent des vitesses de conduction inférieures à 85 m.s^{-1} et innervent simultanément les fibres extrafusales lentes de type I et la fibre B1 dynamique (Barker et coll., 1977 ; Jami et coll., 1978, 1982).

2. Effet d'une stimulation γ statique ou γ dynamique sur la décharge des fibres sensorielles des fuseaux neuromusculaires

Les enregistrements de la décharge d'une fibre afférente isolée, obtenus lors d'une stimulation d'un axone γ isolé, ont permis de montrer chez le Chat qu'il existait deux sortes d'axones fusimoteurs : **1)** des axones γ dynamiques qui augmentaient spécifiquement la sensibilité dynamique des fibres Ia et **2)** des axones γ statiques qui diminuaient la réponse dynamique des fibres Ia, mais augmentaient la réponse statique des fibres Ia et II (Crowe et Matthews, 1964 a,b ; Matthews, 1962). Cela fut confirmé par Bessou et coll. (1966). La stimulation des axones γ dynamiques innervant la fibre B1 conduit à 6 % d'extension de la région sensorielle des terminaisons primaires (Bessou et Pagès, 1975) et augmente la sensibilité dynamique des fibres Ia (augmentation de l'index dynamique) sans changement notable de la sensibilité statique. Les axones γ dynamiques n'affectent pas la réponse des fibres II (Appelberg et coll., 1966). En revanche, la stimulation des axones γ statiques innervant les fibres B2 provoque 25 % d'extension de la région sensorielle des terminaisons primaires (Bessou et Pagès, 1975) ce qui entraîne une augmentation de la décharge de base et de la sensibilité statique des fibres Ia et II sans changement voire même une diminution de l'index dynamique des fibres Ia (Jami et Petit, 1978 ; Matthews, 1962).

2.1. Action γ dynamique

Tous les axones γ n'ont pas forcément une action purement statique ou dynamique sur la décharge des fibres sensorielles. En effet, Emonet-Dénand et coll. (1977) ont examiné les réponses des fibres Ia à un étirement en rampe sur un grand nombre d'axones

fusimoteurs. Ils ont classé ces axones en 6 catégories allant de l'effet purement dynamique (type I) à l'effet purement statique (type VI).

L'effet principal d'une stimulation γ dynamique s'établit essentiellement sur les fibres Ia. La stimulation d'un axone γ dynamique de catégorie I (Emonet-Dénand et Laporte, 1981) entraîne une augmentation de la fréquence de décharge des fibres Ia lors de la phase en rampe de l'étirement. Les axones γ dynamiques de catégories II produisent le même effet que ceux de catégorie I, mais cette fois la fréquence de décharge de repos des fibres Ia est augmentée. Durant le relâchement de l'étirement, une stimulation fusimotrice dynamique peut amoindrir la pause de décharge des fibres Ia, mais une telle stimulation est beaucoup moins efficace qu'une stimulation fusimotrice statique (Proske et coll., 1985). Les effets d'une stimulation γ dynamique sur la décharge d'une fibre Ia sont illustrés sur la **figure 25A**.

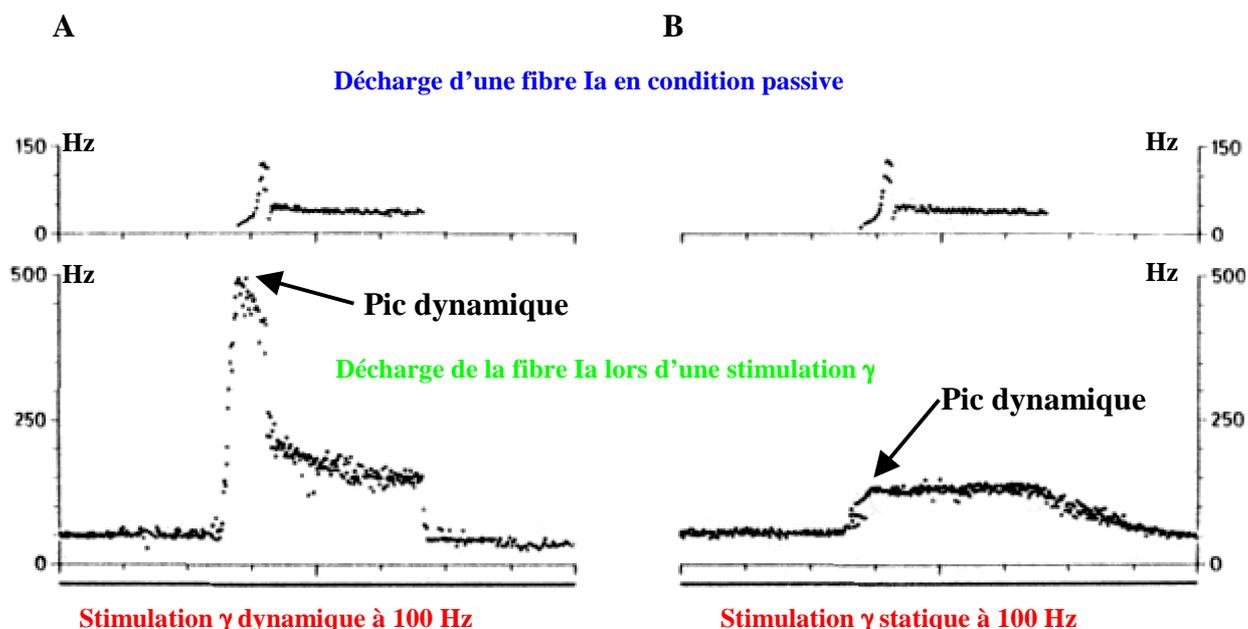


Figure 25 :

Effet d'une stimulation à 100 Hz d'un axone γ dynamique (A) et d'un axone γ statique (B) sur la fréquence de décharge instantanée (Hz) d'une fibre Ia du muscle soleus de Chat lors de l'application d'un étirement en rampe (D'après Baumann et coll., 1982). Le pic dynamique de la fibres Ia est considérablement augmenté lors d'une stimulation γ dynamique, alors qu'il est fortement diminué lors d'une stimulation γ statique.

De la même façon que le pic dynamique, l'index dynamique des fibres Ia est augmenté lors d'une stimulation γ dynamique (**Figure 26A**) et cela de manière d'autant plus importante que la fréquence de stimulation est élevée.

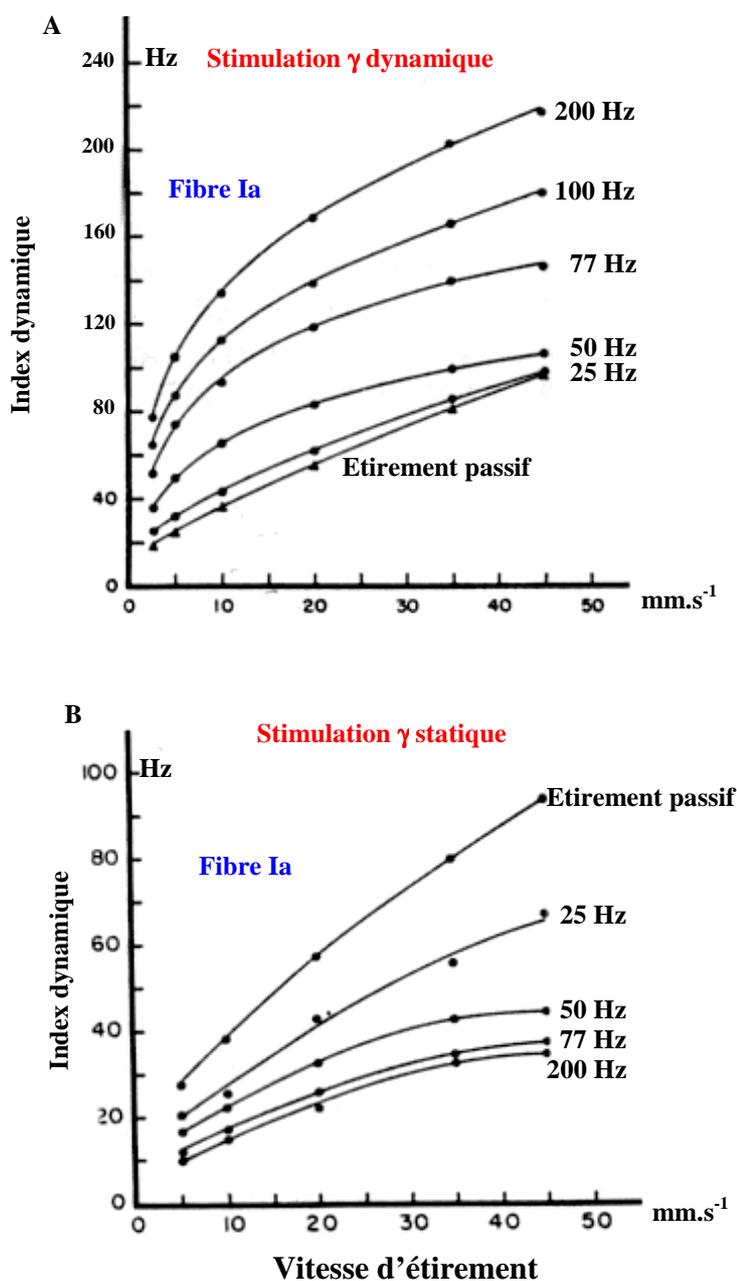


Figure 26 :

Relations entre l'index dynamique des fibres Ia du Primate et les vitesses d'étirement en rampe en l'absence (étirement passif) ou en présence d'une stimulation γ dynamique (A) ou γ statique (B) (D'après Cheney et Preston, 1976b). L'index dynamique augmente avec la fréquence de stimulation de l'axone γ dynamique (A), mais il diminue avec l'augmentation de la fréquence de stimulation de l'axone γ statique (B).

Enfin, lors d'un étirement sinusoïdal d'amplitude modérée à élevée, la stimulation d'un axone γ dynamique entraîne une augmentation de la modulation de décharge des

fibres Ia. A l'inverse, pour de petites amplitudes d'étirements sinusoïdaux, la modulation de décharge est réduite pendant la stimulation γ (Goodwin et coll., 1975 ; Hulliger et coll., 1977).

2.2. Action γ statique

L'effet typique d'une stimulation à haute fréquence (75-150 Hz) d'un axone γ purement statique de catégorie VI (Emonet-Dénand et coll., 1977) sur la décharge des fibres Ia est une augmentation de leur fréquence de décharge à longueur constante (réponse statique), alors que la réponse dynamique (pic dynamique) durant la phase en rampe est diminuée. Cela est illustré sur la **figure 25B**. L'index dynamique des fibres Ia est d'autant plus diminué que la fréquence de la stimulation γ statique est élevée (**Figure 26B**). L'évolution de la sensibilité statique des fibres Ia et II, lors d'une stimulation γ dynamique ou γ statique, en fonction de l'amplitude d'étirement et de la fréquence de stimulation, est illustrée sur la **figure 27**. La **figure 27A** montre que la stimulation γ dynamique induit une augmentation de la décharge de base des fibres Ia, mais aussi une légère mais significative diminution de leur sensibilité statique. En revanche, une stimulation γ statique produit une plus importante élévation de la décharge de base des fibres Ia associée à une forte augmentation de leur sensibilité statique qui est d'autant plus importante que la fréquence de stimulation est élevée (**Figure 27B**). De la même façon, la sensibilité statique des fibres II augmente progressivement au fur et à mesure de l'augmentation de la fréquence de stimulation de l'axone γ statique (**Figure 27 C**). La **figure 27D** illustre l'évolution de la sensibilité à la position des fibres Ia et II, lors d'une stimulation γ dynamique ou γ statique, en fonction de la fréquence de stimulation des axones fusimoteurs. Cette figure montre que la sensibilité à la position des fibres Ia et II est maximale pour une fréquence de stimulation de 100 Hz.

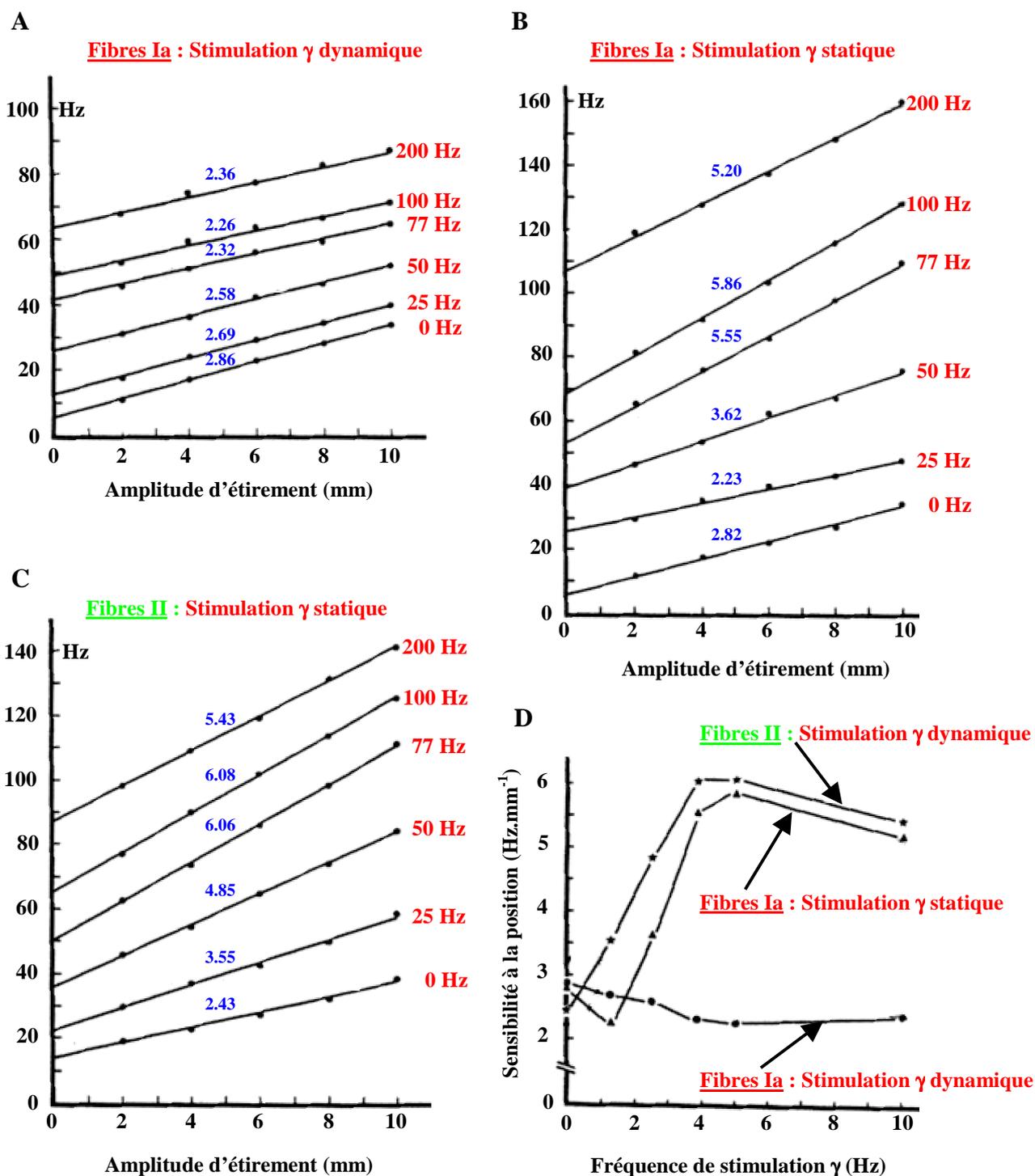


Figure 27 :

Effet d'une stimulation γ dynamique et γ statique (25, 50, 77, 100, 200 Hz) sur les relations entre la fréquence de décharge instantanée (Hz) des fibres afférentes Ia (A, B) et II (C) du muscle soleus de Primate et les amplitudes d'étirement en rampe. Les valeurs des pentes de ces relations sont en bleu et représentent la sensibilité statique des afférences Ia et II. La **figure 27D** illustre la relation entre la sensibilité à la position des fibres Ia et II et la fréquence de la stimulation fusimotrice γ dynamique ou γ statique (D'après Cheney et Preston, 1976b).

La stimulation de cette catégorie (VI) d'axone γ statique cause aussi une réduction de la modulation de décharge des fibres Ia lors d'un étirement sinusoïdal d'amplitude

modérée à large. La sensibilité à la position des fibres Ia et II est augmentée par certains axones γ statiques, alors que la stimulation d'autres axones γ statiques n'a pas d'effet voire même diminue la sensibilité statique (Brown et coll., 1969b ; Jami et Petit, 1978). L'augmentation de la sensibilité à la position est plus importante pour les fibres II que pour les fibres Ia. Les vitesses rapides de contractions de forte amplitude et la haute fréquence de fusion téτανique des fibres à chaînes, qui lorsqu'elles sont stimulées par les axones γ statiques, entraînent les fibres Ia à décharger à la fréquence de stimulation voire même par un multiple de la fréquence de stimulation : ce phénomène est appelé « driving » (Bessou et Pagès, 1975 ; Boyd, 1981b ; Boyd et coll., 1977a ; Crowe et Matthews, 1964a,b). En revanche, l'activation des fibres B2 par des axones γ statiques, ne provoque jamais le phénomène de « driving », puisqu'elles se contractent faiblement et lentement à chaque stimulus et possèdent une basse fréquence de fusion téτανique (Boyd, 1976b ; Boyd, 1981a). Durant le « driving », la décharge est bloquée à la fréquence de stimulation de l'axone fusimoteur statique, et un étirement en rampe appliqué durant la stimulation d'un tel axone ne change pas la fréquence de décharge de la fibre afférente. Il faut également rappeler que la réponse des fibres II produite par la stimulation des axones γ statiques est toujours très régulière (Boyd, 1981a, 1985 ; Jami et coll., 1980 ; Matthews et Stein, 1969b) et ressemble à celle produite par la contraction unique des fibres B2 au niveau des fibres Ia (Boyd, 1981a,b ; Celichowski et coll., 1994).

2.3. Mécanisme d'action d'une stimulation fusimotrice (statique et dynamique)

Une augmentation de la décharge des fibres Ia est constatée lors d'un étirement en rampe après la stimulation d'axones γ statiques ou γ dynamiques. Ce phénomène dénommé « After Effect » dépendrait de la persistance de ponts résiduels actine/myosine formés lors de la stimulation γ . Cette augmentation de décharge est abolie par des étirements de grande amplitude (Baumann et coll., 1982 ; Brown et coll., 1969a ; Morgan et coll., 1984 ; Proske et Morgan, 1985). Les effets des stimulations γ dynamiques et γ statiques résultent non pas de différences de propriétés entre les axones fusimoteurs, mais de différences de propriétés mécaniques des fibres intrafusales innervées par ces axones (Banks, 1994).

La stimulation des axones fusimoteurs statiques ou dynamiques provoque la contraction d'un ou des pôles de la ou des fibres intrafusales concernées. Ceci a pour conséquence un étirement de la région équatoriale où se situent les terminaisons primaires. La conséquence est l'ouverture des spirales de la terminaison sensorielle et la genèse de potentiels d'action (Boyd et coll., 1977b). Au niveau des fibres à sacs

nucléaires, la contraction très localisée résulterait de l'activation par des potentiels de jonction non-propagés (Barker et coll., 1978). Ainsi une stimulation fusimotrice changerait les propriétés mécaniques des fibres intrafusales et modifierait la transmission de l'étirement vers les terminaisons sensorielles (Matthews, 1981). Les variations de la fréquence de décharge des fibres Ia lors d'une stimulation γ dynamique sont interprétées en termes de changements dans les propriétés mécaniques des parties polaires des fibres B1 activées (Arbuthnott et coll., 1982 ; Matthews, 1981). La fréquence de décharge des fibres Ia produite par un étirement en rampe est le résultat de changements de longueur de la partie sensorielle des fibres intrafusales (Banks et coll., 1978 ; Boyd, 1976a,b ; Hasan, 1983 ; Matthews, 1981). Cependant, les changements de longueur de la région sensorielle dépendent de la raideur (résistance à l'allongement) des parties polaires des fibres intrafusales (Poppele, 1985 ; Poppele et coll., 1979). Une stimulation γ dynamique entraîne une contraction locale et augmente la raideur d'un ou des 2 pôles de la fibre B1 (Boyd, 1976b, 1981). Si durant la stimulation d'un axone γ dynamique un fuseau est étiré, la quantité d'étirement en rampe transmise à la région sensorielle de la fibre B1 est alors plus importante. Ceci a pour conséquence une augmentation de la sensibilité dynamique de la fibre Ia lors de la phase dynamique de l'étirement en rampe (Boyd, 1976a,b ; Boyd et coll., 1981). Un pré-étirement musculaire a le même effet sur la décharge des fibres Ia (augmentation de la sensibilité dynamique) qu'une stimulation γ dynamique (Schäfer, 1996). Pour expliquer cette similitude, Schäfer (1996) a suggéré que les pôles des fibres B1 à l'état passif et lors d'une stimulation γ dynamique possédaient la même raideur. D'ailleurs, Poppele (1985) et Poppele et Quick (1981) ont bien observé un raccourcissement des sarcomères aux pôles de la fibre B1 en condition passive durant la phase dynamique d'un étirement en rampe, et ont donc conclu que la fibre B1 pouvait être activée par un étirement. Cependant, à l'inverse, Boyd et coll. (1988) et Dickson et coll. (1989) n'ont pas observé de contraction de la fibre B1 suite à un étirement.

3. Rôle de l'innervation γ fusimotrice

Les fibres intrafusales sont beaucoup plus petites que les fibres extrafusales et étant donné le peu de force développé par leurs extrémités contractiles lors d'une stimulation fusimotrice, elles ne contribuent pas à la force générée lors d'une contraction musculaire. Il est vraisemblable qu'un des rôles essentiels de l'activité fusimotrice est de préserver la sensibilité des fuseaux situés parallèlement aux fibres extrafusales lorsque celles-ci se raccourcissent. Ceci permet donc aux fuseaux de signaler des changements de longueur lors d'une contraction musculaire (Granit, 1975 ; Matthews, 1981). Le système nerveux central contrôle et s'adapte au feedback proprioceptif grâce aux axones fusimoteurs qui innervent les fuseaux neuromusculaires. Les décharges des axones γ statiques et dynamiques varient suivant le type de mouvement et le type de muscle impliqué dans le mouvement (**Figure 28**). Il a été proposé que lors des mouvements rythmiques pendant la locomotion, la contraction des fibres extrafusales est accompagnée par une co-activation des axones γ avec les motoneurones α (Burke et coll., 1979 ; Murphy et Hammond, 1993 ; Murphy et Martin, 1993 ; Proske et coll., 2000 ; Vallbo et coll., 1979 ; Wilson et coll., 1997). Cette co-activation sert à optimiser le feedback afférent issu des fuseaux lors d'une contraction musculaire et d'assurer ainsi la conservation des activités réflexes classiques tel le réflexe monosynaptique d'étirement (Murphy et Martin, 1993). Cependant, l'activité des axones γ statiques et γ dynamiques diffère suivant le type de mouvements réalisés. En effet, durant des activités dans lesquelles la longueur du muscle change lentement et de façon prédictible, seuls les axones γ statiques sont activés. Au contraire, les axones γ dynamiques ne sont activés que lors de mouvements où la longueur du muscle change rapidement et de manière imprédictible (Prochazka et coll., 1988). Ceci a pour conséquence une augmentation de la sensibilité dynamique des fuseaux neuromusculaires, condition indispensable lorsque le mouvement s'oriente vers une trajectoire non désirée et que celle-ci doit être très rapidement corrigée.

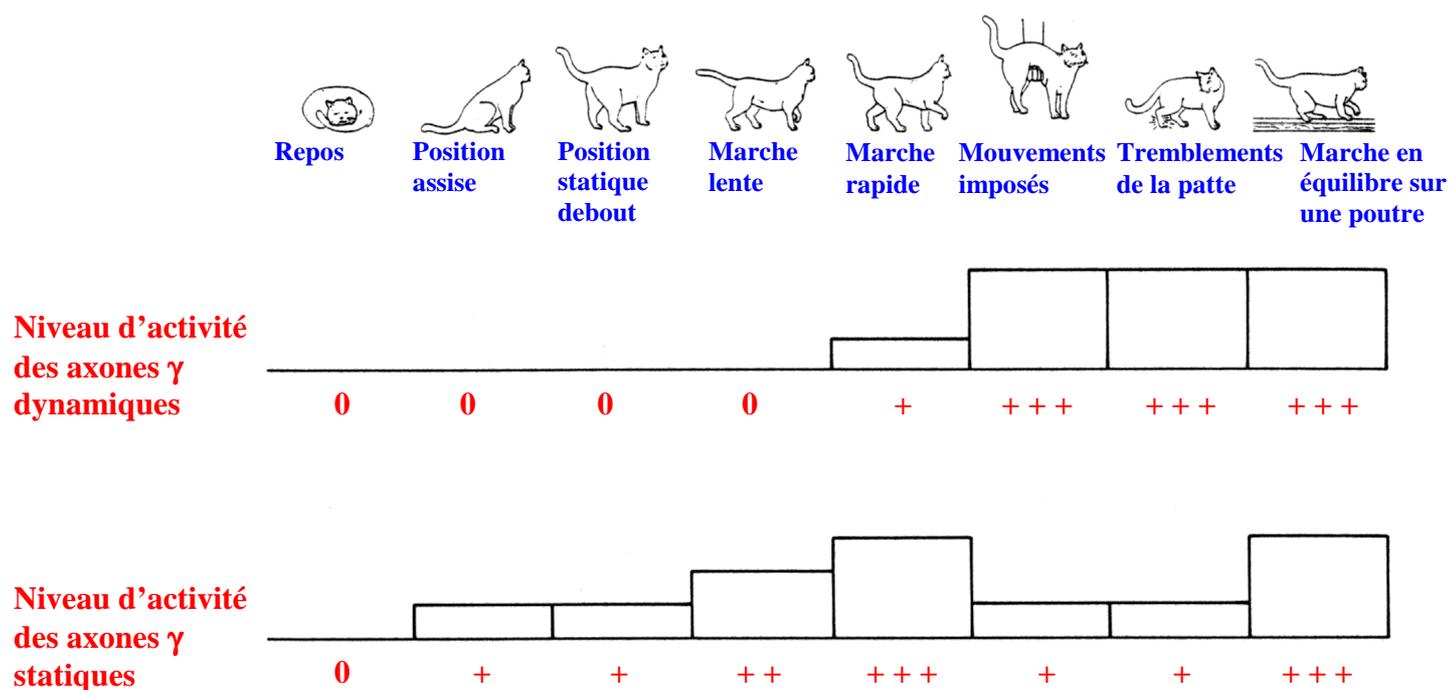


Figure 28 : *Activité des axones γ statiques et γ dynamiques en fonction de différentes activités posturales et locomotrices (D'après Prochazka et coll., 1988).*

0 : activité fusimotrice nulle ; + : faible activité fusimotrice ; ++ : activité fusimotrice modérée ; +++ : forte activité fusimotrice.

4. Régulation de l'activité des axones γ fusimoteurs

Différentes structures supraspinales contribuent au contrôle descendant de l'activité des neurones fusimoteurs (pour revue voir : Murthy, 1978) : 1) le cortex moteur et le tractus pyramidal (Gilman et coll., 1971b ; Kato et coll., 1964 ; Mortimer et Akert, 1961), 2) le cervelet (Gilman, 1968 ; Granit et coll., 1955), 3) le noyau ventrolatéral du thalamus (Gilman et coll., 1971a), et 4) la formation réticulée (Shimazu et coll., 1962a,b). Cependant, l'activité des axones γ fusimoteurs est aussi régulée par les fibres afférentes des groupes III et IV conduisant les informations douloureuses. En effet, l'injection d'une solution saline hypertonique algésique dans les muscles de la mâchoire (Capra et Ro, 2000), ou d'une solution de bradykinine dans les muscles du cou de Chat (Pedersen et coll., 1997), augmente l'activité des fibres Ia et II issues des fuseaux neuromusculaires. D'autres études réalisées sur les muscles des membres postérieurs et du cou ont montré que les informations transmises par les afférences issues des fuseaux neuromusculaires sont altérées par l'injection intramusculaire de substances algésiques (Johansson et coll., 1993 ; Pedersen et coll., 1997 ; Ro et Capra, 2001 ; Wenngren et coll., 1998). Cette action serait due à l'activation des motoneurones γ statiques par les fibres afférentes III et IV (Johansson et coll., 1993 ; Johansson et Sojka, 1991). En effet, ces fibres sont stimulées par des substances (KCl, acide

lactique, acide arachidonique, bradykinine, sérotonine, histamine). Ces substances sont en fait produites et libérées lors d'une stimulation douloureuse, d'une inflammation, d'une ischémie et durant la fatigue induite par des contractions musculaires soutenues (Hayward et coll., 1991 ; Pedersen et coll., 1997). Signalons que Pedersen et coll. (1997) ont montré que la stimulation des fibres afférentes III et IV augmentaient la sensibilité statique des fibres Ia et II via l'activation des motoneurones γ statiques (Pedersen et coll., 1997 ; Ro et Capra, 2000).

IV. Plasticité musculaire

Ce chapitre, consacré aux effets d'un changement d'environnement gravitaire, débutera par les définitions d'un certain nombre de notions liées à la gravité. Nous rapporterons ensuite les effets observés chez l'Homme et chez l'animal après une période passée en microgravité sur la posture et la locomotion, deux situations dans lesquelles les propriocepteurs, et plus particulièrement les fuseaux neuromusculaires ont dans les conditions normales un rôle essentiel.

A. Définitions des notions d'apesanteur et de microgravité et moyens d'obtention

1. La force de gravité terrestre et ses modulations

1.1. Forces et gravité

Une force peut être définie comme toute cause capable de déformer un corps, d'en modifier l'état de repos ou de mouvement ; elle est caractérisée par son point d'application, sa direction, son sens et son intensité.

La gravité ou la pesanteur est la force d'attraction qui tend à entraîner les corps vers le centre de la Terre. Ainsi selon la loi de gravitation formulée par Newton, la force attractive ou force de gravitation qui s'exerce entre tous les corps qui ont une masse. Newton fut le premier à formuler cette loi, définie de la façon suivante : *deux corps ponctuels de masse (m) et (m'), situés à une distance (r) l'un de l'autre, s'attirent avec une force dirigée selon la droite qui les joint, force dont l'intensité est proportionnelle aux masses et inversement proportionnelle au carré de la distance.* La Terre, possédant une masse très imposante attire vers son centre tous les corps qui se trouvent à sa surface et dans son environnement proche. La gravité est une accélération dirigée vers le centre de la Terre. Elle se traduit par l'existence d'une force verticale, le poids du corps, appliquée au centre de gravité et proportionnelle à la masse de celui-ci.

Selon la loi de Newton énoncée précédemment, plus les corps sont éloignés et moins ils s'attirent, et donc plus on s'éloigne de la Terre et plus son attraction est faible. Ainsi, lorsque l'on se trouve très loin de la Terre et d'un astre imposant, les forces gravitationnelles ont une résultante nulle, c'est l'apesanteur ou l'impesanteur. Lorsque l'ensemble des forces d'origine gravitationnelle qui s'exercent sur un corps ont une résultante très faible par rapport à la pesanteur terrestre, on dit que ce corps se trouve en microgravité ou micropesanteur. A l'inverse, lorsque ces forces sont augmentées le corps se trouve en hypergravité. L'hypergravité est obtenue lors de l'utilisation de centrifugeuses. Les effets de l'hypergravité sur l'organisme commencent à être étudiés dans différents laboratoires nationaux et internationaux et les publications relatives à cet

environnement sont relativement peu abondantes. En conséquence, nous ne présenterons, dans la suite de ce chapitre, que les résultats se rapportant aux effets de la microgravité.

1.2. Moyens d'obtention de la microgravité réelle

a) Vol spatial

L'élément le plus surprenant lors d'un vol spatial est la micropesanteur. Sur Terre, la gravité est la force qui nous empêche de quitter le sol, même si l'on fait un bond. Cette caractéristique environnementale est la seule qui n'ait pas varié durant toute l'évolution de l'Homme. Dans l'Espace, la micropesanteur apparaît dans deux situations :

- Quand la force de gravitation est exactement équilibrée par la force centrifuge impartie à l'appareil spatial quand il tourne en orbite autour d'un astre, la Terre le plus souvent.
- Quand le vaisseau spatial se trouve suffisamment éloigné de cet astre pour que son attraction devienne négligeable. Toutefois, la pesanteur réapparaît dès que le vaisseau est soumis aux effets du champ d'attraction d'un autre corps céleste (Lune, Mars,...).

b) Vol parabolique

Pour parvenir à l'état d'apesanteur correspondant à celui d'un astronaute en orbite autour de la terre, on utilise un avion Airbus A300. Cet appareil va effectuer une série de vols paraboliques entre 6000 m et 8500 m d'altitude.

Avec « l'A300 Zéro-g », on obtient un environnement à gravité réduite en décrivant en fait des séries d'arcs paraboliques qui produisent des périodes d'impesanteur à zéro g (en fait, de l'ordre de 10^{-2} g) de 20 à 25 secondes. Chaque parabole commence et se termine par une phase dite de ressource à 1,8 g. Cependant, la durée passée en apesanteur est limitée par la vitesse initiale de l'avion. Selon le type d'avion utilisé, la durée de micropesanteur est comprise entre 5 secondes (avion à hélice) et une minute (chasseur hypersonique). Pour les avions du gabarit de l'Airbus A300, du KC-135 ou de la Caravelle Zéro g, la durée de micropesanteur est de 20 à 25 secondes par arc parabolique. Un vol typique dure de deux à trois heures et comprend 20 à 40 arcs paraboliques par jour et chaque campagne dure en fait 3 jours.

Afin de créer un environnement d'impesanteur, l'A300 Zéro-g suit la trajectoire parabolique illustrée par la **figure 29** ci-dessous.

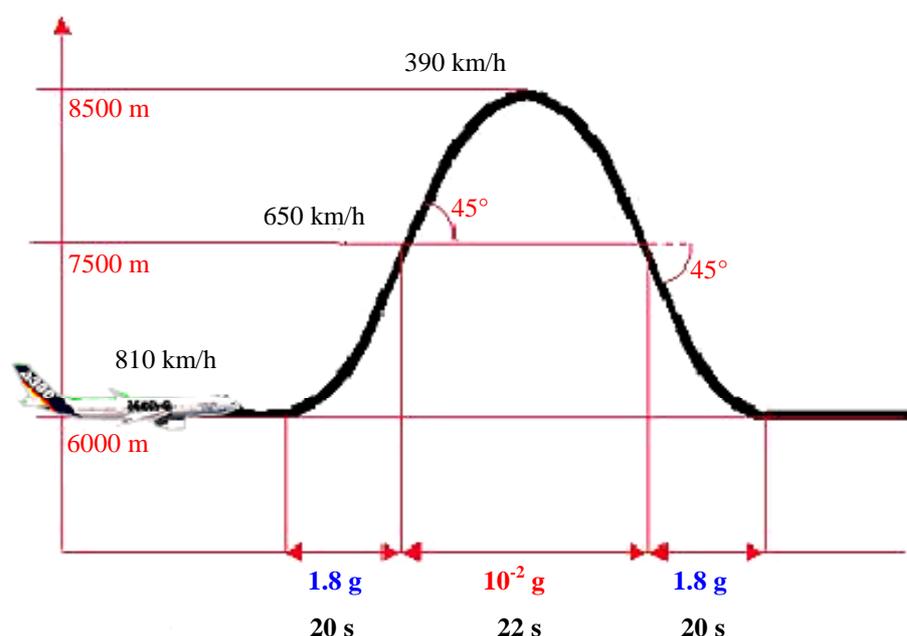


Figure 29 : Illustration des différentes étapes d'un vol parabolique

La manœuvre s'effectue de la manière suivante : à partir d'une assiette de vol stabilisé horizontalement, l'avion cabre, ce qui se traduit par une augmentation progressive de l'assiette (jusqu'à 45°) et de l'altitude (jusqu'à 7500 m). Cette phase de ressource d'entrée dure environ vingt secondes. L'équipage réduit alors fortement la poussée des moteurs, pour compenser exactement la traînée aérodynamique, et annule la portance en poussant sur le manche. Cette phase transitoire « d'injection » séparant la ressource à 1,8 g de la parabole à 0 g dure moins de cinq secondes, l'avion est alors en phase de micropesanteur pendant vingt à vingt-cinq secondes. Une phase de ressource de sortie à 1,8 g symétrique est alors exécutée sur la partie descendante de la parabole pour ramener l'avion en vol horizontal stabilisé en vingt secondes. Il s'écoule environ 2 minutes entre deux paraboles.

Il est possible d'embarquer du matériel et des sujets humains ou animaux dans ces avions, spécialement aménagés pour l'expérimentation scientifique. De tels dispositifs permettent d'étudier les effets d'expositions brèves à la microgravité mais aussi à l'hypergravité.

1.3. Moyens d'obtention de la microgravité simulée

a) Chez l'Homme

- Le « *Bed Rest* »

L'exposition prolongée en microgravité caractérisant un vol spatial de longue durée provoque des changements physiologiques, notamment des modifications cardiovasculaires, des changements au niveau du squelette et des muscles, qui affectent la santé et les aptitudes des astronautes. Pour faire face aux besoins des missions prolongées à bord de la Station Spatiale Internationale, les agences spatiales européenne (ESA), française (CNES) et japonaise (NASDA) s'emploient ensemble à évaluer au sol des méthodes préventives de ces effets délétères, dites de « contre-mesures ». Elles sont testées sur le sujet sain après ou pendant l'utilisation d'un modèle expérimental reproduisant les effets de l'impesanceur. Ce modèle appelé « *Bed-Rest* » ou « *Head Down Tilt* », en terminologie anglo-saxonne, consiste à coucher le sujet sur un lit incliné à -6° par rapport à l'horizontale (**Figure 30**), position qui lui place les pieds légèrement plus hauts que la tête, provoquant ainsi un transfert liquidien des membres inférieurs vers les parties supérieures de l'organisme (tête, thorax, abdomen).

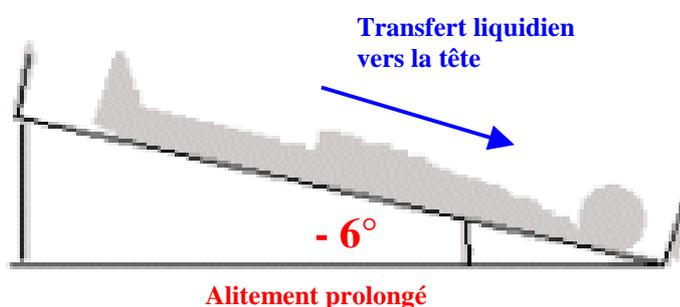


Figure 30 : Représentation schématique de la position adoptée par un individu en situation d'alitement prolongé

Cette position réduit les effets de la gravité sur l'organisme. En effet dans la vie courante, la gravité s'exerce sur l'axe longitudinal alors que dans la position inclinée tête vers le bas, elle s'exerce sur l'axe transversal. Plusieurs facteurs de l'environnement spatial sont reproduits pendant les expériences en position inclinée tête vers le bas : la distribution des fluides, l'activité physique réduite, l'isolement. En effet, l'alitement prolongé entraîne une baisse de la plupart des pressions hydrostatiques, la disparition presque totale de la compression longitudinale de la colonne vertébrale et des os longs de l'extrémité inférieure, la réduction de la force musculaire ainsi que des changements

psychosociaux. Depuis plus d'une décennie, le modèle d'alitement en position inclinée à moins 6 degrés a été retenu chez l'Homme comme celui simulant le mieux la gravité modifiée identique à celle rencontrée par les astronautes pendant un vol spatial (Booth, 1994 ; Droppert, 1993 ; Greenleaf, 1984).

- *Le modèle de suspension unilatérale*

Ce modèle a été utilisé pour la première fois par Tesch et coll. (1991). Une des jambes du sujet est suspendue vers l'arrière au moyen d'un harnais. La semelle de la chaussure controlatérale est épaissie afin de permettre l'extension de la jambe suspendue. Des béquilles permettent la mobilité du sujet. La charge corporelle sur la jambe suspendue est supprimée (hypodynamie) et la motricité est réduite (hypokinésie). Widrick et coll. (2002) ont cependant montré que la suspension unilatérale d'un membre ne mime pas les effets d'un alitement prolongé ou ceux d'un vol spatial sur les fibres musculaires.

- *L'immersion sèche (« Dry Immersion »)*

Ce modèle a été mis au point et utilisé exclusivement par les équipes russes qui travaillent dans le cadre de la physiologie spatiale.

Le principe en est le suivant : une bâche imperméable repose à la surface de l'eau contenue dans une piscine. Les sujets sont allongés sur cette bâche pendant des durées variables (quelques heures à plusieurs mois). La motricité est donc absente et la charge imposée sur les muscles posturaux est considérablement réduite. Les effets observables sont obtenus assez précocement pendant l'expérimentation.

b) Expérimentation animale

Il y a environ cinquante ans, des animaux (Chiens et Primates), ont précédé l'Homme dans l'Espace, contribuant à l'évaluation globale du risque présenté lors des vols spatiaux (Milhaud, 1986). L'expérimentation sur l'Homme au cours des vols spatiaux se trouve limitée pour des raisons d'ordre éthique, scientifique et opérationnel. Dans l'Espace, comme sur Terre, les modèles animaux présentent donc un intérêt certain pour comprendre les mécanismes d'adaptation des être vivants à ces nouvelles conditions d'environnement. De plus, l'utilisation de modèles animaux permet l'investigation de certains paramètres d'accès délicats chez l'Homme (pression veineuse centrale, pression intracrânienne) ou nécessitant des prélèvements tissulaires (os, muscle, tissu nerveux). Chez l'animal, les expériences d'immobilisation chez le jeune (Picquet et coll. 1998) et

chez l'adulte (Heslinga et Huijing, 1992 ; Jankala et coll., 1997 ; Spector et coll., 1982) peuvent constituer un moyen de simuler l'absence de gravité. Il faut cependant signaler que les résultats obtenus dépendent fortement de la longueur à laquelle le muscle est étiré (ceci sera développé en partie dans C « Récepteurs musculaires et conséquences fonctionnelles de changements environnementaux » de ce chapitre).

Chez l'animal, le modèle le plus généralement utilisé, notamment chez les rongeurs et plus spécifiquement le Rat, est le modèle du Rat suspendu mis au point par Morey et coll. (1979). Le protocole expérimental est le suivant : la queue des animaux est nettoyée (savon, alcool, éther), et entourée d'un sparadrap sur 1/3 de sa longueur afin d'assurer une thermorégulation quasi normale. Le sparadrap est fixé à un crochet rotatif, lui-même fixé à une potence. Le train arrière de l'animal est soulevé et l'angulation entre le corps de l'animal et le sol est comprise entre 30 et 35°. L'animal peut se déplacer grâce à ces membres antérieurs, avoir accès à l'eau et la nourriture « ad libitum ». Dans cette condition, le système musculosquelettique des membres inférieurs se trouve donc en hypodynamie (absence de charge corporelle) et en hypokinésie (réduction des activités motrices). Classiquement, dans la littérature, ce modèle se retrouve sous les appellations HH (Hypodynamia-Hypokinesia), HU (Hindlimb Unloading) et HS (Hindlimb Suspension). Un autre modèle d'HH a également été mis au point par Musacchia et coll. (1980). Dans ce modèle, c'est le corps de l'animal qui est entièrement suspendu par un harnais relativement rigide. L'animal est cependant toujours capable de se mouvoir sur ses pattes antérieures.

2. Effets des changements d'environnement gravitaire

2.1. *Activité électromyographique et microgravitaire réelle*

Tout acte moteur naturel requiert la participation d'un certain nombre de muscles dont l'activité est responsable de la mobilisation des segments corporels. L'enregistrement des expressions périphériques de l'activité motrice est possible par l'utilisation de l'électromyographie. Lorsque l'activité électrique d'un muscle est détectée à l'aide d'électrodes intra ou extra musculaires, l'électromyogramme global (EMG) obtenu correspond à l'enregistrement de l'activité électrique de nombreuses unités motrices. On peut donc identifier les muscles actifs, tenter d'évaluer la force exercée par chaque muscle et déterminer l'intensité de leur niveau d'excitation. En d'autres termes, l'EMG peut refléter la décharge et le processus de recrutement des motoneurons qui innervent un muscle lorsque celui-ci doit être activé lors d'un acte moteur. Il était donc très tentant de voir si la commande motrice des muscles et en particulier celle des

muscles à rôle fonctionnel antigravitaire pouvait être modifiée lorsque l'organisme est soumis à l'action de changements d'environnement gravitaire. Ces travaux ont été réalisés tant sur l'Homme que sur l'animal et nous allons en exposer les principaux résultats.

L'adaptation à un nouvel environnement gravitaire est liée à l'adaptation de plusieurs systèmes et plus particulièrement le système nerveux et le système musculaire, deux systèmes présentant des capacités adaptatives et plastiques bien connues.

a) Adaptations posturales et microgravité réelle

- *Chez l'Homme*

Les effets de la microgravité ont surtout été étudiés dans un cas particulier : l'organisation et la régulation de l'activité posturale. En effet, l'activité des trois systèmes qui participent normalement à la régulation de cette activité (système vestibulaire, système musculo-articulaire, système cutané) est modifiée lors d'une exposition à la microgravité (Bock, 1998 ; Cohen, 1992 ; Kozlovskaya et coll., 1988 ; Roll et coll., 1998). Le système otolithique ne reçoit plus l'accélération gravitaire et ne code donc plus cette information, les tensions musculaires dues au poids de l'individu ne sont plus détectées et les pressions exercées normalement sur la voûte plantaire sont absentes. Les effets sont étudiés en vol spatial ou en vol parabolique lorsque le sujet est attaché par les pieds. Les effets posturaux précoces observés sont une inclinaison du corps vers l'avant (Clément et coll., 1984 ; Clément et Lestienne, 1988, Lestienne et Gurfinkel, 1988a,b ; Massion et coll., 1997). Cette posture inclinée est caractérisée par une forte activité des muscles fléchisseurs au détriment de celle des extenseurs qui sont normalement activés dans le cadre de l'activité posturale en gravité terrestre (Clément et Andre-Deshays, 1987 ; Clément et coll., 1984, 1985 ; Lestienne et Gurfinkel, 1988a,b). Cette inclinaison vers l'avant diminue au bout de trois ou quatre jours (Clément et coll., 1984) avec cependant des variations individuelles importantes même après deux à trois semaines de vol spatial (Massion et coll., 1998). Il existerait donc selon Clément et coll. (1984) deux types d'adaptation. La première serait un « Operative process » ou adaptation à court terme qui se caractérise par une redistribution des activations des extenseurs et fléchisseurs. La deuxième est une adaptation plus lente qui constitue le « Conservative process » qui ne serait pas toujours efficace, le système nerveux créant alors des stratégies nouvelles par un long processus d'apprentissage (Pozzo et coll., 1998). Ce renversement d'activité entre les muscles extenseurs et fléchisseurs, observé après un vol, a également été rapporté chez le Singe Macaque Rhesus (Hodgson et coll., 1991).

- *Chez l'animal*

Les travaux réalisés concernent plus particulièrement la locomotion ou d'autres activités sensorimotrices qui seront abordées par la suite. Il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule étude ayant analysé les modifications de l'activité électromyographique lors d'une exposition à la microgravité réelle. Leterme et Falempin (1998) ont en effet observé, sur le Rat adulte, qu'en situation de vol parabolique, et particulièrement pendant la phase de microgravité, une inversion instantanée de l'activité EMG des muscles extenseurs et fléchisseurs de la jambe. Les muscles soleus et gastrocnemius deviennent électriquement silencieux alors que le muscle antagoniste, le muscle tibialis anterior est fortement activé, à l'inverse de ce qui se passe en gravité normale. On retrouve ainsi chez l'animal l'intervention immédiate de l'« Operative process » décrit chez l'Homme (Clément et coll. 1984).

b) Locomotion après une période de microgravité réelle

La microgravité affecte également la composante locomotrice avec cependant des effets beaucoup plus nuancés.

- *Chez l'Homme*

On peut trouver dans plusieurs revues une description complète et détaillée des effets posturaux, locomoteurs et perceptifs observés pendant et surtout après un séjour en microgravité réelle (Lackner et DiZio, 2000 ; McDonald et coll. 1997 ; Mergner et Rosemeier, 1998). Après le retour sur terre, la locomotion est hésitante et prudente (Layne et coll. 1997). Des pertes d'équilibre et des déviations de trajectoires ont été décrites (Glasauer et coll. 1997) ainsi qu'une diminution de la vitesse de la marche. La longueur du pas est diminuée et les durées des phases de double appui sont plus longues. Les durées de phases de simple appui sont plus longues que celles d'oscillations (Dupui et coll. 1998). Les caractéristiques phasiques des activations musculaires sont peu affectées. Cependant, certains muscles voient leur activité modifiée au moment où le talon touche le sol et où les orteils le quittent (Layne et coll. 1998 ; Mc Donald et coll., 1996).

- *Chez l'animal*

Les travaux sont beaucoup moins nombreux. Mais d'une façon générale, on observe les mêmes anomalies que chez l'Homme. Après une exposition à la microgravité pendant un vol spatial, des Rats ou des Singes (Macaque Rhesus) présentent, au retour

sur terre, des troubles d'équilibre et une locomotion hésitante (Falempin et coll. 2000 ; Fox et coll. 1996 ; Recktenwald et coll. 1999). Chez le Singe, les pas sont plus courts en longueur et en durée (Falempin et coll. 2000 ; Recktenwald et coll. 1999). Des hyperextensions des membres inférieurs et un retard dans le lever de la patte à la fin de la phase d'appui ont été décrits chez le Rat (pour revue voir : Walton, 1998).

2.2. *Activité électromyographique et microgravité*

a) Microgravité réelle

Chez l'Homme, durant un vol spatial, l'activité EMG du muscle soleus (fléchisseur plantaire) est réduite, alors que celle du muscle tibialis anterior (fléchisseur dorsal) est augmentée durant les ajustements posturaux (Clément et Andre-Deshays, 1987 ; Clément et coll., 1985 ; Lestienne et Gurfinkel, 1988a,b). Ces changements d'activités entre les muscles extenseurs et fléchisseurs observés après un vol ont également été rapportés durant un vol parabolique chez l'Homme (Clément et Andre-Deshays, 1987), le Rat (Leterme et Falempin, 1998), mais aussi chez le Singe après de courts vols spatiaux (Hodgson et coll., 1991). Enfin chez le Singe, il faut signaler que l'EMG des extenseurs de la jambe est diminué au profit de celui des fléchisseurs (Recktenwald, 1999) et que celle du triceps brachii est augmentée (Falempin et coll. 2000) comparativement aux activités obtenues lors de la locomotion contrôlée.

b) Travaux chez l'animal (modèle de suspension)

Les travaux obtenus sur l'animal sont peu nombreux et les résultats ne sont pas homogènes. En 1987, Alford et coll. ont enregistré l'EMG des muscles soleus, gastrocnemius et tibialis antérieur chez des Rats soumis à 30 jours d'HH (modèle de Morey et coll., 1979). Ils ont montré que l'EMG était diminué de 91 % pour le soleus et de 54 % les premiers jours de suspension. Selon ces auteurs, la diminution est très transitoire puisque dans le soleus et le gastrocnemius, l'EMG revient à des valeurs normales après 7 jours d'HH. A l'inverse, l'activité EMG du tibialis anterior est augmentée après 3 jours d'HH. En 1990, Riley et coll. ont également enregistré l'activité EMG du muscle soleus de Rats placés en HH. Ils ont décrit une transformation de l'activité EMG dans le sens activité tonique (conditions terrestres) \Rightarrow activité phasique (en HH). Des informations complémentaires, mais non identiques découlent de l'analyse des travaux de Blewett et Elder (1993). Pour ces auteurs, l'activité EMG des muscles soleus et plantaris est réduite de façon très persistante pendant les 28 jours d'HH et ne redevient normale que lorsque les animaux récupèrent en conditions terrestres après la

période d'HH. Ils décrivent cependant comme Riley et coll. (1990) une évolution de l'EMG du muscle soleus dans le sens « décharge tonique → décharge phasique », on peut donc affirmer que, malgré certaines discordances, l'activité EMG du muscle soleus diminue en amplitude et en durée pendant la 1^{ère} semaine d'HH. Des résultats comparables ont été obtenus au sein du laboratoire à savoir une diminution de l'EMG moyen et un changement dans l'organisation des décharges (Thèse de Leterme, 1993). L'augmentation de l'activité des muscles fléchisseurs et la diminution de celle des muscles extenseurs pourraient résulter de la position adoptée par les membres inférieurs de Rat durant l'HH. En effet, durant l'HH, un raccourcissement chronique des muscles extenseurs et un étirement chronique des muscles fléchisseurs de la cheville se produisent en réponse à la position de flexion plantaire adoptée par les membres postérieurs de l'animal (Riley et coll., 1990). Cette position adoptée par les membres postérieurs pendant l'HH est schématisée sur la **figure 31**.

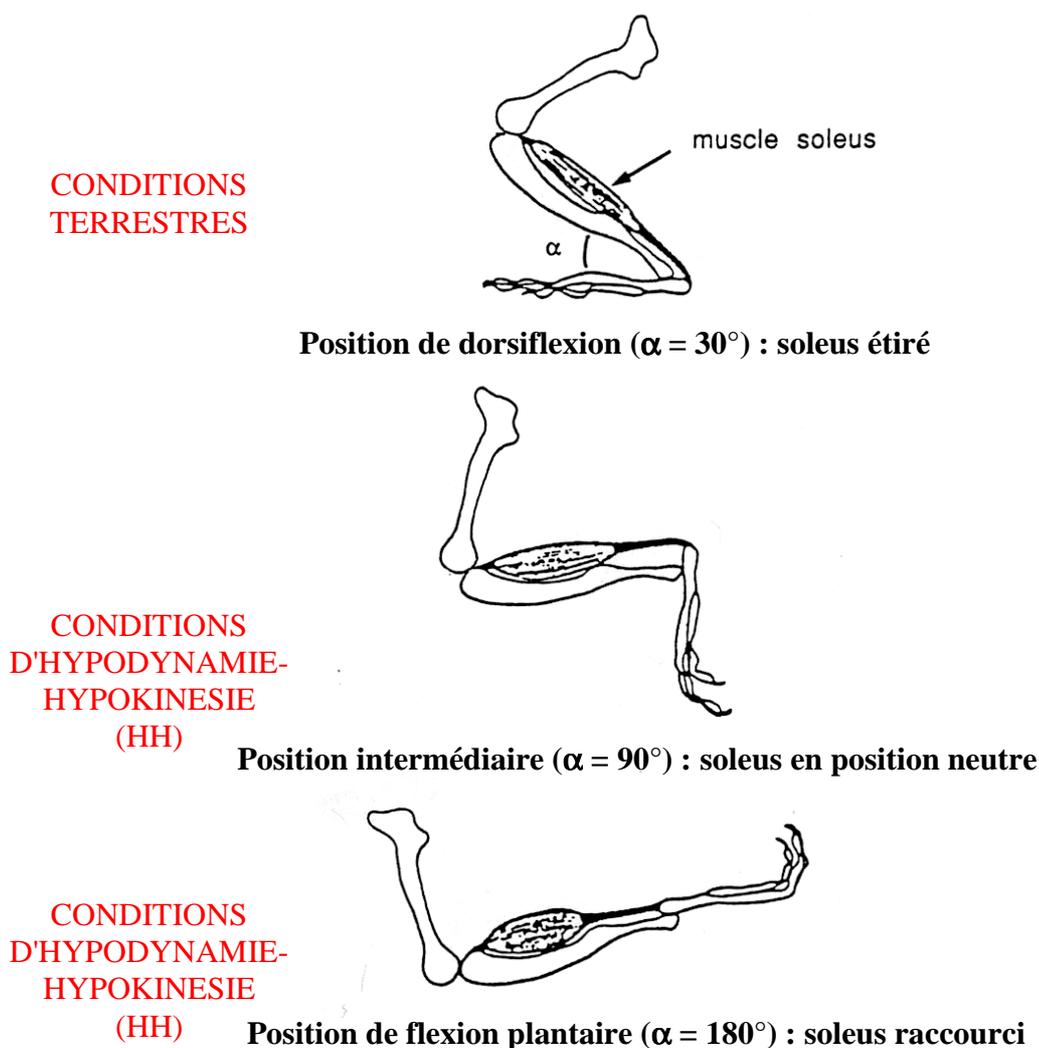


Figure 31 : Schématisation de la longueur adoptée par le muscle soleus dans différentes positions (D'après Riley et coll., 1990).

c) Activité posturale et microgravité simulée

Les travaux sur les changements de l'activité posturale après une période de microgravité simulée sont également peu nombreux. Chez le Macaque, il a été décrit après une période de 28 jours d'alitement prolongé, une attitude de flexion qui résulterait d'une instabilité posturale comme elle a été décrite chez l'Homme après 30 jours d'alitement continu (Dupui et coll. 1992). Chez le Rat, un déséquilibre important et une très grande instabilité posturale ont également été décrits après 7 et 14 jours d'HH (Canu et Falempin, 1996).

2.3. *Activité locomotrice et microgravité simulée*

a) Alitement prolongé

Ce modèle est en fait très peu utilisé pour l'étude des modifications de la performance locomotrice après une période de microgravité simulée. Chez l'Homme, après 30 jours d'alitement prolongé de nombreux paramètres de la locomotion sont modifiés de la même façon qu'après un vol spatial. Signalons qu'en 2001 (période du 18 août au 22 décembre) quatorze personnes ont participé à Toulouse à une expérience d'alitement prolongé qui visait à étudier les mécanismes d'adaptation de l'Homme à une situation de microgravité prolongée et à en mesurer les effets concrets sur l'activité locomotrice. A notre connaissance, les résultats n'ont pas encore été publiés. Chez le Macaque Rhesus, après 28 jours d'alitement prolongé, Riazanski (2001) rapporte l'existence d'une locomotion plus lente et une attitude de flexion qui pourraient être dues à l'instabilité posturale.

b) Modèle du Rat suspendu

Des mouvements plus lents (Fox et coll. 1996), une hyperextension des membres inférieurs (Canu et Falempin, 1996, 1998), une marche de type digitigrade (Walton, 1998) ont été décrits après une ou deux semaines de suspension. Selon Canu et Falempin (1996, 1998), le déséquilibre et l'instabilité posturale observés pendant la locomotion résulteraient de la baisse d'activité du muscle soleus pendant la phase d'appui lors de la marche. Parallèlement, il a été décrit par ces mêmes auteurs, une diminution de l'EMG moyen dans le muscle soléaire qui est compensée par une activation accrue de la partie blanche du muscle gastrocnemius. Les travaux réalisés au laboratoire par Canu et Falempin (1996, 1997, 1998) montrent l'existence de modifications subtiles des caractéristiques d'activation des muscles des membres postérieurs lors de la marche, ils montrent également que la période de non utilisation des membres postérieurs n'empêche

pas la genèse d'une activité motrice organisée par les centres médullaires. Cette organisation générale de la locomotion est également préservée en locomotion fictive après HH avec cependant une activation plus fréquente et plus importante des motoneurons innervant les muscles extenseurs. Ces derniers résultats montrent qu'il existe une augmentation de l'activité du réseau neuronal médullaire impliqué dans la commande locomotrice après une période d'HH (Canu et coll. 2001).

B. Effet de la microgravité réelle ou simulée sur les propriétés morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques du tissu musculaire

1. La microgravité réelle

1.1. Atrophie

La microgravité réelle (vols spatiaux) entraîne le développement rapide d'une atrophie des muscles squelettiques et plus particulièrement des muscles posturaux comme le soleus, l'adductor longus, le vastus intermedius ou le gastrocnemius, les muscles rapides tels que l'EDL, le tibialis anterior et le plantaris sont beaucoup moins affectés (Baldwin et coll., 1990 ; Caiozzo et coll., 1994 ; Ilyina-Kakueva et coll., 1976 ; Ohira et coll., 1992, 2000 ; Riley et coll., 1990 ; Roy et coll., 1991). Après un vol de 4 et 7 jours, la masse du muscle soleus de Rat diminue respectivement de 25% (Jiang et coll., 1993) et 37 % (Caiozzo et coll., 1994 ; Desplanches, 1997 ; Martin et coll., 1988). Cette atrophie atteint 35 % après 2 semaines (Roy et coll., 1991). Après 20 à 22 jours de vol, l'atrophie du muscle soleus est toujours supérieure à 30 % (Ilyina-Kakueva et coll., 1976). Tous les types de fibres musculaires présentent cependant une atrophie plus ou moins marquée. En effet, les surfaces de sections transversales (CSA) des fibres lentes et rapides sont significativement diminuées après 14 jours de vol (Ohira et coll., 1992). Martin et coll. (1988) et Miu et coll. (1990) observent une atrophie similaire pour les fibres lentes et rapides du muscle soleus de Rat après 7 jours (SL3) et 12.5 jours (Cosmos 1887) de vol. Cependant, d'autres auteurs ont montré que les fibres lentes de type I sont plus atrophiées que les fibres rapides de type II dans les muscles soleus et gastrocnemius de Rat (Fitts et coll., 2000 ; Ohira et coll., 1992). Riley et coll. (1987, 1990) décrivent respectivement 32 % et 22 % d'atrophie pour les fibres lentes et rapides du soleus de Rat après 7 jours de vol (SL3), et respectivement 44 % et 17 % pour les fibres lentes et rapides de l'adductor longus après 12.5 jours de vol (Cosmos 1887). Ohira et coll (1992) reportent respectivement 30 % et 16 % d'atrophie pour les fibres lentes et rapides du muscle soleus après 14 jours de vol (Cosmos 2044).

Cependant, chez l'Homme, après 17 jours de vol, la CSA des fibres rapides de type IIA diminue de 26 %, alors que celle des fibres lentes de type I n'est réduite que de 15 % (Widrick et coll., 1999). Selon Edgerton et Roy (1996), le degré d'atrophie est directement en rapport avec la taille des fibres avant le vol. En d'autres termes, plus une fibre est de grande taille, plus elle va s'atrophier. Or, chez le Rat les fibres IIA sont plus petites que les fibres I, alors que chez l'Homme les fibres les plus grosses sont les fibres IIA (Fitts et Widrick, 1996). Ceci explique que chez le Rat, les fibres les plus atrophiées sont les fibres lentes de type I, alors que l'inverse est décrit chez l'Homme ; ce sont les fibres rapides de type IIA.

L'atrophie musculaire est donc à relier aux diminutions de CSA des différents types de fibres musculaires, elles-mêmes en relation avec une diminution significative du contenu en protéines myofibrillaires. Après 7 jours de vol (SL3), le taux de protéines myofibrillaires diminue dans les muscles soleus et gastrocnemius mais reste constant pour le muscle EDL. Cependant, la perte en protéines est plus élevée dans le muscle soleus (Steffen et Musacchia, 1986). Des diminutions significatives du contenu en protéines myofibrillaires du soleus et du quadriceps ont également été observées après 20.5 jours (Cosmos 690) de vol (Gayevskaya et coll., 1979a,b). Le métabolisme protéique est donc affecté après un vol spatial.

Le tissu conjonctif du muscle squelettique fait également preuve d'adaptation durant un vol spatial. Ilyina-Kakueva et coll. (1976) montrent une importante prolifération du tissu conjonctif entre les cellules musculaires du muscle soleus de Rat, ainsi qu'un épaississement de l'endomysium après 22 jours de vol (Cosmos 605). La teneur du muscle soleus en protéines non contractiles augmente après 14 jours (Cosmos 2044) de vol (Doty et coll., 1992). L'atrophie musculaire développée après un épisode de microgravité réelle pourrait donc être sous estimée.

1.2. Pertes de forces musculaires

L'atrophie musculaire s'accompagne de pertes de forces musculaires qui affectent aussi bien la tension maximale (P_1) obtenue lors d'une secousse isométrique simple que la tension téτανique maximale (P_0) obtenue des fréquences de stimulation élevées (de 100 à 150 Hz, Edgerton et Roy, 1996). En effet, Caiozzo et coll. (1994, 1996) observent 28 % et 36 % de perte de force pour le paramètre P_0 développé par le muscle soleus de Rat après respectivement 6 et 14 jours de vol. Holy et Mounier (1991) décrivent également des pertes de forces maximales (-28 %) au niveau des fibres isolées du muscle soleus de Rat après 5 et 7 jours de vol spatial (Cosmos 1514 et Cosmos 1667). Après 14 jours de

vol (Cosmos 2044), les fibres isolées du soleus et du gastrocnemius de Rat présentent une atrophie et une diminution de la tension maximale (Stevens et coll., 1993). De même, Oganov et coll. (1981) estiment la perte de force à 45 % au niveau des fibres isolées du muscle soleus, alors que la force développée par les fibres du muscle EDL n'est pas altérée. Widrick et coll. (1999) affirment que les pertes de forces musculaires sont en rapport avec une réduction du contenu en protéines myofibrillaires, phénomène déjà décrit après 7 jour de vol par Steffen et Musacchia (1986). Riley et coll. (2000) démontrent chez l'Homme que la microgravité réelle entraîne au niveau du muscle soleus une diminution de la quantité d'actine relative à celle de la myosine. Dans la bande A du sarcomère, la concentration en filament fin est diminuée de 26 % après un vol spatial. Il en résulte une perte de 17 % du nombre de filaments fins et une augmentation de 9 % du nombre de filaments trop courts pour pénétrer dans la bande A du sarcomère (Riley et coll., 2000 Widrick et coll., 1999). Ces auteurs suggèrent que cela augmenterait l'espace entre les filaments fin et épais et que les ponts actine/myosine se détacheraient plus vite avec comme conséquence une augmentation de la vitesse maximale de raccourcissement (V_{max}). Ces changements structuraux pourraient donc être aussi en partie responsable des pertes de forces musculaires observées après un épisode de microgravité réelle.

1.3. Propriétés histochimiques, profils électrophorétiques et cinétiques musculaires

Les cinétiques de contraction, les propriétés histochimiques et électrophorétiques des muscles antigravitaires s'orientent vers des caractéristiques de muscles plus rapides. Après un vol spatial, une diminution du pourcentage de fibres lentes de type I associée à une augmentation des fibres hybrides et des fibres rapides de type II (IIA) est observée dans les muscles lents posturaux (Edgerton et Roy, 1996 ; Jiang et coll., 1992 ; Martin et coll., 1988 ; Ohira et coll., 1992 ; Roy et coll., 1991 ; Staron et coll., 1998 ; Talmadge et coll., 1996 ; Widrick et coll., 1999). Chez le Rat, Martin et coll. (1988) montrent que le pourcentage de fibres rapides passe de 39 % à 50 % dans le muscle soleus et de 20 % à 46 % dans l'adductor longus après 7 jours de vol. En revanche, il n'y a pas de changement dans la composition en types de fibres dans le plantaris et l'EDL. La distribution des fibres lentes de type I et rapides de type II est respectivement de 70 % et 30 % pour les Rats contrôles, et de 64 % et 36 % respectivement pour des Rats ayant volé durant 6 jours (Caiozzo et coll., 1994). Une diminution dans le pourcentage des fibres lentes de type I dans le soleus a également été démontrée après 7 jours (Cosmos 1667) de vol (Desplanches et coll., 1990). En plus de ces modifications, le nombre de fibres hybrides coexprimant l'isoforme rapide MHC IIX avec d'autres isoformes de MHC

augmente dans le soleus de Rat après une période de microgravité réelle (Caiozzo et coll., 1994, 1996). En effet, l'isoforme MHC IIX n'est jamais ou très peu exprimée dans le soleus contrôle. Lorsqu'elle apparaît après un vol spatial, elle est toujours coexprimée avec d'autres isoformes de MHC et il n'existe pas de fibres musculaires IIX pures (Talmadge et coll., 1996). Après 14 jours de vol (Cosmos 2044), Ohira et coll. (1992) ont également observé une augmentation de 20 % à 34 % de la proportion en fibres hybrides et en fibres rapides dans le muscle soleus, alors que la typologie du tibialis anterior reste inchangé. Ces changements de typologie musculaire sont confirmés par les modifications d'expression des différentes isoformes de MHC des muscles. De fait, après un vol spatial, une diminution de l'expression de l'isoforme lente MHC I est toujours associée à une augmentation des proportions des isoformes rapides MHC IIX et MHC IIA (Caiozzo et coll., 1994, 1996 ; Edgerton et coll., 1996 ; Staron et coll., 1998 ; Widrick et coll., 1999). Ces changements dans les profils histochimiques et électrophorétiques entraînent une diminution des cinétiques de contraction (temps de contraction, TC ; temps de demi-relaxation, $T_{1/2R}$), ainsi qu'une augmentation de la V_{max} des muscles lents antigravitaires. Caiozzo et coll. (1994) ont ainsi montré qu'après 6 jours de vol, le TC du muscle soleus de Rat diminuait de 8.6 %. Après 14 jours, le TC et le $T_{1/2R}$ du soleus de Rat sont respectivement réduits de 19 % et 30 % (Caiozzo et coll., 1996). Six et 14 jours de vol provoquent une importante élévation de la V_{max} de 14 % et 20 % respectivement (Caiozzo et coll., 1994, 1996).

2. La microgravité simulée

2.1. L'atrophie musculaire développée en HH

L'élévation des membres inférieurs entraîne le développement rapide d'une atrophie musculaire se produisant durant la 1^{ère} semaine de suspension au niveau des muscles squelettiques principalement impliqués dans la fonction posturale (Roy et coll., 1991 ; Thomason et Booth, 1990). L'amplitude de l'atrophie est spécifique des types de muscles et des types de fibres. Les muscles lents extenseurs (soleus, vastus intermedius, adductor longus) sont plus affectés que les muscles fléchisseurs rapides tels le tibialis anterior et l'EDL. Les muscles extenseurs rapides (gastrocnemius medialis et lateralis, plantaris, vastus lateralis et medialis, rectus femoris) développent une atrophie modérée après une période d'HH (Edgerton et Roy, 1996 ; Jiang et coll., 1992 ; Ohira et coll., 1992 ; Roy et coll., 1991 ; Thomason et Booth, 1990). Winiarski et coll. (1987) ont ainsi mesuré une diminution de 42 % de la masse du muscle soleus après 28 jours d'HH, alors que pour le même muscle, Templeton et coll. (1984a) observent une atrophie plus

importante (-48 %) après 14 jours. Falempin et coll. (1990) ont démontré que les transformations subies par le muscle soleus débutaient vers le 5^{ème} jour d'HH et que l'atrophie était maximale (46 à 50 %) au bout de 15 jours. Cependant, tous les changements occasionnés par l'HH sont réversibles. Ces mêmes auteurs ont ainsi montré qu'après 15 jours d'HH suivis d'une période de récupération de 15 jours, l'atrophie musculaire est compensée à 100 %.

L'atrophie se caractérise par une diminution de la CSA des fibres et non par des changements dans le nombre de fibres musculaires. En effet, le nombre total moyen de fibres dans le muscle soleus de Rat avant et après 4 semaines d'HH est d'environ de 3000 (Templeton et coll., 1988). En revanche les CSA de tous les types de fibres musculaires diminuent après HH (Ohira et coll., 1992), mais les fibres lentes de types I sont plus affectées que les fibres rapides de type II (Riley et coll., 1992 ; Roy et coll., 1991 ; Templeton et coll., 1988 ; Thomason et Booth, 1990). Les diminutions des CSA des fibres des muscles soleus et gastrocnemius seraient dues à une diminution de la concentration en protéines totales du muscle résultant d'une diminution du taux de synthèse protéique associée à une augmentation du taux de leur dégradation (Edgerton et Roy, 1991 ; Goldspink et coll., 1986 ; Steffen et Musacchia, 1984 ; Thomason et coll., 1987a, 1989). A l'inverse, après 5 jours d'HH, le taux de synthèse protéique reste inchangé pour le muscle EDL. L'augmentation du taux de dégradation protéique se produit plus lentement que la diminution du taux de synthèse protéique durant les premiers jours d'HH (Thomason et Booth, 1990), alors que le taux de dégradation atteint son maximum après 15 jours d'HH (Thomason et coll., 1989). Booth et Kirby (1992) ont proposé que la diminution du contenu protéique du muscle se fait en 3 phases : 1^{ère} phase) diminution rapide du taux de synthèse protéique se produisant les premiers jours, 2^{ème} phase) du 3^{ème} au 14^{ème} jour d'HH, le taux de dégradation protéique augmente progressivement alors que le taux de synthèse diminue plus lentement, et 3^{ème} phase), le taux de dégradation est au-dessous du niveau contrôle au-delà de 14 jours d'HH et le taux de synthèse protéique ne diminue plus mais reste plus bas que la normale. Le contenu en ADN du muscle soleus n'est pas affecté après 3 à 14 jours d'HH, alors que la teneur totale en ARN (16 %) et en protéine (21 %) est diminuée (Booth et Kirby, 1992 ; Goldspink et coll., 1986 ; Loughna et coll., 1987 ; Steffen et Musacchia, 1984 ; Thomason et Booth, 1990). Il a été clairement démontré que la CSA des fibres musculaires dépend de l'activité des motoneurones α (Roy et coll., 1991). Cependant, d'autres facteurs interviennent vraisemblablement dans le développement de l'atrophie musculaire observée en HH. En effet, il a été démontré que certaines hormones

(hormones thyroïdiennes, hormone de croissance...) peuvent induire une atrophie ou une hypertrophie musculaire (Grindeland et coll., 1994 ; Jakubiec-Puka et coll., 1999). Enfin, il faut cependant souligner que l'atrophie du muscle soleus ne se développe si ce muscle est immobilisé en position de dorsiflexion (soleus étiré) pendant l'HH (Leterme et Falempin, 1994 ; Ohira et coll., 1997 ; Ohira, 2000).

2.2. Les pertes de forces observées après HH

D'une façon générale, l'HH entraîne une diminution des forces développées par les muscles de type lent. Cependant, les pertes de forces du muscle soleus de Rat varient de 26 % à 80 % selon les auteurs et selon la durée d'HH (Asmussen et coll., 1989 ; Falempin et coll., 1990 ; Fitts et coll., 1986 ; Herbert et coll., 1988 ; Winiarski et coll., 1987). Par exemple, après 14 jours d'HH, Falempin et In-Albon (1999) observent sur le muscle soleus de Rat 41 % d'atrophie, et respectivement 54 % et 73 % de pertes au niveau de P_t et de P_0 . Après 28 jours d'HH, Diffie et coll. (1991) observent 45 % d'atrophie et respectivement 49 % et 59 % de pertes de forces au niveau des tensions P_t et P_0 développées par le muscle soleus de Rat. De façon concrète, les pertes de forces sont associées actuellement à 1) la diminution (-45 % à -50 %) de la concentration en protéines myofibrillaires (Thomason et coll., 1987a), et 2) l'augmentation de la proportion de tissu non-contractile (Flynn et Max, 1985 ; Herbert et coll., 1988 ; Shaw et coll., 1987 ; Templeton et coll., 1984a). Il faut cependant signaler que les niveaux des forces musculaires (P_t et P_0) sont maintenus pour les muscles rapides comme le gastrocnemius medialis (Herbert et coll., 1988 ; Pierotti et coll., 1990 ; Winiarski et coll., 1987), le tibialis anterior (Winiarski et coll., 1987) et l'EDL (Fitts et coll., 1986).

L'utilisation de la technique des fibres isolées et pelées (élimination du sarcolemme) permet d'étudier les relations entre les forces musculaires développées et les concentrations en ions Ca^{2+} du milieu extracellulaire. Ces relations s'obtiennent en appliquant des solutions de concentrations croissantes de calcium (exprimées en logarithme et nommée $pCa = -\log [Ca^{2+}]$) et en enregistrant la force P développée par la fibre isolée. Chaque force P développée pour une valeur précise de pCa est ensuite normalisée à la force maximale P_0 (P/P_0) obtenue après l'application d'une solution de pCa 4.2 et la relation Tension/ pCa est construite (Mounier et coll., 1989). Les fibres pelées et isolées du soleus de Rat après HH présentent des relations Tension/ pCa possédant des seuils d'activation calciques plus élevés (Stevens et coll., 1990, 1993).

2.3. Typologie et composition en isoformes de MHC

La typologie des muscles extenseurs et fléchisseurs rapides est peu changée après une période d'HH (Roy et coll., 1991). A l'inverse, l'HH entraîne une diminution du pourcentage de fibres lentes de type I associée à une augmentation des fibres rapides de type II dans le soleus (Desplanches et coll., 1987 ; Templeton et coll., 1984a) et l'adductor longus (Riley et coll., 1992). La proportion de fibres hybrides lentes et rapides du soleus de Rat est augmentée de 20 % après 14 jours d'HH (Desplanches et coll., 1987 ; Talmadge et coll., 1996). Ces modifications typologiques sont confirmées par des changements dans l'expression des différentes isoformes de MHC du muscle. En effet, l'HH entraîne une rapide transition des isoformes de MHC lentes vers des isoformes plus rapides, les muscles lents posturaux étant plus affectés que les muscle rapides (Edgerton et Roy., 1996 ; Fitts et coll., 1986 ; Mozdziak et coll., 1999 ; Staron et coll., 1998 ; Talmadge et coll., 1996). L'HH entraîne une augmentation de l'expression des isoformes rapides MHC IIA et MHC IIX dans le soleus de Rat (Campione et coll., 1993 ; Mozdziak et coll., 1999 ; Staron et coll., 1998 ; Takahashi et coll., 1991 ; Talmadge, 2000 ; Thomason et coll., 1987a,b). L'expression de la MHC IIB apparaît être surexprimée dans le muscle soleus de Rat après une période d'HH (Talmadge et coll., 1996). Il est admis que le sens de la transformation s'effectue dans l'ordre MHC I→MHC IIA→MHC IIX→MHC IIB (Talmadge et coll., 1996 ; Pette et Staron, 1997 ; Talmadge, 2000).

Cette transition se retrouve également au niveau des ARN messagers (ARNm) codant pour les différentes isoformes de MHC du muscle soleus de Rat (Stevens et coll., 1999). La transition vers des caractéristiques rapides affecte non seulement les MHC et les ARNm, mais des changements sont aussi constatés au niveau des protéines régulatrices du filament fin (TnT, TnC, TnI), avec l'expression préférentielle des isoformes rapides (Bastide et coll., 2002 ; Campione et coll., 1993 ; Kischel et coll., 2001 ; Stevens et coll., 2002). En effet, 15 jours d'HH entraînent une augmentation de la proportion des isoformes de TnC rapides dans le muscle soleus entier et cela en étroite relation avec l'élévation du pourcentage en fibres hybrides rapides et en fibres rapides (Kischel et coll., 2001). Les isoformes rapides de TnT et TnI sont également augmentées après HH (Campione et coll., 1993). L'absence d'indication de processus de dégénérescence/régénérescence dans les coupes transversales de muscles et le maintien du nombre de fibres indiquent une transformation des fibres lentes de types I vers des fibres rapides en passant par différents types de fibres hybrides (Templeton et coll., 1988). Ces changements de typologie et du profil électrophorétique du muscle pourraient résulter de modifications dans les proportions des facteurs de régulation de la

transcription des isoformes de MHC. En effet, il est important de souligner que l'HH provoque une augmentation des ARNm codant pour le facteur MyoD dans le soleus de Rat, alors que le taux d'ARNm codant pour la myogénine n'est pas changé. Cela pourrait expliquer qu'après une période d'HH, les isoformes rapides de MHC prédominent sur les isoformes lentes.

Enfin, la composition des unités motrices (UM) du muscle soleus de Rat en condition normale et après 14 jours d'HH a été étudiée par Picquet et coll. (2000). En condition de normo-gravité, le soleus de Rat est majoritairement composé d'unités motrices de type lent (82 %) et minoritairement d'unités rapides (18 %). Après HH, des unités motrices intermédiaire apparaissent (38.25 %) et viennent s'ajouter aux deux types déjà existants (23.5 % d'UM lentes et 38.25 % d'UM rapides) et les trois types d'unités motrices deviennent hétérogènes en termes de composition en fibres musculaires (UM lentes : 95 % de fibres de type I et 5 % de fibres de type IIC ; UM intermédiaires : 87 % de type I + 10 % de type IIC + 3 % de type IIA ; UM rapides : 16 % de type I + 8 % de type IIC + 76 % de type IIA). De plus, la proportion d'unités motrices rapides et résistantes à la fatigue est augmentée après 14 jours d'HH.

2.4. Cinétiques de contraction et vitesse maximale de raccourcissement (V_{max})

En ce qui concerne les paramètres de cinétiques de mise sous tension mesurées sur la tension développée par le muscle lors d'une secousse isométrique simple (Temps de contraction : TC et Temps de demi-relaxation : $T_{1/2R}$), le muscle soleus présente des caractéristiques plus rapides après HH. Les valeurs de TC et celles de $T_{1/2R}$ sont significativement diminuées (Thomason et Booth, 1990 ; Winiarski et coll., 1987). De plus, le rapport de la tension tétanique obtenue à la fréquence de stimulation de 20 Hz (P_{20}) sur celle obtenue à la fréquence maximale P_0 est significativement diminué après HH. Ce rapport est un indicateur de la vitesse de contraction : il est de l'ordre de 0.8 pour un muscle lent et de 0.3 pour un muscle rapide (Falempin et coll., 1990 ; Winiarski et coll., 1987). L'origine de l'acquisition de cinétiques de contraction plus rapides pourrait provenir non seulement des changements de typologie et d'expression des isoformes de MHC du muscle, mais aussi de modifications dans les cinétiques des mouvements calciques au niveau du réticulum sarcoplasmique. Après 15 jours d'HH, les cinétiques de largage et de recapture du calcium dans les fibres isolées du soleus sont significativement diminuées et proches de celles d'un muscle rapide (Peters et coll., 1999 ; Stevens et Mounier, 1992). De plus, l'HH induit une augmentation de 46 % de la V_{max} du muscle soleus après une semaine (Fitts et coll., 1986) et de 124 % après 2 semaines (Fitts et coll.,

1986). Selon Diffie et coll. (1991), pour ce même muscle, l'augmentation de la V_{max} atteint 36 % après 28 jours d'HH. Les V_{max} des muscles rapides comme l'EDL, le vastus lateralis, le gastrocnemius ou le tibialis anterior, sont inchangées après l'HH (Diffie et coll., 1991 ; Edgerton et Roy, 1996 ; Templeton et coll., 1984b). Il est connu que les isoformes de MHC et les différentes isoformes de MLC (et plus particulièrement l'isoforme MLC3) d'un muscle déterminent sa V_{max} (Schiaffino et Reggiani, 1994). Or, Takacs et coll. (1983) ont montré en effet constaté que la chaîne légère MLC₃, caractéristique d'un muscle rapide, s'exprime faiblement dans le muscle soleus après un épisode d'HH.

2.5. *Résistance à la fatigue*

Un muscle à contraction lente est résistant à la fatigue de par sa composition en fibres musculaires majoritairement lentes à métabolisme oxydatif. La fatigue d'un muscle peut être évaluée par le test de Burke et coll. (1973). Au cours de ce test on applique des trains de stimulation à la fréquence de 40 Hz durant 330 ms et cela toutes les secondes durant 4 minutes. L'index de fatigue mesuré correspond au rapport (exprimé en pourcentage) de l'amplitude du pic de tension développée lors de la 120^{ème} contraction sur l'amplitude mesurée de la première contraction. Il est de l'ordre de 80 à 90 % pour le muscle soleus et de 35 à 40 % pour les muscles rapides comme l'EDL. La résistance à la fatigue du soleus de Rat est inchangée après 7 (Herbert et coll., 1988 ; Pierotti et coll., 1990) et 28 jours d'HH (Herbert et coll., 1988 ; Winiarski et coll., 1987). Le muscle gastrocnemius medialis conserve le même index de résistance à la fatigue après 7 jours d'HH (Falempin et coll., 1990 ; Fell et coll., 1985 ; Herbert et coll., 1988 ; Pierotti et coll., 1990 ; Winiarski et coll., 1987), mais celle-ci augmente significativement après 28 jours (Winiarski et coll., 1987). L'index de résistance à la fatigue du muscle tibialis anterior n'est pas affecté après 28 jours d'HH (Winiarski et coll., 1987). Ces résultats sont à corrélérer avec l'évolution des niveaux d'enzymes oxydatives (SDH) qui sont maintenus ou augmentés après 28 jours d'HH (Roy et coll., 1991). L'augmentation du pourcentage de fibres rapides de type IIA résistantes à la fatigue peut également participer au maintien de la résistance à la fatigue (Desplanches et coll., 1987).

2.6. *Modifications de la composante élastique série (CES) et de la tension passive musculaire*

Des diminutions de la raideur (ratio des changements de force sur les changements de longueur) de la CES mesurée sur la relation tension/extension du muscle soleus isolé

de Rat (Canon et Goubel, 1995) et de la raideur du tendon d'Achille (Almeida-Silveira et coll., 2000) ont été observées après 3 semaines d'HH. Les résultats obtenus par Canon et Goubel (1995) ont été confirmés par ceux obtenus par Toursel et coll. (1999) sur des fibres isolées de ce muscle. Les changements des propriétés élastiques du muscle soleus sont interprétés en termes de modifications se produisant au niveau de la partie passive et active de la CES. En effet, pour Canon et Goubel (1995), l'augmentation de la compliance de la CES a probablement deux origines : 1) l'élévation de la proportion de fibres rapides (partie active) après HH et 2) l'augmentation de la compliance des structures tendineuses (partie passive). En effet, comme nous l'avons dit précédemment, l'HH induit une augmentation du pourcentage de fibres rapides de type II et une baisse de la proportion des fibres lentes de type I (Edgerton et Roy, 1996), les fibres II étant plus compliantes que les fibres I (Petit et coll., 1990). De plus, après HH, dans le soleus de Rat, Miller et coll. (2001) ont observé un déplacement de la quantité de l'isoforme de collagène I, présente dans les fibres lentes de type I, vers l'isoforme de collagène III spécifique des fibres rapides de type II, ce qui est bien associé aux changements de typologie musculaire (lent→rapide).

Gillette et Fell (1996) ont constaté que la tension passive du muscle soleus de Rat augmentait significativement après 7 et 14 jours d'HH. Ces auteurs suggérèrent que cette augmentation ne pouvait être attribuée à un muscle plus court, mais était vraisemblablement due à des changements de l'architecture musculaire, des propriétés visco-élastiques du muscle ou du tissu conjonctif (Brown et coll., 1996 ; Brown et coll., 1999 ; Miller et coll., 2001). De ces travaux, il en découle que les propriétés mécaniques passives d'un muscle pourraient être modifiées après une période d'HH.

C. Récepteurs musculaires et conséquences fonctionnelles de changements environnementaux

La kinesthésie est actuellement considérée comme la sensibilité qui a pour fonction de fournir au système nerveux des informations sur les mouvements et positions des parties du corps. Ces informations sont en fait recueillies par les afférences périphériques musculaires, tendineuses et articulaires qui sont également impliquées dans les boucles réflexes intervenant par exemple dans le contrôle du mouvement. La kinesthésie est sous l'influence partielle de la gravité (Dietz, 2002). En effet, dans les conditions terrestres, les informations fournies par le poids d'un membre varient en fonction de sa position dans l'espace et donc de l'action du facteur gravité. On peut donc s'attendre en microgravité à observer des modifications de la sensibilité kinesthésique. Les résultats présentés dans ce mémoire portent majoritairement sur

les modifications des caractéristiques des fuseaux neuromusculaires. Pour une meilleure compréhension, nous ne rappellerons donc ici que les données bibliographiques relatives aux changements de l'activité de ces récepteurs dans différentes conditions environnementales.

1. La ténotomie

La ténotomie obtenue par section du tendon d'un muscle provoque le raccourcissement de ce muscle et induit une atrophie musculaire. Cette atrophie s'accompagne de pertes de forces, de changements dans les cinétiques de mise sous tension, ainsi que de modifications dans l'expression des isoformes de MHC du muscle (Buller et Lewis, 1965 ; Jakubiec-Puka et coll., 1992b ; Jamali et coll., 2000 ; Mc Lachlan, 1981 ; Vrbova, 1963a). Les effets de la ténotomie sont spécifiques du type de muscle. Il a été montré, qu'en général, les muscles lents antigravitaires sont plus touchés que leurs antagonistes et les muscles rapides. De plus, les fibres lentes de type I sont plus atrophiées que les autres types de fibres musculaires dans le soleus et le gastrocnemius (Engel et coll., 1966 ; Herbison et coll., 1979 ; pour revue voir Jamali et coll., 2000). Chez le Lapin, juste après la ténotomie, l'activité EMG du soleus disparaît (Vrbova, 1963a). Cependant, dans les jours qui suivent cette intervention, Hnik et coll. (1963) ont observé, chez le Chat, une élévation de l'activité EMG du muscle gastrocnemius, ayant vraisemblablement pour origine une augmentation des influx sensoriels issus des fuseaux neuromusculaires. Ces auteurs ont également montré que l'amplitude du réflexe monosynaptique (réflexe d'Hoffmann), provoqué par la stimulation du nerf du gastrocnemius de Chat, était augmentée après ténotomie. Dans les mêmes conditions, Kozak et Westerman (1961) ont aussi constaté une augmentation de l'amplitude de ce réflexe pour le muscle gastrocnemius de Chat. Ce résultat est interprété comme étant la conséquence d'une augmentation de l'activité des fuseaux neuromusculaires. Ceci fut d'ailleurs confirmé chez le Rat par Hnik et Lessler (1971, 1973) et Yellin et Eldred (1970). En effet, lorsque le muscle gastrocnemius est ténotomisé, la décharge des fuseaux neuromusculaires en réponse à un étirement est augmentée (Hnik et Lessler, 1971). De plus, il est important de préciser que les effets de la ténotomie (atrophie) sont moins importants après interruption des influx sensoriels (Hnik, 1964 ; Mc Lachlan, 1981), ce qui montre que les afférences jouent un rôle important dans le développement de l'atrophie après une ténotomie.

2. L'immobilisation

Contrairement à l'immobilisation en position de flexion plantaire, l'extensibilité du muscle soleus de Chat n'est pas changée lors d'une immobilisation en position étirée (Tabary et coll., 1972). De plus, le nombre de sarcomères en série augmente (+ 20 %). Le muscle

soleus voit ainsi sa longueur augmenter. Jarvinen et coll. (1992) ont également observé une augmentation de longueur (4 %) mais cette fois au niveau du muscle gastrocnemius de Rat immobilisé 21 jours en position de dorsiflexion. De la même façon que l'immobilisation en position raccourcie, une atrophie musculaire et des pertes de forces furent également observées après une immobilisation du muscle en position étirée. Cependant, ces changements sont moins marqués que lors d'une immobilisation en position raccourcie (Herbert et Balnave, 1993 ; Jarvinen et coll., 1992 ; Jokl et Konstadt, 1983).

L'immobilisation en position neutre (muscle à la longueur de repos) entraîne une réduction de l'activité EMG (- 50 %) du soleus de Rat. A l'inverse, aucun changement n'est observé pour le muscle gastrocnemius. Il faut signaler qu'il n'y a pas de changement d'activité lors d'une immobilisation de ces deux muscles en position étirée (Fournier et coll., 1983). Ainsi, seule l'immobilisation en position de flexion plantaire entraîne une réduction d'activité électrique des muscles rapides et lents et peut être considérée comme un modèle de réduction d'activité et de charge.

L'étirement permanent du muscle entraîne aussi des changements des isoformes de MHC. Ceci se traduit par une augmentation de l'expression de l'isoforme rapide MHC IIA dans le soleus de Rat (Loughna et coll., 1990 ; Zador et coll., 1999). L'immobilisation en position de flexion plantaire réduit l'activité électrique de ce muscle, ainsi que sa charge. Chez le Rat, il en résulte une diminution de 77 % de l'activité EMG du muscle soleus et de 50 % pour le gastrocnemius médian (Fournier et coll., 1983). Booth (1982) a également montré que les muscles squelettiques composés majoritairement de fibres lentes présentaient une diminution de 5 à 15 % de leur activité EMG par rapport aux muscles contrôles. Il a été suggéré qu'en fait, les altérations pourraient provenir de modifications de décharge des motoneurones suite à une diminution des informations afférentes proprioceptives (Fischbach et Robbins, 1969). Enfin, il faut signaler que l'immobilisation en position de flexion plantaire induit des changements dans les décharges de fibres afférentes issues des fuseaux neuromusculaires (Gioux et Petit, 1993 ; Maier et coll., 1972). Gioux et Petit (1993) ont en effet montré que l'immobilisation du muscle peroneus longus de Chat induisait une légère augmentation de la décharge statique et de la sensibilité dynamique des fibres Ia issues des fuseaux en l'absence de toute stimulation fusimotrice. L'augmentation du tissu conjonctif qui se produit en condition d'immobilisation et réduit la compliance du muscle (Jozsa et coll., 1990 ; Tardieu et coll., 1982), est vraisemblablement la seule altération responsable des changements de décharge des fuseaux observés par Gioux et Petit (1993) mais aussi par Hnik et Lessler (1971, 1973) après une ténotomie.

3. La déafférentation

Très peu de données bibliographiques sont disponibles concernant les effets d'une déafférentation sur les propriétés morphologiques, contractiles, histochimiques et électrophorétiques d'un muscle. Certaines sont cependant intéressantes à rappeler.

Deux semaines de déafférentation unilatérale (section des racines dorsales L₄ et L₅) provoquent une atrophie musculaire au niveau du muscle soleus (11 %) et du muscle plantaris (24 %) chez le Rat. Cependant, l'atrophie est moins importante que celle déclenchée par une dénervation totale (50 % d'atrophie pour ces deux muscles). Cela suggère que les informations afférentes jouent un rôle important dans la régulation de la masse musculaire (Ohira, 1989).

Cependant, chez le Chat, la réinnervation du muscle soleus par les axones moteurs qui innervent le muscle EDL, associée à une complète déafférentation obtenue par section des racines dorsales, induit une conversion des propriétés contractiles du muscle soleus dans le sens lent vers rapide (Luff et coll., 1984). Ainsi, Luff et coll (1984) concluent que pour la conversion « muscle lent » vers « muscle rapide », les influx afférents ne joueraient pas un rôle majeur.

En ce qui concerne l'activité EMG du muscle soleus de Rat, celle-ci disparaît tout de suite après une section bilatérale des racines dorsales. Un à 2 jours plus tard, elle réapparaît. La réapparition de l'EMG après déafférentation serait due à une hypersensibilité des neurones spinaux aux influences supraspinales (Hnik et coll., 1982). Chez le Rat, 110 à 200 jours après une déafférentation unilatérale par section des racines dorsales L₃-L₆, il est décrit une hyperextension du pied pendant la marche (Walro et coll., 1997 ; Wang et coll., 1997). Ceci avait déjà été observé par Kucera (1980). Cette hyperextension induit une hypertrophie du muscle EDL associée à une atrophie du muscle soleus de Rat. En revanche, aucun changement de typologie du muscle soleus n'est observé après une déafférentation unilatérale. En effet, les fibres extrafusales des muscles déafférentés expriment les isoformes de MHC I, IIA et IIB/IIX avec la même intensité que les fibres extrafusales des muscles contrôles. De même, une déafférentation n'induit pas une prolifération de l'endomysium et du périmysium du muscle soleus de Rat (Wang et coll., 1997).

Hiebert et Pearson (1999) ont constaté qu'une déafférentation unilatérale induite par section des racines dorsales L₇ à S₂ entraînait, durant la marche, 50 % de réduction de l'activité EMG des muscles extenseurs du genou et de la cheville chez le Chat décérébré. Ces auteurs concluent que les informations afférentes et plus particulièrement proprioceptives généreraient plus de 50 % de l'activité des motoneurones extenseurs du genou et de la cheville. Severin (1970) avait déjà observé ce phénomène en montrant que la réduction des

informations fusoriales de Chat, induite par blocage de l'activité fusimotrice, était à l'origine d'une diminution de l'activité des muscles extenseurs de la cheville. Dietz et coll. (1979) et Yang et coll. (1991) établirent les mêmes constatations chez l'Homme durant la marche et la course.

4. Activités réflexes et microgravité

4.1. *Microgravité réelle*

Kozlovskaya et coll. (1988) ont montré que l'amplitude de l'activité EMG engendrée lors du réflexe tendineux (stimulation mécanique du tendon d'Achille) diminue de 36 % après un vol court (4 à 7 jours) et de 50 % après un vol long (Solyut 6 et 7 : 75-235 jours). Le seuil d'excitation du réflexe tendineux est réduit après un vol de courte ou de longue durée, ce qui suggère qu'un réflexe tendineux se produit en réponse à une stimulation mécanique d'amplitude plus faible (Kozlovskaya et coll., 1981, 1988). Au contraire, d'autres auteurs ont montré que l'amplitude du réflexe tendineux était augmentée après un vol spatial (Cherepakhin et Pervushin, 1970 ; Grigor'yev et coll., 1990 ; Nicogossian et coll., 1974).

Des modifications du réflexe d'Hoffmann (ou réflexe H) ont également été constatées. Ce réflexe écarte l'intervention des fuseaux neuromusculaires, puisque se sont les fibres sensitives Ia qui sont stimulées électriquement. Le protocole d'obtention de ce réflexe consiste à enregistrer le réflexe monosynaptique en réponse à la stimulation d'un nerf périphérique comme le nerf tibial. Une stimulation transcutanée, appliquée au-dessus de la fosse poplitéeale, excite les fibres afférentes Ia issues des fuseaux neuromusculaires. Ces fibres possèdent un seuil de recrutement plus bas que celui des motoneurones α . Les potentiels d'action générés dans les fibres afférentes vont se propager de manière orthodromique et exciter monosynaptiquement les motoneurones α des muscles fléchisseurs plantaires et ainsi provoquer l'apparition du réflexe H. Au fur et à mesure que l'intensité de stimulation augmente, l'amplitude du réflexe H est augmenté jusqu'à une intensité critique où l'amplitude diminue. Lorsque l'amplitude du réflexe H commence à diminuer, une deuxième réponse appelée l'onde M apparaît. Cette réponse est due à l'excitation directe des motoneurones α . L'amplitude de l'onde M augmente avec l'intensité de stimulation et simultanément l'amplitude du réflexe H diminue. Cela s'explique par le fait que la stimulation des motoneurones α génère des potentiels d'action qui se propagent de manière orthodromique (vers le muscle) mais aussi de façon antidromique (vers la moelle épinière). Les potentiels d'action antidromiques issus des motoneurones α entrent en collision avec les potentiels d'action orthodromiques issus des

fibres afférentes Ia, ce qui explique la diminution de l'amplitude du réflexe H à partir d'une certaine intensité de stimulation dépassant le seuil de recrutement des motoneurones α . L'amplitude du réflexe H est généralement interprétée comme une mesure de l'excitabilité des motoneurones α .

Ce réflexe est schématisé sur la **figure 32** ci dessous.

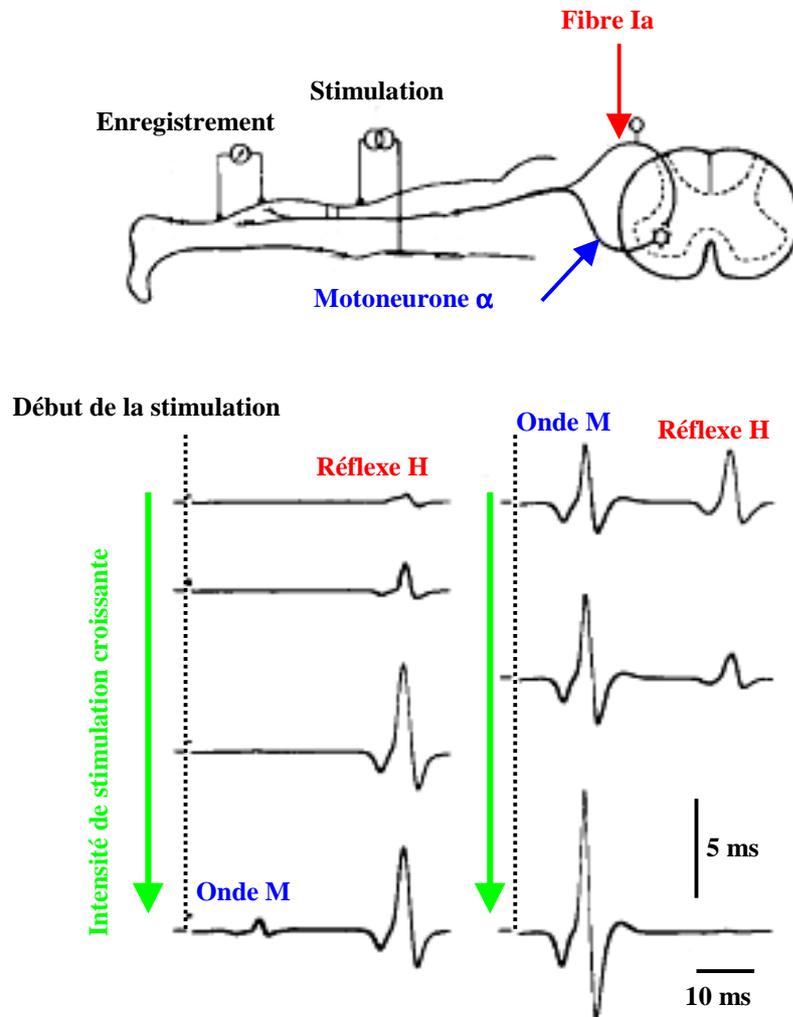


Figure 32 : Illustration de l'enregistrement du réflexe H et de son évolution en fonction de l'augmentation de l'intensité de stimulation.

Après, un vol spatial, l'amplitude du réflexe H est augmentée et le délai d'apparition de ce réflexe est raccourci, alors que durant le vol l'amplitude de ce réflexe est diminuée (Reschke et coll., 1986). Récemment, Nomura et coll. (2001) ont montré chez l'Homme au cours d'un vol parabolique, que l'amplitude du réflexe H était augmentée dans le muscle soleus pendant la phase 0 G. Ces deux études indiquent par conséquent que l'excitabilité des motoneurones α des muscles extenseurs de la cheville est réprimée pendant le vol et est augmentée après un épisode de microgravité réelle.

Il faut également signaler que des expériences ont eu pour but de connaître les modifications de la sensibilité proprioceptive en situation de microgravité réelle. Elles ont été appréhendées au moyen de la technique des vibrations tendineuses. Lackner et DiZio (1992) ont étudié en vol parabolique les illusions de mouvements qui sont la conséquence de l'application de vibrations tendineuses. Les résultats montrent que les illusions sont plus importantes pendant les phases d'hypergravité et au contraire très diminuées pendant la phase de microgravité. Pour ces auteurs, une modification de la sensibilité fusoriale serait responsable de ces phénomènes. Pendant un vol spatial, Roll et coll. (1993, 1998) ont étudié chez l'Homme les réponses posturales induites par les vibrations appliquées au niveau des tendons des muscles soleus et tibialis anterior. Les sujets avaient les pieds fixés au sol et les stimuli visuels étaient supprimés. La déviation posturale observée après la mise en orbite est supprimée après 7 jours en microgravité réelle et le mouvement illusoire ressenti par les sujets est très diminué. L'explication de ces résultats serait la suivante : la sensibilité des fuseaux neuromusculaires serait inchangée au cours d'un vol spatial mais le système nerveux central interpréterait différemment ces informations sensitives. Une diminution de la sensibilité fusoriale a également été postulée par Clément et coll. (1985) qui ont observé après un vol spatial, que les réactions aux déplacements d'un support sont moins importantes qu'avant le vol. Enfin, d'autres expériences relatives à l'appréciation de positionnement (Watt 1997 ; Watt et coll., 1985) et du pointage manuel (Bock et coll. 1992) suggèrent l'existence d'une dégradation des afférences sensorielles et/ou une modification des programmes moteurs en vol spatial (Bock, 1998). Le système nerveux s'adapterait donc progressivement à la modification des afférences sensorielles en modulant les programmes moteurs avec toutefois une grande variabilité individuelle (Bock, 1998).

4.2. Microgravité simulée

En ce qui concerne les activités réflexes, une augmentation de l'amplitude du réflexe H et une diminution de celle du réflexe tendineux (réflexe T) ont été observées après 3 semaines d'HH au niveau du muscle soleus de Rat (Anderson et coll., 1999). Ces auteurs avancent, comme origine possible de l'augmentation de l'amplitude du réflexe H, une amélioration de l'efficacité présynaptique des fibres afférentes Ia, voire même un changement d'excitabilité des motoneurones α . Selon, ces mêmes auteurs, la diminution de l'amplitude du réflexe T résulterait soit de l'augmentation de la compliance de la CES, qui réduirait la sollicitation des fuseaux neuromusculaires après HH, soit d'un changement de sensibilité des fuseaux après HH. Cette augmentation et la réduction des

amplitudes des réflexes H et T ont été également décrites chez l'Homme après 5 jours d'alitement prolongé par Kozlovskaya et coll. (1988). Ces auteurs ont également supposé une modification de la sensibilité fusoriale.

En conclusion et de façon synthétique, il est admis que les changements observés pour les réponses réflexes et pour le tissu musculaire, peuvent avoir pour origines des modifications des caractéristiques sensorielles, que ce soit au niveau de la fonction vestibulaire (Bock, 1998 ; Cohen, 1992 ; Gurfinkel et coll., 1988), de la fonction somesthésique (Bock, 1998), ou au niveau de la sensibilité proprioceptive musculaire (Kozlovskaya et coll., 1988 ; Roll et coll., 1998).

Les modifications des caractéristiques des messages afférents d'origine musculaire (fuseaux neuromusculaires) n'ont jamais été étudiées après un épisode de microgravité simulée. De même, les conséquences d'une réactivation des récepteurs cutanés n'avaient jamais été étudiées dans cette situation.

Les travaux présentés dans ce mémoire sont en rapport avec ces deux systèmes sensoriels. En effet, l'utilisation du modèle d'élévation du train arrière (Morey et coll., 1979) supprime la pression naturelle exercée normalement par le poids de l'animal sur les soles plantaires. En conséquence, les messages afférents issus des mécanorécepteurs cutanés plantaires n'existent plus. Notre **premier objectif** a donc été de montrer si la réactivation de ces récepteurs plantaires, par l'application d'une stimulation mécanique (pression), pouvait compenser partiellement ou totalement l'atrophie musculaire se développant en microgravité simulée.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux caractéristiques électrophysiologiques du propriocepteur impliqué dans les contrôles de la posture et de la locomotion : le fuseau neuromusculaire. Dans une **deuxième partie**, une classification, visant à différencier les fibres Ia des fibres II issues des fuseaux neuromusculaires du muscle soleus de Rat, a donc été établie au préalable. **Les troisième et quatrième objectifs** ont été respectivement de voir si **1)** le fonctionnement des fuseaux neuromusculaires, lors de l'application d'étirements, et **2)** leur structure (morphologie et immunohistochimie) étaient altérés suite à cet environnement.

RESULTATS

PREMIERE PARTIE :

***EFFETS DE LA REACTIVATION DES MECANORECEPTEURS
CUTANES PLANTAIRES SUR L'ATROPHIE DU MUSCLE
SOLEUS DE RAT APRES UNE PERIODE DE 14 JOURS EN
MICROGRAVITE SIMULEE.***

De nombreux auteurs ont étudié l'implication des récepteurs cutanés plantaires dans le déclenchement de réflexes poly-synaptiques complexes contrôlant la position du corps (Do et Gilles, 1992 ; Gauthier et Rossignol, 1981 ; Knikou et Conway, 2001 ; Paquet et coll., 1996 ; Zehr et coll., 1997). Les données obtenues dans la littérature suggèrent l'implication des récepteurs cutanés de la sole plantaire dans la stabilisation et le maintien d'une posture érigée (Aniss et coll., 1992 ; Kavounoudias et coll., 1998 ; Kennedy et Inglis, 2002 ; Magnusson et coll., 1990a,b ; Maurer et coll., 2001 ; Wada, 1993 ; Wada et coll., 1998 ; Watanabe et Okubo, 1981). La stimulation mécanique de la peau plantaire d'un sujet humain en position debout (les yeux fermés) provoque un déséquilibre postural qui est hautement corrélé avec le stimulus cutané (Kennedy et Inglis, 2002 ; Maurer et coll., 2001). De plus, le refroidissement ou l'anesthésie des soles plantaires d'un sujet humain debout conduit à une augmentation de l'instabilité posturale (Asai et coll., 1992 ; Magnusson et coll., 1990a). De plus, l'application de vibrations hautes fréquences (100 Hz) et de faibles amplitudes sur les soles plantaires de sujets humains produit des réactions posturales dont les directions dépendent des surfaces stimulées et des fréquences de vibrations lorsque 2 sites sont stimulés simultanément (Kavounoudias et coll., 1998, 1999, 2001). Kavounoudias et coll. (1998) ont montré que l'application de vibrations sur l'une ou les deux soles plantaires induisait involontairement le déplacement du corps entier chez tous les sujets humains vers la droite pour une stimulation de la sole gauche et vers la gauche pour une stimulation de la sole droite. De même la co-vibration des zones antérieures ou postérieures des 2 pieds donne un déplacement du corps vers l'arrière et vers l'avant respectivement. Ces vibrations simulent en fait un déplacement du corps dans la direction de l'application du stimulus. Un déplacement du corps entier est alors déclenché dans la direction opposée pour compenser le déséquilibre virtuel. Par exemple, une stimulation du talon droit génère un message sensoriel indiquant que le corps est incliné vers l'arrière et vers la droite, et donc une réponse compensatoire posturale est observée vers l'avant et vers la gauche. Le fait qu'il n'y ait pas d'activité de base au niveau de la plupart des mécanorécepteurs cutanés lorsque la sole plantaire ne touche plus le sol suggère que les informations issues de ces récepteurs soient très importantes pour signaler que le pied est en contact avec le sol (Kavounoudias et coll., 1998). Enfin, la grande dispersion de ces récepteurs sur toute la surface de la sole plantaire indique que les mécanorécepteurs cutanés plantaires doivent être capables de coder la position du pied sur le sol (Kennedy et Inglis, 2002 ; Perry et coll., 2000).

Les afférences issues de ces récepteurs établissent des connections poly-synaptiques avec les motoneurones innervant les muscles agissant sur la cheville. Elles jouent un rôle modulateur de l'activité des motoneurones et contribuent à la stabilisation du pied et au

maintien du tonus postural, lequel nécessite une activité contractile normale du tissu musculaire (Aniss et coll., 1992 ; Ellrich et Treede, 1998 ; Wada, 1993).

Or, en microgravité simulée (modèle de Morey et coll., 1979) les muscles posturaux s'atrophient et les niveaux de forces développées sont diminués. Lorsque l'on utilise ce modèle, on peut vraisemblablement admettre que les messages afférents issus des mécanorécepteurs cutanés plantaires sont supprimés puisque les membres postérieurs du Rat ne touchent plus le sol. **L'objectif de cette première étude** a donc été de montrer si la réactivation de ces récepteurs en microgravité simulée (14 jours) pouvait contre-carrer partiellement ou totalement l'atrophie du muscle soleus de Rat observée dans ces conditions. Durant les 14 jours d'HH, nous avons donc réactivé ces récepteurs par l'application d'une stimulation mécanique plantaire obtenue à l'aide de chaussures gonflantes que nous avons dû préalablement mettre au point. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le « *Journal of Applied Physiology* » sous le titre « ***Effects of cutaneous receptor stimulation on muscular atrophy developed in hindlimb unloading condition*** ».

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE DES CARACTERISTIQUES DE DECHARGE DES
FIBRES Ia et II ISSUES DES FUSEAUX
NEUROMUSCULAIRES DU MUSCLE SOLEUS DE RATS
NORMAUX.

Dans la première partie du chapitre consacré aux résultats, nous avons montré que la réactivation des mécanorécepteurs cutanés des soles plantaires de Rats, placés 14 jours en conditions de microgravité simulée, compensait partiellement l'atrophie et les pertes de forces du muscle soleus de Rat. Nous nous sommes ensuite intéressés à des propriocepteurs étroitement très impliqués dans le contrôle des activités posturales et locomotrices : les fuseaux neuromusculaires. Les données bibliographiques relatives à l'étude de la décharge des fibres Ia et II issues des fuseaux neuromusculaires en réponse à l'application d'étirements en rampe et sinusoïdaux, sont extrêmement abondantes chez le Chat (pour revues voir : Hulliger, 1984 ; Hunt, 1990 ; Matthews, 1972). Ces études ont permis d'établir une classification des fibres afférentes fusoriales en fibres Ia et II. En revanche, très peu de données relatives à la décharge des fibres Ia et II issues des fuseaux neuromusculaires de Rat sont présentées (Andrew et coll., 1973 ; Miwa et coll., 1995) dans la bibliographie relative à ce sujet. **Le but de cette deuxième série expérimentale** a donc été d'étudier les décharges des fibres afférentes issues des fuseaux neuromusculaires du muscle soleus de Rats normaux en réponse à des étirements en rampe (vitesses et amplitudes d'étirement variables) et sinusoïdaux (amplitudes et fréquences d'étirement variables), en vue d'en dégager les paramètres pertinents permettant une classification rapide de ces fibres en fibres Ia et II. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le « *Journal of Neurophysiology* » intitulée : « *Characterization of spindle afferents in Rat soleus muscle using ramp-and-hold and sinusoidal stretches* ».

TROISIEME PARTIE :

***ETUDE DES EFFETS D'UNE PERIODE DE 14 JOURS EN
HYPODYNAMIE-HYPOKINESIE SUR LES DECHARGES
AFFERENTES DES FIBRES Ia ET II ISSUES DES FUSEAUX
NEUROMUSCULAIRES DU MUSCLE SOLEUS DE RAT.***

Les résultats présentés dans la publication précédente, nous ont permis de montrer qu'il était possible de distinguer chez le Rat, la décharge des fibres Ia de celle des fibres II par l'utilisation de paramètres spécifiques mesurés sur la réponse de ces fibres afférentes lors d'étirements en rampe (pic dynamique, index dynamique, présence ou absence de décharge pendant le relâchement) et sinusoïdaux (domaine linéaire, amplitude de la réponse, sensibilité aux vibrations hautes fréquences). Dans la littérature, lorsque les conditions environnementales changent, des modifications de la décharge des fibres afférentes issues des fuseaux neuromusculaires ont été décrites. En effet, après ténotomie du muscle gastrocnemius de Rat, Hnik et Lessler (1971, 1973a) ont montré que le taux de décharge des fuseaux neuromusculaires était augmenté. Chez le Chat, Gioux et Petit (1993) ont observé que l'immobilisation du muscle peroneus longus en position de flexion plantaire, induisait une légère augmentation de l'index dynamique et de la décharge statique des fibres Ia issues des fuseaux neuromusculaires en condition passive, c'est-à-dire en absence de toute activité fusimotrice. Dans ces deux conditions expérimentales, les muscles se trouvent en position raccourcie et par conséquent, le stimulus naturel des fuseaux neuromusculaires est alors supprimé. Cela nous a conduit à penser que les conditions d'hypodynamie-hypokinésie (HH), dans lesquelles le muscle soleus est également dans une position raccourcie (Riley et coll., 1990), pouvaient être à l'origine de modifications de la décharge des fibres Ia et II après 14 jours d'HH. De plus, dans ces conditions, les modifications des propriétés élastiques du muscle soleus et du tendon d'Achille et les changements de la tension passive du muscle soleus (Almeida-Silveira et coll., 2000 ; Canon et Goubel, 1995 ; Gillette et Fell, 1996), pourraient affecter également la détection de l'étirement musculaire par les fuseaux. **Le but de la troisième partie de ce travail** a donc été de voir si la décharge des fibres afférentes Ia et II était modifiée après 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie. Les résultats de cette étude ont été publiés dans l'article intitulé « *Effects of hypodynamia-hypokinesia on the muscle spindle discharges of Rat soleus muscle* » dans le « *Journal of Neurophysiology* ».

QUATRIEME PARTIE :

***EFFETS D'UNE PERIODE DE 14 JOURS EN MICROGRAVITE
SIMULEE SUR L'EXPRESSION DES ISOFORMES DE MHC
DANS LES DIFFERENTS TYPES DE FIBRES INTRAFUSALES
DU MUSCLE SOLEUS DE RAT.***

Les résultats de la troisième partie montrent que les conditions d'hypodynamie-hypokinésie induisent une augmentation du taux global de la décharge des fibres Ia et II du muscle soleus de Rat en réponse à des étirements en rampe et sinusoïdaux. Comme nous l'avons dit précédemment dans les rappels bibliographiques, il est décrit qu'après une période d'hypodynamie-hypokinésie, une atrophie musculaire se développe majoritairement au niveau des muscles lents posturaux comme le muscle soleus (extenseur de la cheville). Elle est accompagnée de modifications dans les propriétés histochimiques (activité ATPasique) et de changements d'expression des différentes isoformes de MHC du muscle (pour revues voir : Edgerton et Roy, 1996 ; Ohira, 2000). Au contraire, très peu de données bibliographiques concernent les effets d'une période d'hypodynamie-hypokinésie sur les propriétés histochimiques et immunohistochimiques des fibres intrafusales (Soukup et coll., 1990b). Ceci nous a conduit à étudier, **dans cette dernière partie**, les effets de l'HH sur l'activité ATPasique et l'expression des différentes isoformes de MHC dans les trois types de fibres intrafusales, afin de vérifier s'il existait une plasticité fusoriale. Les résultats de ce travail intitulé « *Expression of myosin heavy chain isoforms along intrafusal fibers of Rat soleus muscle spindles after 14 days of hindlimb unloading* » ont été publiés dans le « *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* ».

DISCUSSION GENERALE

Les résultats présentés dans ce mémoire, nous ont permis de mettre en évidence sur le muscle soleus de Rat et ses fuseaux neuromusculaires, après 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie, différentes modifications. Ils peuvent être regroupés en quatre points principaux.

Le premier porte sur l'implication du manque d'informations issues des mécanorécepteurs cutanés plantaires dans le développement de l'atrophie musculaire qui se développe en conditions d'HH. Nous avons montré que la réactivation de ces récepteurs pendant une période d'hypodynamie-hypokinésie compense en partie les modifications normalement observées dans cette situation. Nos résultats suggèrent que l'application pratique de cette stimulation non invasive pourrait être considérée comme un bon moyen de contre-mesures chez l'Homme durant un vol spatial.

Le second concerne les critères de discrimination des réponses des fibres Ia et II des fuseaux neuromusculaires (récepteurs sensibles à l'étirement musculaire) chez le Rat. En effet, les résultats décrits dans la littérature ont été obtenus sur le Chat, le Primate et l'Homme. Nos résultats nous ont permis de démontrer que le Rat peut être utilisé comme modèle expérimental pour l'étude de la proprioception musculaire. Les critères que nous avons retenus permettent en effet de distinguer aisément les messages issus des fibres Ia et II. Pendant un étirement en rampe, ces paramètres sont : le pic dynamique, l'index dynamique, et la présence ou l'absence de décharge durant la phase de relâchement de l'étirement. Lors d'un étirement sinusoïdal, le domaine linéaire, l'amplitude de la réponse, et la sensibilité aux vibrations, nous ont permis de différencier les décharges des fibres Ia de celles des fibres II.

Le troisième chapitre porte sur les modifications de la décharge des fibres Ia et II issues des fuseaux neuromusculaires après 15 jours de microgravité simulée. Nous avons ainsi démontré que les décharges globales des fibres Ia et II sont augmentées lors d'étirements en rampe et d'étirements sinusoïdaux, ce qui montre que l'étirement musculaire est vraisemblablement mieux perçu par les fuseaux.

Enfin, dans le **quatrième chapitre** sont exposés les changements d'expression des isoformes de MHC dans les différents types de fibres intrafusales après 14 jours de microgravité simulée. Les expressions des isoformes de MHC I, MHC slow-tonic et MHC α -cardiac dans les fibres à sacs nucléaires sont modifiées après 14 jours d'HH. En ce qui concerne les fibres à chaînes nucléaires, elles expriment deux nouvelles isoformes de MHC sur une très courte portion de la région A, isoformes non exprimés habituellement en condition de normo-gravité.

Chacun de ces volets fera l'objet d'une discussion relativement brève, dans laquelle la confrontation avec les données de la littérature permettra d'avancer des hypothèses sur les mécanismes impliqués et les impacts de nos travaux dans la connaissance des processus adaptatifs liés à une modification de l'action du facteur gravité.

I. RECEPTEURS CUTANES PLANTAIRES ET ATROPHIE MUSCULAIRE

La réactivation transitoire des mécanorécepteurs cutanés des soles plantaires de Rats placés 14 jours en conditions de microgravité simulée, compense partiellement l'atrophie (53 %) et les pertes de forces (31 % pour la secousse simple et 25 % pour la tension tétanique maximale) du muscle soleus. Ces effets ont pour origine une augmentation d'activité réflexe du muscle soleus qui est engendrée par la stimulation de ces mécanorécepteurs. La stimulation de la sole plantaire droite conduit à une activation des muscles fléchisseurs ipsilatéraux et simultanément à une inhibition des muscles extenseurs ipsilatéraux via de nombreux interneurons. De plus, cette stimulation produit également une inhibition des muscles fléchisseurs et une activation des muscles extenseurs contralatéraux (Aniss et coll., 1992 ; Kavounoudias et coll., 1998). Le résultat final est une flexion de la patte stimulée et une extension de la patte contralatérale. Dans notre étude, les deux soles plantaires du Rat étaient stimulées simultanément de façon intermittente à la pression de 40 mmHg (5 s de stimulation suivie de 10 s de repos) chaque jour durant 10 minutes pendant les 14 jours d'HH. *La durée d'exercice ne représente qu'en fait 0.23 % des 14 jours d'HH.* Dans ces conditions, bien que se produisent simultanément une activation et une inhibition des muscles extenseurs, l'activité EMG du muscle soleus droit est augmentée durant la stimulation (**figure 33C**). Nous pouvons donc supposer que le niveau d'excitation des muscles extenseurs est supérieur à leur niveau d'inhibition. Les données quantitatives confirment de plus l'implication d'un réflexe polysynaptique, puisque l'EMG apparaît après un délai de 250 ms.

Les contractions réflexes générées par la stimulation plantaire sont isométriques puisque les pattes postérieures de l'animal sont bloquées volontairement dans une position neutre (angle de 90° entre le pied et la cheville).

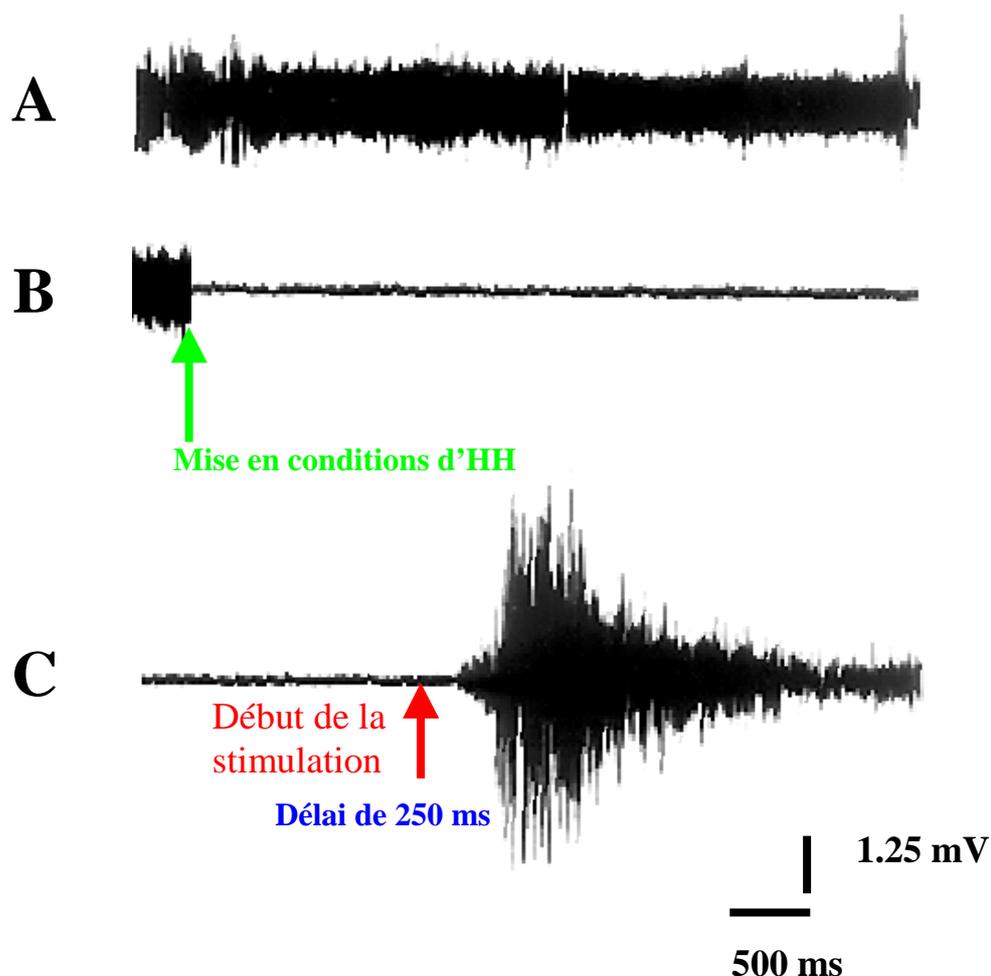


Figure 33 : *Activité EMG du muscle soleus droit de Rat : condition contrôle (A), tout de suite après la mise en situation d'HH (B) et durant la stimulation plantaire dans cette même situation (C).*

Nous ne pouvons pas toutefois discriminer les effets dus à l'activation des mécanorécepteurs à adaptation lente (disques de Merkel et corpuscules de Ruffini) de ceux engendrés par la stimulation des mécanorécepteurs à adaptation rapide (corpuscules de Meissner et de Pacini), puisque la force appliquée sur les soles plantaires (5.3 mN/mm^2) dépasse les seuils d'activation de tous les mécanorécepteurs (voir le tableau 2 de ce mémoire).

En condition normale les muscles posturaux réalisent des contractions musculaires de types concentriques (lorsque le muscle est raccourci), isométriques (longueur constante), et excentriques (lorsque le muscle est étiré). L'absence de charge corporelle induit par l'HH réduit voire élimine les contractions de types excentriques et isométriques. Par conséquent, de nombreuses contre-mesures de l'atrophie musculaire ont été mises au point et plusieurs formes d'exercices ont été utilisées pour leurs effets préventifs sur le muscle soleus de Rat (Kirby et coll., 1992).

Les **exercices de types concentriques** (contraction du muscle raccourci) sont beaucoup moins efficaces que les exercices excentriques pour prévenir l'atrophie et les pertes de forces constatées en HH. En effet, Herbert et coll. (1988) a montré que grimper sur un plan incliné à 85 %, avec une charge égale à 75 % du poids corporel, à raison de 8 répétitions et cela 4 fois par jour (6 min d'exercice/jour), compensait 43 % de la perte de masse du muscle soleus de Rat après une semaine d'HH.

La centrifugation (D'Aunno et coll., 1990, 1992) crée une accélération qui induit une gravité artificielle et donc théoriquement résulte en une augmentation de charge sur les muscles (**exercice de type excentrique**). Ce type de stimulus enrayer partiellement (22 à 79 %) le développement de l'atrophie du muscle soleus lors d'un épisode d'HH. La durée de centrifugation est cependant plus importante que son intensité (D'Aunno et coll., 1990, 1992). Kirby et coll. (1992) ont montré qu'une stimulation électrique intermittente du muscle soleus étiré (durée d'exercice de type excentrique représentant 0.035 % de la période d'HH) prévient 77 % de la perte de masse musculaire et 44 % de la perte protéique après 10 jours d'HH. L'étirement passif chronique durant la période d'HH est également un moyen efficace de contre-mesure pour prévenir en grande partie l'atrophie musculaire du soleus de Rat (Jaspers et coll., 1988). Durant cet étirement, des contractions de types excentriques peuvent apparaître. L'immobilisation en position de dorsiflexion (position étirée) prévient une grande partie de l'atrophie du muscle soleus développée après une à deux semaines d'HH (Sancesario et coll., 1992). Cela fut confirmé par Leterme et Falempin (1994). Ces derniers auteurs ont en effet constaté que l'étirement du muscle soleus de Rat pendant 14 jours d'HH compensait non seulement 94 % de l'atrophie et les pertes de forces musculaires (123 % pour P_t et 97 % pour P_0), mais empêchait aussi l'orientation des cinétiques de contraction et des profils histochimiques et électrophorétiques du muscle vers des caractéristiques rapides. L'étirement du muscle augmenterait le nombre de sarcomères en série et le taux de synthèse protéique du muscle (Jaspers et coll., 1988 ; Loughna et coll., 1986 ; Tabary et coll., 1972 ; Tardieu et coll., 1974 ; Williams et Goldspink, 1978). Cependant, il est difficile de dire si ces résultats sont dus spécifiquement à l'étirement et/ou à l'activation des motoneurones α par le réflexe myotatique suite à une stimulation continue des fuseaux neuromusculaires, puisque ces auteurs n'ont pas enregistré l'activité EMG. Falempin et In-Albon (1999) ont cependant constaté que l'application intermittente de vibrations sur le tendon du muscle soleus étiré (durée d'exercice de type excentrique représentant 0.23 % de la durée d'HH) prévient 75 % d'atrophie et respectivement 93 % et 59 % des pertes de forces au niveau de P_t et P_0 , ainsi que les cinétiques de contraction après 14 jours d'HH. Ces vibrations appliquées à hautes fréquences sont des stimuli spécifiques des fibres Ia issues des fuseaux neuromusculaires qui,

par voie réflexe, entraînent une augmentation de l'activité des motoneurones α suivie de l'activité du muscle soleus de Rat.

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus par Kirby et coll. (1992) et de Falempin et In-Albon (1999) montre que des périodes d'exercices excentriques sont donc des moyens de contre-mesures plus efficaces que des périodes d'exercices constituées de contractions isométriques.

Cependant, notre protocole d'exercice est un moyen de prévention de l'atrophie plus efficace que certaines autres contre-mesures. Ainsi, Thomason et coll. (1987) ont montré qu'un exercice de type support de charge (2 à 4 heures/jour de pendant 4 semaines d'HH) prévient 32 % à 35 % (contre 53 % dans notre étude) de la perte de masse du muscle soleus de Rat. L'amélioration de notre protocole de stimulation, en particulier, en faisant travailler plus souvent et plus longtemps le muscle soleus, nous aurait vraisemblablement conduit à l'obtention d'un meilleur pourcentage de prévention d'atrophie. En effet, il est apparu dans plusieurs études que de multiples périodes d'exercices de courtes durées dispersées dans la journée sont plus efficaces qu'une simple période d'exercice de longue durée (Booth et coll., 1992 ; Herbert et coll., 1988 ; Roy et coll., 1991). Nos résultats montrent indirectement, qu'en conditions d'HH, les informations issues des mécanorécepteurs cutanés plantaires sont extrêmement diminuées voire même supprimées et que le fait de réactiver ces récepteurs compense partiellement l'atrophie et les pertes de forces musculaires du muscle soleus de Rat. La stimulation plantaire peut donc constituer un moyen de contre mesure non invasif de l'atrophie musculaire développée durant une période en hypodynamie-hypokinésie. De plus, nous pensons que l'association d'exercices de type excentrique à notre protocole d'exercice de type isométrique aurait pu également conduire à l'obtention d'un meilleur pourcentage de prévention d'atrophie et des pertes de forces.

II. MICROGRAVITE SIMULEE ET ACTIVITE DES FUSEAUX NEUROMUSCULAIRES

Les travaux décrits précédemment et portant sur les effets **1)** de l'étirement permanent du muscle soleus de Rat (Jaspers et coll., 1988 ; Leterme et Falempin, 1994) et **2)** des vibrations tendineuses (Falempin et In-Albon, 1999) suggèrent, de manière indirecte, l'intervention du manque de messages afférents issus des fuseaux neuromusculaires dans le développement de l'atrophie musculaire durant une période d'hypodynamie-hypokinésie. Falempin et In-Albon (1999) ont suggéré que l'application de vibrations tendineuses, stimuli spécifiques des fibres afférentes Ia, augmenterait la décharge de ces fibres issues des fuseaux neuromusculaires. Les motoneurones α seraient alors excités de façon monosynaptique, et en

conséquence, augmenteraient l'activité EMG du muscle soleus. Ceci est en fait confirmé par les enregistrements EMG illustrés sur la **figure 34**. Cette augmentation d'activité du muscle soleus aurait un effet bénéfique en prévenant la perte de masse musculaire et les pertes de forces.

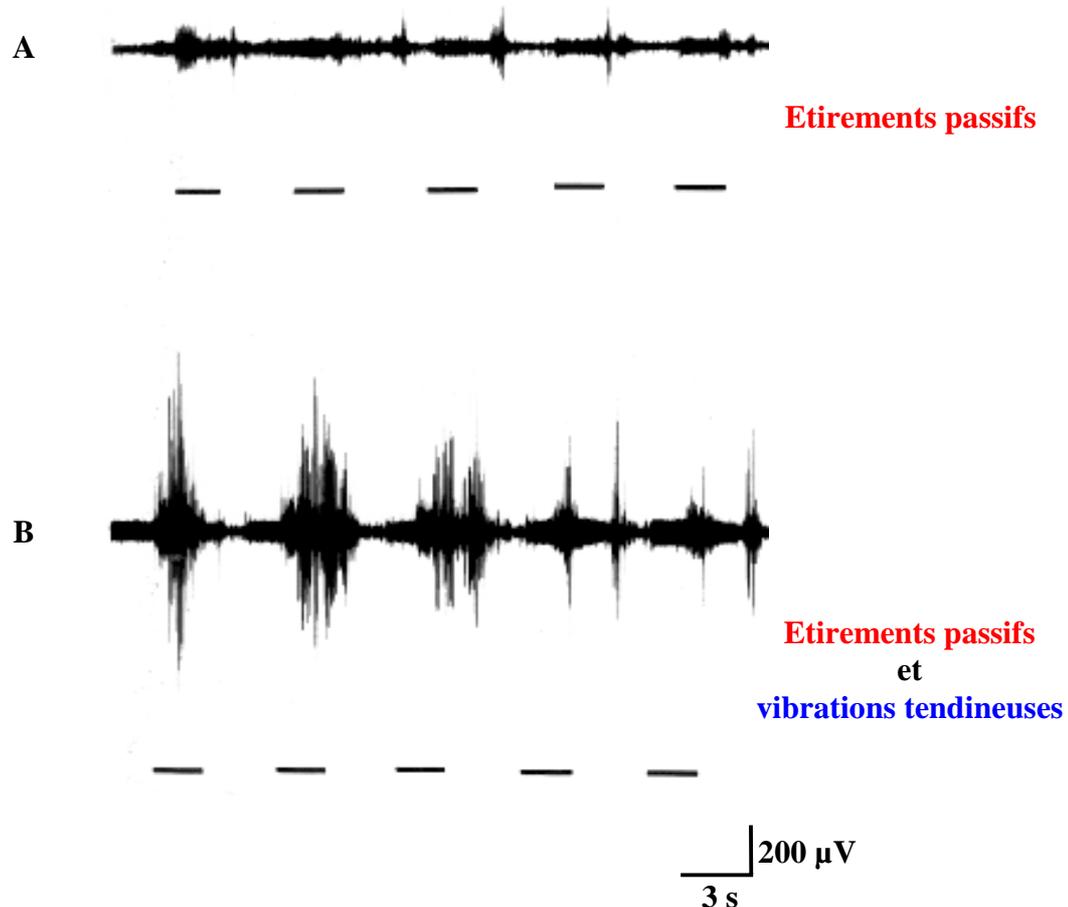


Figure 34 : *Activité électromyographique (EMG) du muscle soleus de Rat lors de périodes d'étirements passifs (A, barres noires) ou pendant l'application simultanée d'étirements passifs et de vibrations tendineuses (B, barres noires). On remarque que dans les deux cas, l'EMG du muscle soleus est augmenté, mais de manière plus importante en B qu'en A (D'après la thèse de Fodili In-Albon, 1996).*

Dans la littérature, certains résultats suggèrent l'existence de modifications de l'activité des fuseaux neuromusculaires. Il est techniquement très difficile d'étudier la décharge des fibres afférentes Ia et II issues des fuseaux neuromusculaires sur un animal chronique pendant une période de microgravité simulée. A l'inverse, il est envisageable d'enregistrer la décharge des fibres Ia et II après un épisode d'hypodynamie-hypokinésie. Cela n'a jamais été étudié dans la littérature et constitue l'essentiel des travaux présentés dans ce mémoire.

Des preuves indirectes d'une modification de la sensibilité fusoriale ont été proposées à la suite de travaux portant sur le réflexe H. Anderson et coll. (1999) ont ainsi enregistré les caractéristiques du réflexe H et du réflexe tendineux (réflexe T) avant et après 3 semaines en

conditions d'HH au niveau du muscle soleus de Rat. Ces auteurs ont constaté que l'HH induisait une augmentation de l'amplitude du réflexe H et une diminution de celle du réflexe T. Ils ont suggéré que l'augmentation du gain du réflexe H serait due à une meilleure efficacité synaptique entre la fibre Ia et le motoneurone α et/ou à un changement d'excitabilité de ces motoneurones. Pour Anderson et coll. (1999), la diminution du gain du réflexe T aurait pour origine une réduction de la sollicitation des fuseaux neuromusculaires lors d'une tape sur le tendon d'Achille après HH, ce qui pourrait refléter des changements de la sensibilité des fuseaux et / ou serait due à la diminution de la raideur des éléments musculotendineux (Almeida-Silveira et coll., 2000 ; Canon et Goubel, 1995) en série avec les fuseaux. L'HH aurait donc des effets sur l'activité fusoriale.

- **Mise en évidence des caractéristiques des fuseaux sur l'animal normal**

Lors de l'application d'un étirement en rampe, la réponse des fibres Ia présentent un pic dynamique et un index dynamique plus beaucoup plus importants que ceux observés sur la réponse des fibres II. Durant la phase de relâchement d'un étirement en rampe de faible amplitude (3 mm) appliqué à la vitesse de 3 mm.s^{-1} , les fibres Ia arrêtent de décharger, alors que les fibres II continuent de décharger. De plus, les fibres Ia possèdent un domaine linéaire plus petit (0.12-0.25 mm) que celui des fibres II (0.12-1 mm) durant l'application d'étirements sinusoïdaux. En revanche, l'amplitude de la réponse, la sensibilité aux étirements sinusoïdaux de faibles amplitudes, et la sensibilité aux vibrations hautes fréquences sont plus importantes pour les fibres Ia que pour les fibres II. Ces résultats sont en accord avec les données obtenues chez le Chat. Nos travaux montrent donc que le Rat est un bon modèle pour étudier la sensibilité proprioceptive dans différentes conditions expérimentales.

- **Influence de la microgravité sur les caractéristiques de décharge des fibres Ia et II**

Les modalités des décharges des fibres Ia et II étant définies, nous avons essayé de répondre à une question depuis longtemps sans réponse : « **Les caractéristiques de décharges des fibres afférentes issues des fuseaux neuromusculaires sont-elles changées après une période d'hypodynamie-hypokinésie ?** ». Nos résultats montrent que durant un étirement en rampe, la décharge de base, le pic dynamique, l'index dynamique, et la valeur statique finale des fibres Ia et II du muscle soleus de Rat sont augmentés après une période de 14 jours d'HH. En revanche, la sensibilité des fuseaux neuromusculaires n'est pas changée. De plus, après HH, lors d'un étirement sinusoïdal, le domaine linéaire des fibres Ia est limité à 0.12 mm (au lieu de 0.25 mm pour les Rats contrôles), alors qu'il est inchangé pour les fibres II. La sensibilité aux vibrations est augmentée pour les deux types de fibres afférentes, ce qui

est également constaté pour l'amplitude de la réponse mais uniquement pour un étirement de 0.12 mm d'amplitude. Après une période d'HH, les fuseaux perçoivent donc mieux les étirements musculaires. Ces résultats réfutent par conséquent, l'hypothèse d'Anderson et coll. (1999), selon laquelle l'inhibition du réflexe T serait due à un changement de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires après une période d'HH.

L'augmentation de la décharge des fibres Ia et II pourrait intervenir dans les changements posturaux et locomoteurs constatés chez le Rat après une période d'HH. De tels travaux ont été réalisés au laboratoire (Canu et Falempin, 1996, 1998). En effet, après 7 à 14 jours d'HH, lors d'une marche sur tapis roulant, le pattern locomoteur de l'animal devient irrégulier, une instabilité latérale, ainsi que des épisodes d'hyper-extension de la cheville sont observés lors de la marche (le Rat marche sur ses doigts de pied). Cette hyper-extension est aussi observée durant la posture. Une augmentation de la durée d'activation du muscle soleus (EMG) et de la durée du cycle locomoteur sont également constatées (Canu et Falempin, 1996, 1998). Ces auteurs ont suggéré l'existence d'une hyper-excitabilité des motoneurones α du muscle soleus responsable d'une augmentation de la force de contraction du muscle soleus. Le résultat final serait une hyper-extension de la cheville du Rat. Plusieurs facteurs pourraient être à l'origine de cette hyper-extension. **Premièrement**, la décharge des fibres afférentes Ia est vraisemblablement très réduite voire absente, étant donnée la position raccourcie adoptée par le muscle soleus en HH (Riley et coll., 1990). Or, Webb et Cope (1992) ont montré qu'une réduction des informations afférentes Ia par une période d'inactivité, induite par perfusion nerveuse de TTX, augmentait l'amplitude des potentiels post-synaptiques des motoneurones α du muscle soleus. Ceci est corroboré par le fait qu'une suppression totale des afférences par déafférentation conduit également à une hyper-extension de la cheville (Hnik et coll., 1981 ; Grillner et Zangger, 1984 ; Walro et coll., 1997 ; Wang et coll., 1997). Nous pouvons donc suggérer que la réduction des informations issues des fibres afférentes Ia pourrait modifier, dans un premier temps, l'excitabilité des motoneurones α après une période d'HH. **Deuxièmement**, le renforcement de la décharge afférente des fibres Ia et II que nous avons constaté après 14 jours d'HH, augmente vraisemblablement par voie réflexe la décharge des motoneurones α du muscle soleus de Rat. Par conséquent, ceci serait en partie responsable des hyper-extensions observées durant les activités posturales et locomotrices. Enfin, **le troisième facteur** serait d'ordre supraspinal. L'activité EMG du muscle soleus de Rat disparaît tout de suite après une déafférentation par section bilatérale des racines dorsales. Un à 2 jours plus tard, elle réapparaît. Cette réapparition de l'activité EMG serait due à une hypersensibilité des neurones spinaux aux influences supraspinales (Hnik et coll., 1982). De plus, chez le Rat, après 14 jours d'HH, l'enregistrement de l'activité électroneurographique

efférente (engendrée par la stimulation de la région mésencéphalique locomotrice) en condition de locomotion fictive (ablation du cortex cérébral entier, paralysie de l'animal, section bulbaire haute réalisée au niveau précolliculaire), a montré que les nerfs des muscles extenseurs sont plus fréquemment activés et que les durées d'activation sont augmentées par rapport aux animaux contrôles (Canu et coll., 2001). Cela se produit en dépit du fait que les influx afférents sensoriels sont extrêmement diminués. Canu et coll. (2001) ont conclu que l'HH induirait une plasticité au niveau des réseaux de neurones centraux impliqués dans la commande locomotrice.

III. EFFETS D'UNE PERIODE D'HH SUR LE CONTENU EN ISOFORMES DE MHC DES FIBRES INTRAFUSALES

L'hypodynamie-hypokinésie provoque une atrophie musculaire principalement au niveau des muscles lents posturaux. Elle s'accompagne de changements typologiques (augmentation du nombre de fibres rapides et diminution de celui des fibres lentes de type I) et d'expression des différentes isoformes de MHC (diminution de l'isoforme lente MHC I et augmentation des isoformes rapides de MHC) dans les fibres musculaires extrafusales (pour revue voir : Edgerton et Roy, 1996). *Au contraire, aucune donnée bibliographique ne concerne les effets d'un tel environnement sur les propriétés histochimiques et immunohistochimiques des fibres intrafusales.* Il est connu que les fibres Ia établissent des contacts directs avec les motoneurons α et β , mais elles se projettent aussi sur des interneurons qui font synapse avec les axones γ fusimoteurs (Bernstein et Goldberg, 1995). Notre hypothèse de travail a été la suivante : **la diminution présumée des influx afférents Ia en conditions d'hypodynamie-hypokinésie (Ohira et coll., 1992), affecterait la décharge des motoneurons γ et β , et modifierait ainsi l'expression de certaines isoformes de MHC contenues dans les fibres intrafusales.** Il est bien connu que les motoneurons γ statiques reçoivent des informations issues des neurones du noyau vestibulaire latéral de l'oreille (Carli et coll., 1967). Etant donné la position adoptée par le Rat lors de l'utilisation du modèle de Morey et coll. (1979), on peut supposer que l'angle d'inclinaison de la tête de l'animal par rapport au sol est changé. En conséquence, la décharge des neurones vestibulaires serait changée, ce qui modifierait donc les caractéristiques de décharge des axones γ statiques. Ceci nous a donc conduit à étudier les effets d'une période de 14 jours d'HH sur l'activité ATPasique et l'expression des différentes isoformes de MHC dans les trois types de fibres intrafusales du muscle soleus de Rat. Nos résultats montrent que le nombre et la distribution des fuseaux neuromusculaires, ainsi que le nombre, la surface, et les propriétés histochimiques des fibres intrafusales ne sont pas affectés après une période d'HH.

Cependant, des changements d'expression de certaines isoformes de MHC sont majoritairement constatés au niveau des fibres à sacs. En effet, une diminution significative de l'expression de l'isoforme lente MHC I et ainsi qu'une légère mais significative augmentation de l'expression de l'isoforme de MHC slow-tonic sont observées dans les régions B et C de la fibre B1. L'expression de l'isoforme de MHC α -cardiac est significativement diminuée le long de la fibre B2 et dans les régions B et C de la fibre B1. De plus, dans 12 fuseaux neuromusculaires parmi les 32 analysés du groupe HH, les fibres à chaînes expriment les isoformes MHC I et MHC α -cardiac sur une très courte portion de la région A, alors que ces isoformes ne sont jamais exprimées en condition normale. La diminution de l'expression de l'isoforme MHC α -cardiac et l'augmentation de l'expression de l'isoforme MHC slow-tonic dans les fibres B1 et B2 pourraient probablement résulter d'une diminution de l'influence de l'innervation motrice (motoneurones β et γ) provoquée de manière réflexe par une diminution de l'activité de l'innervation afférente. L'intervention de perturbations dans le transport de substances neurotrophiques transportées de manière antérograde des afférences Ia vers les fibres intrafusales n'est cependant pas à exclure, étant donnée que ces facteurs sont étroitement impliqués dans la régulation de l'expression des isoformes de MHC dans ces fibres (Walro et coll., 1997). Cependant, aucune donnée bibliographique ne nous permet d'expliquer pourquoi certaines fibres à chaînes expriment les isoformes MHC I et MHC α -cardiac après HH.

En conséquence, ces changements de l'expression des isoformes de MHC dans les fibres intrafusales, pourraient modifier le contrôle de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires par les motoneurones β et γ . En effet, le degré d'étirement des régions sensorielles des fibres intrafusales en réponse à une stimulation d'axones fusimoteurs pourrait être modifié, étant donné les changements d'isoformes de MHC (contractions modifiées) des fibres intrafusales. De plus, nous pouvons également supposer que ces modifications d'expression des isoformes de MHC pourraient affecter les propriétés visco-élastiques des fibres intrafusales et ainsi être en partie responsable des changements dans les décharges des fibres Ia et II observés après une période d'HH.

Nos résultats montrent pour la première fois et de manière indirecte, que les informations afférentes issues des mécanorécepteurs cutanés plantaires sont fortement diminuées pendant l'HH. Le fait de les réactiver compense partiellement l'atrophie et les pertes de forces musculaires se développant après 14 jours d'HH. Ceci montre pour la première fois, l'implication du manque de ces messages afférents dans l'apparition des modifications musculaires observées dans de telles conditions expérimentales.

Nous avons également démontré qu'après une période de 14 jours d'HH, les fréquences de décharges des fibres Ia et II des fuseaux du muscle soleus de Rat, en réponse à des étirements en rampe et sinusoïdaux, étaient augmentées. Ce résultat original suggère que l'étirement musculaire est mieux perçu par les fuseaux après un épisode d'HH. De plus, l'HH provoque des modifications dans l'expression de certaines isoformes de MHC (I, slow-tonic, α -cardiac) principalement le long des fibres à sacs nucléaires et dont l'origine reste à élucider.

Les résultats issus de ces travaux peuvent être utilisés comme données de base pour comprendre le développement de la plasticité musculaire, ainsi que pour expliquer les perturbations posturales et locomotrices observées après une période d'HH. Il serait cependant intéressant d'étudier le contrôle de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires par les axones fusimoteurs γ statiques et γ dynamiques après 14 jours d'HH. En effet, étant donné les changements d'expression de certaines isoformes de MHC dans les fibres intrafusales, la contraction de ces fibres engendrée par les axones fusimoteurs pourrait être changée. En conséquence, le degré d'étirement des régions sensorielles serait modifié, ce qui perturberait les décharges afférentes des fibres Ia et II lors d'une stimulation fusimotrice.

REFERENCES

Alford, E. K., R. R. Roy, J. A. Hodgson, and V. R. Edgerton. Electromyography of rat soleus, medial gastrocnemius, and tibialis anterior during hind limb suspension. *Exp.Neurol.* 96: 635-649, 1987.

Almeida-Silveira, M. I., D. Lambertz, C. Perot, and F. Goubel. Changes in stiffness induced by hindlimb suspension in rat Achilles tendon. *Eur.J.Appl.Physiol* 81: 252-257, 2000.

Anderson, J., M. I. Almeida-Silveira, and C. Perot. Reflex and muscular adaptations in rat soleus muscle after hindlimb suspension. *J.Exp.Biol.* 202 (Pt 19): 2701-2707, 1999.

Andrew, B. L., G. C. Leslie, and J. Thompson. Distribution and properties of muscle spindles in the caudal segmental muscles of the rat together with some comparisons with hind limb muscle spindles. *Q.J.Exp.Physiol Cogn Med.Sci.* 58: 19-37, 1973.

Aniss, A. M., S. C. Gandevia, and D. Burke. Reflex responses in active muscles elicited by stimulation of low- threshold afferents from the human foot. *J.Neurophysiol.* 67: 1375-1384, 1992.

Appelberg, B., P. Bessou, and Y. Laporte. Action of static and dynamic fusimotor fibres on secondary endings of cat's spindles. *J.Physiol* 185: 160-171, 1966.

Arbuthnott, E. R., K. J. Ballard, I. A. Boyd, M. H. Gladden, and F. I. Sutherland. The ultrastructure of cat fusimotor endings and their relationship to foci of sarcomere convergence in intrafusal fibres. *J.Physiol* 331: 285-309, 1982.

Arbuthnott, E. R., M. H. Gladden, and F. I. Sutherland. The selectivity of fusimotor innervation in muscle spindles of the rat studied by light microscopy. *J.Anat.* 163: 183-190, 1989.

Asai, H., K. Fujiwara, H. Toyama, T. Yamashina, K. Tachino, and I. Nara. The influence of foot soles cooling on standing postural control analyzed by tracking the center of foot pressure. In *Posture and Gait: Control Mechanisms*. USA, University of Oregon Books, O. R. Eugene: M. Woollacoot and F. Horak, 1992, II, p. 151-154.

Asmussen, G., H. Miersch, and T. Soukup. 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, 1989.

Asmussen, G. and T. Soukup. Arrest of developmental conversion of type II to type I fibres after suspension hypokinesia. *Histochem.J.* 23: 312-322, 1991.

Bacou, F. and P. Vigneron. Properties of skeletal muscle fibers. Influence of motor innervation. *Reprod.Nutr.Dev.* 28: 1387-1453, 1988.

Baldwin, K. M., R. E. Herrick, E. Ilyina-Kakueva, and V. S. Oganov. Effects of zero gravity on myofibril content and isomyosin distribution in rodent skeletal muscle. *FASEB J.* 4: 79-83, 1990.

Banks, R. W. A histological study of the motor innervation of the cat's muscle spindle. *J.Anat.* 133: 571-591, 1981.

- Banks, R. W. Observations on the primary sensory ending of tenuissimus muscle spindles in the cat. *Cell Tissue Res.* 246: 309-319, 1986.
- Banks, R. W. The distribution of static gamma-axons in the tenuissimus muscle of the cat. *J.Physiol* 442: 489-512, 1991.
- Banks, R. W. The motor innervation of mammalian muscle spindles. *Prog.Neurobiol.* 43: 323-362, 1994.
- Banks, R. W., D. Barker, P. Bessou, B. Pages, and M. J. Stacey. Histological analysis of cat muscle spindles following direct observation of the effects of stimulating dynamic and static motor axons. *J.Physiol* 283: 605-619, 1978.
- Banks, R. W., D. Barker, and M. J. Stacey. Form and distribution of sensory terminals in cat hindlimb muscle spindles. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 299: 329-364, 1982.
- Banks, R. W., D. W. Harker, and M. J. Stacey. A study of mammalian intrafusal muscle fibres using a combined histochemical and ultrastructural technique. *J.Anat.* 123: 783-796, 1977.
- Banks, R. W., M. Hulliger, K. A. Scheepstra, and E. Otten. Pacemaker activity in a sensory ending with multiple encoding sites: the cat muscle spindle primary ending. *J.Physiol* 498 (Pt 1): 177-199, 1997.
- Barker, D. The structure and distribution of muscle receptors. In *Symposium on muscle receptors*. Hong Kong, Hong Kong University Press: D. Barker, 1962, p. 227-240.
- Barker, D. and M. C. Ip (1965). The motor innervation of cat and rabbit muscle spindles. *J.Physiol* 177: 27-28.
- Barker, D., R. W. Banks, D. W. Harker, A. Milburn, and M. J. Stacey. Studies of the histochemistry, ultrastructure, motor innervation, and regeneration of mammalian intrafusal muscle fibres. *Prog.Brain Res.* 44: 67-88, 1976a.
- Barker, D., P. Bessou, E. Jankowska, B. Pages, and M. J. Stacey. Identification of intrafusal muscle fibres activated by single fusimotor axons and injected with fluorescent dye in cat tenuissimus spindles. *J.Physiol* 275: 149-165, 1978.
- Barker, D., F. Emonet-Dénand, D. W. Harker, L. Jami, and Y. Laporte. Distribution of fusimotor axons to intrafusal muscle fibres in cat tenuissimus spindles as determined by the glycogen-depletion method. *J.Physiol* 261: 49-69, 1976a.
- Barker, D., F. Emonet-Dénand, D. W. Harker, L. Jami, Y. Laporte. 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(3): 713-726, 1977.
- Barker, D., F. Emonet-Dénand, Y. Laporte, U. Proske, and M. J. Stacey. Morphological identification and intrafusal distribution of the endings of static fusimotor axons in the cat. *J.Physiol* 230: 405-427, 1973.

Bastide, B., P. Kischel, J. Puterflam, L. Stevens, D. Pette, J. P. Jin, and Y. Mounier. Expression and functional implications of troponin T isoforms in soleus muscle fibers of rat after unloading. *Pflugers Arch.* 444: 345-352, 2002.

Baumann, T. K., F. Emonet-Dénand, and M. Hulliger. After-effects of fusimotor stimulation on spindle Ia afferents' dynamic sensitivity, revealed during slow movements. *Brain Res.* 232: 460-465, 1982.

Bernstein, J. J. and W. J. Goldberg. Experimental spinal cord transplantation as a mechanism of spinal cord regeneration. *Paraplegia* 33: 250-253, 1995.

Bessou, P., F. Emonet-Dénand, and Y. Laporte. Motor fibres innervating extrafusal and intrafusal muscle fibres in the cat. *J.Physiol* 180: 649-672, 1965.

Bessou, P. and Y. Laporte. Responses from primary and secondary endings of the same neuromuscular spindle of the tenuissimus muscle of the cat. In *Symposium on Muscle Receptors*. Hong Kong, Hong Kong Univ. Press: D. Barker, 1962, p. 105-119.

Bessou, P. and B. Pages. Cinematographic analysis of contractile events produced in intrafusal muscle fibres by stimulation of static and dynamic fusimotor axons. *J.Physiol* 252: 397-427, 1975.

Blewett, C. and G. C. Elder. Quantitative EMG analysis in soleus and plantaris during hindlimb suspension and recovery. *J.Appl.Physiol* 74: 2057-2066, 1993.

Bock, O. Problems of sensorimotor coordination in weightlessness. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 28: 155-160, 1998.

Bock, O., I. P. Howard, K. E. Money, and K. E. Arnold. Accuracy of aimed arm movements in changed gravity. *Aviat.Space Environ.Med.* 63: 994-998, 1992.

Booth, F. W. Effect of limb immobilization on skeletal muscle. *J.Appl.Physiol* 52: 1113-1118, 1982.

Booth, F. W. Terrestrial applications of bone and muscle research in microgravity. *Adv.Space Res.* 14: 373-376, 1994.

Booth, F. W. and C. R. Kirby. Changes in skeletal muscle gene expression consequent to altered weight bearing. *Am.J.Physiol* 262: R329-R332, 1992.

Botterman, B. R., M. D. Binder, D. G. Stuart. Functional anatomy of the association between motor units and muscle receptors. *Am. Zool.* 18: 135-152, 1978.

Botterman, B. R. and E. Eldred. Static stretch sensitivity of Ia and II afferents in the cat's gastrocnemius. *Pflugers Arch.* 395: 204-211, 1982.

Boyd, I. A. The structure and innervation of the nuclear bag muscle fibre system and the nuclear chain muscle fibre system in mammalian muscle spindles. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 245: 81-136, 1962.

Boyd, I. A. The mammalian muscle spindle, an advanced study. *J.Physiol* 214: 1P-2P, 1971.

- Boyd, I. A. The mechanical properties of dynamic nuclear bag fibres, static nuclear bag fibres and nuclear chain fibres in isolated cat muscle spindles. *Prog.Brain Res.* 44: 33-50, 1976a.
- Boyd, I. A. The response of fast and slow nuclear bag fibres and nuclear chain fibres in isolated cat muscle spindles to fusimotor stimulation, and the effect of intrafusal contraction on the sensory endings. *Q.J.Exp.Physiol Cogn Med.Sci.* 61: 203-254, 1976b.
- Boyd, I. A. The muscle spindle controversy. *Sci.Prog.* 67: 205-221, 1981a.
- Boyd, I. A. The action of the three types of intrafusal fibre in isolated cat muscle spindles on the dynamic and length sensitivities of primary and secondary sensory endings. In *Muscle receptors and movement*. London, Macmillan: Taylor A. and A. Prochazka, 1981b, p. 17-32.
- Boyd, I. A. Intrafusal muscle fibres in the cat and their motor control. In *Feedback and Motor Control in Invertebrates*. London, Croom Helm: Barnes W. J. P. and M. H. Gladden, 1985, p. 123-144.
- Boyd, I. A. Two types of static gamma-axon in cat muscle spindles. *Q.J.Exp.Physiol* 71: 307-327, 1986.
- Boyd, I. A. and M. R. Davey. Composition of peripheral nerves. Edinburgh: Livingstone E. and S. Livingstone, 1968.
- Boyd, I. A., M. H. Gladden, D. Halliday, M. Dickson. Stroboscopic cinematographic and videorecording of dynamic bag1 fibres during rapid stretching of isolated cat muscle spindles. In *Mechanoreceptors: development, structure and function*. New York, Plenum: Huck P. and T. Soukup, 1988, p. 215-220.
- Boyd, I. A., M. H. Gladden, P. N. McWilliam, and J. Ward. Proceedings: "Static" and "dynamic" nuclear bag fibres in isolated cat muscle spindles. *J.Physiol* 250: 11P-12P, 1975.
- Boyd, I. A., M. H. Gladden, P. N. McWilliam, and J. Ward. Control of dynamic and static nuclear bag fibres and nuclear chain fibres by gamma and beta axons in isolated cat muscle spindles. *J.Physiol* 265: 133-162, 1977a.
- Boyd, I. A., M. H. Gladden, and J. Ward. The contribution of intrafusal creep to the dynamic component of the Ia afferent discharge of isolated muscle spindles [proceedings]. *J.Physiol* 273: 27P-28P, 1977b.
- Boyd, I. A., M. H. Gladden, and J. Ward. The contribution of mechanical events in the dynamic bag1 intrafusal fibre in isolated cat muscle spindles to the form of the Ia afferent axon discharge. *J.Physiol* 317: 80-81, 1981.
- Boyd, I. A., and R. S. Smith. The muscle spindle. In *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, Saunders: Dyck P. J., P. K. Thomas, E. H. Lambert, and R. Bunge, vol. 1, 1984, p. 171-202.
- Boyd, I. A., F. I. Sutherland, and J. Ward. The origin of the increase in the length sensitivity of the secondary sensory endings produced by some fusimotor axons. In *The Muscle Spindle*. London, Macmillan: Boyd I. A. and M.H. Gladden, 1985, p. 207-214.
- Boyd, I. A. and J. Ward. Motor control of nuclear bag and nuclear chain intrafusal fibres in isolated living muscle spindles from the cat. *J.Physiol* 244: 83-112, 1975.

- Brooke, M. H. and K. K. Kaiser. Muscle fiber types: how many and what kind? *Arch.Neurol.* 23: 369-379, 1970.
- Brown, M. C. and R. G. Butler. Depletion of intrafusal muscle fibre glycogen by stimulation of fusimotor fibres. *J.Physiol* 229: 25P-26P, 1973a.
- Brown, M. C. and R. G. Butler. Studies on the site of termination of static and dynamic fusimotor fibres within muscle spindles of the tenuissimus muscle of the cat. *J.Physiol* 233: 553-573, 1973b.
- Brown, M. C. and R. G. Butler. An investigation into the site of termination of static gamma fibres within muscle spindles of the cat peroneus longus muscle. *J.Physiol* 247: 131-143, 1975.
- Brown, M. C., I. Enberg, and P. B. Matthews. The use of vibration as a selective repetitive stimulus for Ia afferent fibres. *J.Physiol* 191: 31P-32P, 1967.
- Brown, M., J. S. Fisher, and G. Salsich. Stiffness and muscle function with age and reduced muscle use. *J.Orthop.Res.* 17: 409-414, 1999.
- Brown, M. C., G. M. Goodwin, and P. B. Matthews. After-effects of fusimotor stimulation on the response of muscle spindle primary afferent endings. *J.Physiol* 205: 677-694, 1969a.
- Brown, M. and E. M. Hasser. Differential effects of reduced muscle use (hindlimb unweighting) on skeletal muscle with aging. *Aging (Milano.)* 8: 99-105, 1996.
- Brown, A. G. and A. Iggo. A quantitative study of cutaneous receptors and afferent fibres in the cat and rabbit. *J.Physiol* 193: 707-733, 1967.
- Brown, M. C., D. G. Lawrence, and P. B. Matthews. Static fusimotor fibres and the position sensitivity of muscle spindle receptors. *Brain Res.* 14: 173-187, 1969b.
- Buller, A. J. and D. M. Lewis. Some observations on the effects of tenotomy in the rabbit. *J.Physiol* 178: 326-342, 1965.
- Burke, R. E. Revisiting the notion of 'motor unit types'. *Prog.Brain Res.* 123: 167-175, 1999.
- Burke, D., K. E. Hagbarth, and N. F. Skuse. Voluntary activation of spindle endings in human muscles temporarily paralysed by nerve pressure. *J.Physiol* 287: 329-336, 1979.
- Burke, R. E., D. N. Levine, P. Tsairis, and F. E. Zajac, III. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *J.Physiol* 234: 723-748, 1973.
- Burke, R. E. and P. Tsairis. Anatomy and innervation ratios in motor units of cat gastrocnemius. *J.Physiol* 234: 749-765, 1973.
- Caiozzo, V. J., M. J. Baker, R. E. Herrick, M. Tao, and K. M. Baldwin. Effect of spaceflight on skeletal muscle: mechanical properties and myosin isoform content of a slow muscle. *J.Appl.Physiol* 76: 1764-1773, 1994.

- Caiozzo, V. J., F. Haddad, M. J. Baker, R. E. Herrick, N. Prietto, and K. M. Baldwin. Microgravity-induced transformations of myosin isoforms and contractile properties of skeletal muscle. *J.Appl.Physiol* 81: 123-132, 1996.
- Campione, M., S. Ausoni, C. Y. Guezennec, and S. Schiaffino. Myosin and troponin changes in rat soleus muscle after hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 74: 1156-1160, 1993.
- Canon, F. and F. Goubel. Changes in stiffness induced by hindlimb suspension in rat soleus muscle. *Pflugers Arch.* 429: 332-337, 1995.
- Canu, M. H. and M. Falempin. Effect of hindlimb unloading on locomotor strategy during treadmill locomotion in the rat. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 74: 297-304, 1996.
- Canu, M. H. and M. Falempin. Effect of hindlimb unloading on two hindlimb muscles during treadmill locomotion in rats. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 75: 283-288, 1997.
- Canu, M. H. and M. Falempin. Effect of hindlimb unloading on interlimb coordination during treadmill locomotion in the rat. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 78: 509-515, 1998.
- Canu, M. H., M. Falempin, and D. Orsal. Fictive motor activity in rat after 14 days of hindlimb unloading. *Exp.Brain Res.* 139: 30-38, 2001.
- Capra, N. F. and J. Y. Ro. Experimental muscle pain produces central modulation of proprioceptive signals arising from jaw muscle spindles. *Pain* 86: 151-162, 2000.
- Carli, G., K. Diete-Spiff, and O. Pompeiano. Responses of the muscle spindles and of the extrafusal fibres in an extensor muscle to stimulation of the lateral vestibular nucleus in the cat. *Arch.Ital.Biol.* 105: 209-242, 1967.
- Carton, R. W., J. Dainauskas, and J. W. Clark. Elastic properties of single elastic fibres. *J.Appl.Physiol* 17: 547-551, 1962.
- Celichowski, J. Mechanisms underlying the regulation of motor unit contraction in the skeletal muscle. *J.Physiol Pharmacol.* 51: 17-33, 2000.
- Celichowski, J., F. Emonet-Dénand, Y. Laporte, and J. Petit. Distribution of static gamma axons in cat peroneus tertius spindles determined by exclusively physiological criteria. *J.Neurophysiol.* 71: 722-732, 1994.
- Chamberlain, S. and D. M. Lewis. Contractile characteristics and innervation ratio of rat soleus motor units. *J.Physiol* 412: 1-21, 1989.
- Cheney, P. D. and J. B. Preston. Classification and response characteristics of muscle spindle afferents in the primate. *J.Neurophysiol.* 39: 1-8, 1976a.
- Cheney, P. D. and J. B. Preston. Effects of fusimotor stimulation on dynamic and position sensitivities of spindle afferents in the primate. *J.Neurophysiol.* 39: 20-30, 1976b.
- Cherepakhin, M. A. and V. I. Pervushin. Space flight effect on the neuromuscular system of cosmonauts. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 4: 46-49, 1970.

- Clamann, H. P. Motor unit recruitment and the gradation of muscle force. *Phys.Ther.* 73: 830-843, 1993.
- Clément, G. and C. Andre-Deshays. Motor activity and visually induced postural reactions during two-g and zero-g phases of parabolic flight. *Neurosci.Lett.* 79: 113-116, 1987.
- Clément, G., V. S. Gurfinkel, F. Lestienne, M. I. Lipshits, and K. E. Popov. Adaptation of postural control to weightlessness. *Exp.Brain Res.* 57: 61-72, 1984.
- Clément, G., V. S. Gurfinkel, F. Lestienne, M. I. Lipshits, and K. E. Popov. Changes of posture during transient perturbations in microgravity. *Aviat.Space Environ.Med.* 56: 666-671, 1985.
- Clément, G. and F. Lestienne. Adaptive modifications of postural attitude in conditions of weightlessness. *Exp.Brain Res.* 72: 381-389, 1988.
- Cohen, M. M. Perception and action in altered gravity. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 656: 354-362, 1992.
- Cope, T. C. and M. J. Pinter. The size principle: still working after all these years. *News Physiol Sci* 10: 280-286, 1995.
- Cooper, S. and M. H. Gladden. Elastic fibres and reticulin of mammalian muscle spindles and their functional significance. *Q.J.Exp.Physiol Cogn Med.Sci.* 59: 367-385, 1974.
- Copray, J. C. and N. Brouwer. Selective expression of neurotrophin-3 messenger RNA in muscle spindles of the rat. *Neuroscience* 63: 1125-1135, 1994.
- Corvaja, N., V. Marinozzi, and O. Pompeiano. Muscle spindles in the lumbrical muscle of the adult cat. Electron microscopic observations and functional considerations. *Arch.Ital.Biol.* 107: 365-543, 1969.
- Crowe, A. and P. B. C. Matthews. The effect of stimulation of static and dynamic fusimotor fibres on the response to stretching of the primary endings of muscle spindles. *J.Physiol* 174: 109-131, 1964a.
- Crowe, A. and P. B. C. Matthews. Further studies of static and dynamic fusimotor fibres. *J.Physiol* 174: 132-151, 1964b.
- Cussons, P. D., M. Hulliger, and P. B. Matthews. Effects of fusimotor stimulation on the response of the secondary ending of the muscle spindle to sinusoidal stretching. *J.Physiol* 270: 835-850, 1977.
- D'Aunno, D. S., D. B. Thomason, and F. W. Booth. Centrifugal intensity and duration as countermeasures to soleus muscle atrophy. *J.Appl.Physiol* 69: 1387-1389, 1990.
- D'Aunno, D. S., R. R. Robinson, G. S. Smith, D. B. Thomason, and F. W. Booth. Intermittent acceleration as a countermeasure to soleus muscle atrophy. *J.Appl.Physiol* 72: 428-433, 1992.
- De-Doncker, L., F. Picquet, J. Petit, and M. Falempin. Characterization of spindle afferents in Rat soleus muscle using ramp-and-hold and sinusoidal stretches. *J.Neurophysiol.* 89: 442-449, 2003.

- Desplanches, D. Structural and functional adaptations of skeletal muscle to weightlessness. *Int.J.Sports Med.* 18 Suppl 4: S259-S264, 1997.
- Desplanches, D., M. H. Mayet, E. I. Ilyina-Kakueva, B. Sempore, and R. Flandrois. Skeletal muscle adaptation in rats flown on Cosmos 1667. *J.Appl.Physiol* 68: 48-52, 1990.
- Desplanches, D., M. H. Mayet, B. Sempore, and R. Flandrois. Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle. *J.Appl.Physiol* 63: 558-563, 1987.
- Dickson, M., M. H. Gladden, D. M. Halliday, and J. Ward. Fusimotor mechanisms determining the afferent output of muscle spindles. *Prog.Brain Res.* 80: 9-17, 1989.
- Dietz, V. Proprioception and locomotor disorders. *Nat.Rev.Neurosci.* 3: 781-790, 2002.
- Dietz, V., D. Schmidtbleicher, and J. Noth. Neuronal mechanisms of human locomotion. *J.Neurophysiol.* 42: 1212-1222, 1979.
- Diffie, G. M., V. J. Caiozzo, R. E. Herrick, and K. M. Baldwin. Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after hindlimb suspension. *Am.J.Physiol* 260: C528-C534, 1991.
- Do, M. C. and M. Gilles. Effects of reducing plantar support on anticipatory postural and intentional activities associated with flexion of the lower limb. *Neurosci.Lett.* 148: 181-184, 1992.
- Doty, S. B., E. R. Morey-Holton, G. N. Durnova, and A. S. Kaplansky. Morphological studies of bone and tendon. *J.Appl.Physiol* 73: 10S-13S, 1992.
- Droppert, P. M. A review of muscle atrophy in microgravity and during prolonged bed rest. *J.Br.Interplanet.Soc.* 46: 83-86, 1993.
- Dupui, P., R. Montoya, and M. C. Costes-Salon. Modifications de la marche et de l'équilibre chez des cosmonautes russes participant à des vols spatiaux de longue durées (6 mois). *UPSpace: Bulletin d'information UPS/GSBMS*, vol. 5, 1998.
- Dupui, P., R. Montoya, M. C. Costes-Salon, A. Severac, and A. Guell. Balance and gait analysis after 30 days -6 degrees bed rest: influence of lower-body negative-pressure sessions. *Aviat.Space Environ.Med.* 63: 1004-1010, 1992.
- Dutia, M. B. Activation of cat muscle spindle primary, secondary and intermediate sensory endings by suxamethonium. *J.Physiol* 304: 315-330, 1980.
- Edgerton, V. R. and R. R. Roy. Regulation of skeletal muscle fiber size, shape and function. *J.Biomech.* 24 Suppl 1: 123-133, 1991.
- Edgerton, V. R. and R. R. Roy. The Gravitational Environment: "Neuromuscular adaptation to actual and simulated spaceflight". *Handbook of Physiology, section 4, Environmental Physiology*. New York, Oxford UP: Fregly M. J. and C. M. Blatteis, vol. III, 1996, p. 721-763.
- Edin, B. B. and A. B. Vallbo. Classification of human muscle stretch receptor afferents: a Bayesian approach. *J.Neurophysiol.* 63: 1314-1322, 1990.

- Eldred, E. *Posture and locomotion*. In *Handbook of Physiology, Section I, Volume II, American Physiology Society*. Washington, D. C.: Field J., 1960, p. 1067-1088.
- Eldred, E., A. Maier, and C. F. Bridgman. Differences in intrafusal fiber content of spindles in several muscles of the cat. *Exp.Neurol.* 45: 8-18, 1974.
- Eldred, E., L. Yung, and R. R. Roy. Spindle representation relative to distribution of muscle fiber types in the cat capsularis muscle. *Acta Anat.(Basel)* 159: 114-126, 1997.
- Ellrich, J. and R. D. Treede. Convergence of nociceptive and non-nociceptive inputs onto spinal reflex pathways to the tibialis anterior muscle in humans. *Acta Physiol* 1998.
- Emonet-Dénand, F., L. Jami, and Y. Laporte. Skeleto-fusimotor axons in the hind-limb muscles of the cat. *J.Physiol* 249: 153-166, 1975.
- Emonet-Dénand, F., L. Jami, Y. Laporte, and N. Tankov. Glycogen depletion of bag1 fibers elicited by stimulation of static gamma axons in cat peroneus brevis muscle spindles. *J.Physiol* 302: 311-321, 1980a.
- Emonet-Dénand, F. and Y. Laporte. Proportion of muscles spindles supplied by skeletofusimotor axons (beta- axons) in peroneus brevis muscle of the cat. *J.Neurophysiol.* 38: 1390-1394, 1975.
- Emonet-Dénand, F. and Y. Laporte. Muscle stretch as a way of detecting brief activation of bag1 fibres by dynamic axons. In *Muscle Receptors and Movement*. London, Macmillan: Taylor A. and A. Prochazka, 1981, p. 67-76.
- Emonet-Dénand, F. and Y. Laporte. Observations on the effects on spindle primary endings of the stimulation at low frequency of dynamic β -axons. *Brain Res.* 258: 101-104, 1983.
- Emonet-Dénand, F., Y. Laporte, P. B. Matthews, and J. Petit. On the subdivision of static and dynamic fusimotor actions on the primary ending of the cat muscle spindle. *J.Physiol* 268: 827-861, 1977.
- Emonet-Dénand, F., Y. Laporte, and A. Tristant. Effects of slow muscle stretch on the responses of primary and secondary endings to small amplitude periodic stretches in de-efferented soleus muscle spindles. *Brain Res.* 191: 551-554, 1980b.
- Engel, W. K., M. H. Brooke, and P. G. Nelson. Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle: illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuromuscular diseases. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 138: 160-185, 1966.
- Falempin, M., T. Leclercq, D. Leterme, and Y. Mounier. Time-course of soleus muscle-change in and-recovery from disuse atrophy. *Physiologist* 33: S88-S89, 1990.
- Falempin, M. and S. F. In-Albon. Influence of brief daily tendon vibration on rat soleus muscle in non- weight-bearing situation. *J.Appl.Physiol* 87: 3-9, 1999.
- Falempin, M., M. H. Canu, C. Langlet, and I. B. Kozlovskaya. Effect of microgravity on the electromyographic activity of two upperlimb muscles during a goal-directed movement and during locomotion. *J.Gravit.Physiol* 7: S69-S70, 2000.

- Fell, R. D., J. M. Steffen, and X. J. Musacchia. Effect of hypokinesia-hypodynamia on rat muscle oxidative capacity and glucose uptake. *Am.J.Physiol* 249: R308-R312, 1985.
- Fischbach, G. D. and N. Robbins. Changes in contractile properties of disused soleus muscles. *J.Physiol* 201: 305-320, 1969.
- Fischer, M. and S. S. Schafer. Effects of calcium on the discharge pattern of primary and secondary endings of isolated cat muscle spindles recorded under a ramp-and-hold stretch. *Brain Res.* 875: 78-88, 2000.
- Fitts, R. H., J. M. Metzger, D. A. Riley, and B. R. Unsworth. Models of disuse: a comparison of hindlimb suspension and immobilization. *J.Appl.Physiol* 60: 1946-1953, 1986.
- Fitts, R. H., D. R. Riley, and J. J. Widrick. Physiology of a microgravity environment invited review: microgravity and skeletal muscle. *J.Appl.Physiol* 89: 823-839, 2000.
- Fitts, R. H. and J. J. Widrick. Muscle mechanics: adaptations with exercise-training. *Exerc.Sport Sci.Rev.* 24: 427-473, 1996.
- Flynn, D. E. and S. R. Max. Effects of suspension hypokinesia/hypodynamia on rat skeletal muscle. *Aviat.Space Environ.Med.* 56: 1065-1069, 1985.
- Fodili In-Albon, S. Contribution à la mise en évidence du rôle du système nerveux périphérique dans le développement de l'atrophie musculaire liée à l'action de la microgravité simulée. *Thèse de 3^{ème} cycle*, 1996, p. 1-192.
- Fournier, M., R. R. Roy, H. Perham, C. P. Simard, and V. R. Edgerton. Is limb immobilization a model of muscle disuse? *Exp.Neurol.* 80: 147-156, 1983.
- Fox, R. A., M. Corcoran M., M. G. Daunton, and E. Morey-Holton. Effects of spaceflight and hindlimb suspension on the posture and gait of rats. *Vestibular and neural front: proceedings of the 12th International Symposium on Posture and Gait*, 1996.
- Fukami, Y. Receptor potential and spike initiation in two varieties of snake muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 41: 1546-1556, 1978.
- Fukami, Y. Studies of capsule and capsular space of cat muscle spindles. *J.Physiol* 376: 281-297, 1986.
- Gajdosik, R. L. Passive extensibility of skeletal muscle: review of the literature with clinical implications. *Clin.Biomech.(Bristol., Avon.)* 16: 87-101, 2001.
- Gandevia, S. C., D. I. McCloskey, and D. Burke. Kinaesthetic signals and muscle contraction. *Trends Neurosci* 15: 62-65, 1992.
- Gauthier, L. and S. Rossignol. Contralateral hindlimb responses to cutaneous stimulation during locomotion in high decerebrate cats. *Brain Res.* 207: 303-320, 1981.
- Gayevskaya, M. S., N. A. Veretsatskaya, N. S. Kolganova, Y. N. Kolchina, L. M. Kurkina, and Y. A. Nosova. Changes in metabolism of soleus muscle tissues in rats following flight aboard COSMOS-690 biosatellite. *Space Biol. Aerospace Med.* 13: 16-19, 1979a.

Gayevskaya, M. S., R. A. Belitskaya, N. S. Kolganova, Y. N. Kolchina, L. M. Kurkina, and Y. A. Nosova. Tissular metabolism in mixed type fibers of rat skeletal muscles after flight aboard COSMOS-690 biosatellite. *Space Biol. Aerospace Med.* 13: 28-31, 1979b.

Gillette, P. D. and R. D. Fell. Passive tension in rat hindlimb during suspension unloading and recovery: muscle/joint contributions. *J.Appl.Physiol* 81: 724-730, 1996.

Gilman, S. A crossed cerebellar influence on muscle spindle primaries. *Brain Res.* 8: 216-219, 1968.

Gilman, S., J. S. Lieberman, and P. Copack. A thalamic mechanism of postural control. *Int.J.Neurol.* 8: 260-275, 1971a.

Gilman, S., L. A. Marco, and H. C. Ebel. Effects of medullary pyramidotomy in the monkey. II. Abnormalities of spindle afferent responses. *Brain* 94: 515-530, 1971b.

Gioux, M. and J. Petit. Effects of immobilizing the cat peroneus longus muscle on the activity of its own spindles. *J.Appl.Physiol* 75: 2629-2635, 1993.

Gioux, M., J. Petit, and U. Proske. Responses of cat muscle spindles which lack a dynamic fusimotor supply. *J.Physiol* 432: 557-571, 1991.

Gladden, M. H. Structural features relative to the function of intrafusal muscle fibres in the cat. *Prog.Brain Res.* 44: 51-59, 1976.

Glasauer, S. and H. Mittelstaedt. Perception of spatial orientation in different g-levels. *J.Gravit.Physiol* 4: 5-8, 1997.

Goldspink, D. F., A. J. Morton, P. Loughna, and G. Goldspink. The effect of hypokinesia and hypodynamia on protein turnover and the growth of four skeletal muscles of the rat. *Pflugers Arch.* 407: 333-340, 1986.

Goodwin, G. M., M. Hulliger, and P. B. Matthews. The effects of fusimotor stimulation during small amplitude stretching on the frequency-response of the primary ending of the mammalian muscle spindle. *J.Physiol* 253: 175-206, 1975.

Goodwin, G. M., M. Hulliger, and P. B. Matthews. Studies on muscle spindle primary endings with sinusoidal stretching. *Prog.Brain Res.* 44: 89-98, 1976.

Goubel, F. and G. Linsel-Corbeil. Biomécanique: Eléments de mécanique musculaire. Paris: Masson, 1998.

Granit, R. The functional role of the muscle spindles--facts and hypotheses. *Brain* 98: 531-556, 1975.

Granit, R., B. Holmgren, and P. A. Merton. The two routes for excitation of muscle and their subservience to the cerebellum. *J.Physiol* 130: 213-224, 1955.

Greenleaf, J. E. Physiological responses to prolonged bed rest and fluid immersion in humans. *J.Appl.Physiol* 57: 619-633, 1984.

Gregory, J. E., D. L. Morgan, and U. Proske. Aftereffects in the responses of cat muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 56: 451-461, 1986.

Gregory, J. E., D. L. Morgan, and U. Proske. Changes in size of the stretch reflex of cat and man attributed to aftereffects in muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 58: 628-640, 1987.

Gregory, J. E., D. L. Morgan, and U. Proske. Two kinds of resting discharge in cat muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 66: 602-612, 1991.

Gregory, J. E., A. K. Wise, S. A. Wood, A. Prochazka, and U. Proske. Muscle history, fusimotor activity and the human stretch reflex. *J.Physiol* 513 (Pt 3): 927-934, 1998.

Grigor'yev, A. I., S. A. Bugrov, V. V. Bogomolov, A. D. Yegorov, I. B. Koslovskaya, I. D. Pestov, and I. K. Tarasov ; Review of the major medical results of the 1-year flight on space station « Mir ». *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 5: 3-10, 1990.

Grillner, S. and P. Zangger. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. *Acta Physiol Scand.* 120: 393-405, 1984.

Grindeland, R. E., R. R. Roy, V. R. Edgerton, E. J. Grossman, V. R. Mukku, B. Jiang, D. J. Pierotti, and I. Rudolph. Interactive effects of growth hormone and exercise on muscle mass in suspended rats. *Am.J.Physiol* 267: R316-R322, 1994.

Guth, L. and F. J. Samaha. Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle. *Exp.Neurol.* 25: 138-152, 1969.

Hall, Z. W. and E. Ralston. Nuclear domains in muscle cells. *Cell* 59: 771-772, 1989.

Hamalainen, N. and D. Pette. The histochemical profiles of fast fiber types IIB, IID, and IIA in skeletal muscles of mouse, rat, and rabbit. *J.Histochem.Cytochem.* 41: 733-743, 1993.

Hamalainen, N. and D. Pette. Patterns of myosin isoforms in mammalian skeletal muscle fibres. *Microsc.Res.Tech.* 30: 381-389, 1995.

Hamann, W. Mammalian cutaneous mechanoreceptors. *Prog.Biophys.Mol.Biol.* 64: 81-104, 1995.

Harris, A. J., R. B. Fitzsimons, and J. C. McEwan. Neural control of the sequence of expression of myosin heavy chain isoforms in foetal mammalian muscles. *Development* 107: 751-769, 1989.

Harvey, R. J. and P. B. C. Matthews. The response of de-efferented muscle spindle endings in the cat's soleus to slow extension of the muscle. *J.Physiol* 157: 370-392, 1961.

Hasan, Z. A model of spindle afferent response to muscle stretch. *J.Neurophysiol.* 49: 989-1006, 1983.

Hasan, Z. and J. C. Houk. Transition in sensitivity of spindle receptors that occurs when muscle is stretched more than a fraction of a millimeter. *J.Neurophysiol.* 38: 673-689, 1975.

Hayward, L., U. Wesselmann, and W. Z. Rymer. Effects of muscle fatigue on mechanically sensitive afferents of slow conduction velocity in the cat triceps surae. *J.Neurophysiol.* 65: 360-370, 1991.

Henneman, E., G. Somjen, and D. O. Carpenter. Excitability and inhibibility of motoneurons of different sizes. *J.Neurophysiol.* 28: 599-620, 1965.

Herbert, R. D. and R. J. Balnave. The effect of position of immobilisation on resting length, resting stiffness, and weight of the soleus muscle of the rabbit. *J.Orthop.Res.* 11: 358-366, 1993.

Herbert, M. E., R. R. Roy, and V. R. Edgerton. Influence of one-week hindlimb suspension and intermittent high load exercise on rat muscles. *Exp.Neurol.* 102: 190-198, 1988.

Herbison, G. J., M. M. Jaweed, and J. F. Ditunno. Muscle atrophy in rats following denervation, casting, inflammation, and tenotomy. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 60: 401-404, 1979.

Heslinga, J. W. and P. A. Huijing. Effects of short length immobilization of medial gastrocnemius muscle of growing young adult rats. *Eur.J.Morphol.* 30: 257-273, 1992.

Hiebert, G. W. and K. G. Pearson. Contribution of sensory feedback to the generation of extensor activity during walking in the decerebrate Cat. *J.Neurophysiol.* 81: 758-770, 1999.

Hill, A. V. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. *Proc. Roy. Soc. B.* 126: 136-195, 1938.

Hnik, P. The effect of deafferentation upon muscle atrophy due to tenotomy in rats. *Physiol Bohemoslov* 13: 209-215, 1964.

Hnik, P., R. Beranek, L. Vyklicky, and Z. Zelina. Sensory outflow from chronically tenotomized muscle. *Physiol Bohemoslov* 12: 23-29, 1963.

Hnik, P. and M. J. Lessler. The enhanced spindle response to stretch of tenotomized gastrocnemius muscle of the rat. *Brain Res.* 33: 237-240, 1971.

Hnik, P. and M. J. Lessler. Alterations in spindle activity during long-term tenotomy in the rat gastrocnemius muscle. *Exp.Neurol.* 40: 232-242, 1973.

Hnik, P., T. Soukup, R. Arutyunyan, and E. Ujec. Response to stretch of proprioceptors in adult rat muscles de-efferented at birth. *Pflugers Arch.* 368: 129-133, 1977.

Hnik, P., R. Vejsada, and S. Kasicki. Reflex and locomotor changes following unilateral deafferentation of rat hind limb assessed by chronic electromyography. *Neuroscience* 6: 195-203, 1981.

Hnik, P., R. Vejsada, and S. Kasicki. EMG changes in rat hind limb muscles following bilateral deafferentation. *Pflugers Arch.* 395: 182-185, 1982.

Hodgson, J. A., S. C. Bodine-Fowler, R. R. Roy, R. D. de Leon, C. P. de Guzman, I. Koslovskaya, M. Sirota, and V. R. Edgerton. Changes in recruitment of rhesus soleus and gastrocnemius muscles following a 14 day spaceflight. *Physiologist* 34: S102-S103, 1991.

Holm, W., D. Padeken, and S. S. Schafer. Characteristic curves of the dynamic response of primary muscle spindle endings with and without gamma stimulation. *Pflugers Arch.* 391: 163-170, 1981.

Holy, X. and Y. Mounier. Effects of short spaceflights on mechanical characteristics of rat muscles. *Muscle Nerve* 14: 70-78, 1991.

Hory-Lee, F., M. Russell, R. M. Lindsay, and E. Frank. Neurotrophin 3 supports the survival of developing muscle sensory neurons in culture. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 90: 2613-2617, 1993.

Houk, J. C., W. Z. Rymer, and P. E. Crago. Dependence of dynamic response of spindle receptors on muscle length and velocity. *J.Neurophysiol.* 46: 143-166, 1981.

Hulliger, M. The mammalian muscle spindle and its central control. *Rev.Physiol Biochem.Pharmacol.* 101: 1-110, 1984.

Hulliger, M., P. B. Matthews, and J. Noth. The response of spindle primary afferents to 1 Hz sinusoidal stretching during paired fusimotor stimulation [proceedings]. *J.Physiol* 263: 182P-183P, 1976.

Hulliger, M., P. B. Matthews, and J. Noth. Static and dynamic fusimotor action on the response of Ia fibres to low frequency sinusoidal stretching of widely ranging amplitude. *J.Physiol* 267: 811-838, 1977.

Hunt, C. C. Mammalian muscle spindle: peripheral mechanisms. *Physiol Rev.* 70: 643-663, 1990.

Hunt, C. C. and D. Ottoson. Impulse activity and receptor potential of primary and secondary endings of isolated mammalian muscle spindles. *J.Physiol* 252: 259-281, 1975.

Hunt, C. C. and D. Ottoson. Initial burst of primary endings of isolated mammalian muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 39: 324-330, 1976.

Hunt, C. C. and D. Ottoson. Responses of primary and secondary endings of isolated mammalian muscle spindles to sinusoidal length changes. *J.Neurophysiol.* 40: 1113-1120, 1977.

Hunt, C. C. and R. S. Wilkinson. An analysis of receptor potential and tension of isolated cat muscle spindles in response to sinusoidal stretch. *J.Physiol* 302: 241-262, 1980.

Hunt, C. C., R. S. Wilkinson, and Y. Fukami. Ionic basis of the receptor potential in primary endings of mammalian muscle spindles. *J.Gen.Physiol* 71: 683-698, 1978.

Iggo, A. and K. H. Andres. Morphology of cutaneous receptors. *Annu.Rev.Neurosci.* 5: 1-31, 1982.

Iggo, A. and A. R. Muir. The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. *J.Physiol* 200: 763-796, 1969.

Iggo, A. and H. Ogawa. Correlative physiological and morphological studies of rapidly adapting mechanoreceptors in cat's glabrous skin. *J.Physiol* 266: 275-296, 1977.

- Ilyina-Kakueva, E. I., V. V. Portugalov, and N. P. Krivenkova. Space flight effects on the skeletal muscles of rats. *Aviat.Space Environ.Med.* 47: 700-703, 1976.
- Jakubiec-Puka, A., C. Catani, and U. Carraro. Myosin heavy-chain composition in striated muscle after tenotomy. *Biochem. J.* 282: 237-242, 1992.
- Jakubiec-Puka, A., I. Ciechomska, U. Mackiewicz, J. Langford, and H. Chomontowska. Effect of thyroid hormone on the myosin heavy chain isoforms in slow and fast muscles of the rat. *Acta Biochim.Pol.* 46: 823-835, 1999.
- Jamali, A. A., P. Afshar, R. A. Abrams, and R. L. Lieber. Skeletal muscle response to tenotomy. *Muscle Nerve* 23: 851-862, 2000.
- Jami, L., D. Lan-Couton, K. Malmgren, and J. Petit. "Fast" and "slow" skeleto-fusimotor innervation in cat tenuissimus spindles; a study with the glycogen-depletion method. *Acta Physiol Scand.* 103: 284-298, 1978.
- Jami, L., D. Lan-Couton, and J. Petit. Glycogen-depletion method of intrafusal distribution of gamma-axons that increase sensitivity of spindle secondary endings. *J.Neurophysiol.* 43: 16-26, 1980.
- Jami, L., K. S. Murthy, and J. Petit. A quantitative study of skeletofusimotor innervation in the cat peroneus tertius muscle. *J.Physiol* 325: 125-144, 1982.
- Jami, L. and J. Petit. Fusimotor actions on sensitivity of spindle secondary endings to slow muscle stretch in cat peroneus tertius. *J.Neurophysiol.* 41: 860-869, 1978.
- Jami, L. and J. Petit. Dynamic and static responses of primary and secondary spindle endings of the cat peroneus tertius muscle [proceedings]. *J.Physiol* 296: 109P, 1979.
- Jami, L., J. Petit, and J. J. Scott. Activation of cat muscle spindles by static skeletofusimotor axons. *J.Physiol* 369: 323-335, 1985.
- Jankala, H., V. P. Harjola, N. E. Petersen, and M. Harkonen. Myosin heavy chain mRNA transform to faster isoforms in immobilized skeletal muscle: a quantitative PCR study. *J.Appl.Physiol* 82: 977-982, 1997
- Jansen, J. F. S and P. B. C. Matthews. The effects of fusimotor activity on the static responsiveness of primary and secondary endings of muscle spindles in the decerebrate cat. *Acta Physiol Scand.* 55: 376-386, 1962.
- Jarvinen, M. J., S. A. Einola, and E. O. Virtanen. Effect of the position of immobilization upon the tensile properties of the rat gastrocnemius muscle. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 73: 253-257, 1992.
- Jaspers, S. R., J. M. Fagan, S. Satarug, P. H. Cook, and M. E. Tischler. Effects of immobilization on rat hind limb muscles under non-weight-bearing conditions. *Muscle Nerve* 11: 458-466, 1988.
- Jiang, B., Y. Ohira, R. R. Roy, Q. Nguyen, E. I. Ilyina-Kakueva, V. Oganov, and V. R. Edgerton. Adaptation of fibers in fast-twitch muscles of rats to spaceflight and hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 73: 58S-65S, 1992.

- Jiang, B., R. R. Roy, C. Navarro, and V. R. Edgerton. Atrophic response of rat soleus fibers subjected to a 4-day spaceflight. *J.Appl.Physiol* 74: 527-531, 1993.
- Johansson, H., M. Djupsjobacka, and P. Sjolander. Influences on the gamma-muscle spindle system from muscle afferents stimulated by KCl and lactic acid. *Neurosci.Res.* 16: 49-57, 1993.
- Johansson, H. and P. Sojka. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: a hypothesis. *Med.Hypotheses* 35: 196-203, 1991.
- Johansson, R. S. and A. B. Vallbo. Tactile sensory cording in the glabrous skin of the human hand. *Trends Neurosci* 6: 27-32, 1983.
- Jokl, P. and S. Konstadt. The effect of limb immobilization on muscle function and protein composition. *Clin.Orthop.* 222-229, 1983.
- Jozsa, L., P. Kannus, J. Thoring, A. Reffy, M. Jarvinen, and M. Kvist. The effect of tenotomy and immobilisation on intramuscular connective tissue. A morphometric and microscopic study in rat calf muscles. *J.Bone Joint Surg.Br.* 72: 293-297, 1990.
- Kakuda, N. Response of human muscle spindle afferents to sinusoidal stretching with a wide range of amplitudes. *J.Physiol* 527 (Pt 2): 397-404, 2000.
- Kato, M., H. Takamura, and B. Fujimori. Studies on effects of pyramid stimulation upon flexor and extensor motoneurons and gamma motoneurons. *Jpn.J.Physiol* 14: 34-44, 1964.
- Kavounoudias, A., R. Roll, and J. P. Roll. The plantar sole is a 'dynamometric map' for human balance control. *Neuroreport* 9: 3247-3252, 1998.
- Kavounoudias, A., R. Roll, and J. P. Roll. Specific whole-body shifts induced by frequency-modulated vibrations of human plantar soles. *Neurosci.Lett.* 266: 181-184, 1999.
- Kavounoudias, A., R. Roll, and J. P. Roll. Foot sole and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation. *J.Physiol* 532: 869-878, 2001.
- Kennedy, P. M. and J. T. Inglis. Distribution and behaviour of glabrous cutaneous receptors in the human foot sole. *J.Physiol* 538: 995-1002, 2002.
- Kennedy, W. R. and K. S. Yoon. Permeability of muscle spindle capillaries and capsule. *Muscle Nerve* 2: 101-108, 1979.
- Khan, M. A. and T. Soukup. Histochemical heterogeneity of intrafusal muscle fibres in slow and fast skeletal muscles of the rat. *Histochem.J.* 20: 52-60, 1988.
- Kirby, C. R., M. J. Ryan, and F. W. Booth. Eccentric exercise training as a countermeasure to non-weight-bearing soleus muscle atrophy. *J.Appl.Physiol* 73: 1894-1899, 1992.
- Kirkwood, P. A. and T. A. Sears. Monosynaptic excitation of motoneurons from secondary endings of muscle spindles. *Nature* 252: 243-244, 1974.

Kirkwood, P. A. and T. A. Sears. Monosynaptic excitation of motoneurons from muscle spindle secondary endings of intercostal and triceps surae muscles in the cat. *J.Physiol* 245: 64P-66P, 1975.

Kischel, P., B. Bastide, L. Stevens, and Y. Mounier. Expression and functional behavior of troponin C in soleus muscle fibers of rat after hindlimb unloading. *J.Appl.Physiol* 90: 1095-1101, 2001.

Knikou, M. and B. A. Conway. Modulation of soleus H-reflex following ipsilateral mechanical loading of the sole of the foot in normal and complete spinal cord injured humans. *Neurosci.Lett.* 303: 107-110, 2001.

Kozak, W. and R. A. Westerman. Plastic changes of spinal monosynaptic responses from tenotomized muscles in cats. *Nature* 189: 753, 1961.

Kozeka, K. and M. Ontell. The three-dimensional cytoarchitecture of developing murine muscle spindles. *Dev.Biol.* 87: 133-147, 1981.

Kozlovskaya, I. B., I. F. Dmitrieva, L. Grigorieva, A. Kirenskaya, and Y. Kreidich. Gravitational mechanisms in the motor system. Studies in real and simulated weightlessness. In *Stance and Motion: Facts and Concepts*. New York, Plenum: Gurfinkel V. S., M. E. Ioffe, J. Massion, and J. P. Roll, 1988, p. 37-48.

Kozlovskaya, I. B., Y. Kreidich, V. S. Oganov, and O. P. Koserenko. Pathophysiology of motor functions in prolonged manned space flights. *Acta Astronaut.* 8: 1059-1072, 1981.

Kruse, M. N. and R. E. Poppele. Components of the dynamic response of mammalian muscle spindles that originate in the sensory terminals. *Exp.Brain Res.* 86: 359-366, 1991.

Kucera, J. Intrafusal muscle fiber histochemistry following its motor reinnervation. *J.Histochem.Cytochem.* 25: 1260-1263, 1977a.

Kucera, J. Splitting of the nuclear bag fiber in the course of muscle spindle denervation and reinnervation. *J.Histochem.Cytochem.* 25: 1102-1104, 1977b.

Kucera, J. Myofibrillar ATPase activity of intrafusal fibers in chronically de-afferented rat muscle spindles. *Histochemistry* 66: 221-228, 1980.

Kucera, J., K. Dorovini-Zis, and W. K. Engel. Histochemistry of rat intrafusal muscle fibers and their motor innervation. *J.Histochem.Cytochem.* 26: 973-988, 1978.

Kucera, J., G. Fan, R. Jaenisch, S. Linnarsson, and P. Ernfors. Dependence of developing group Ia afferents on neurotrophin-3. *J.Comp Neurol.* 363: 307-320, 1995.

Kucera, J. and R. Hughes. Histological study of motor innervation to long nuclear chain intrafusal fibers in the muscle spindle of the cat. *Cell Tissue Res.* 228: 535-547, 1983.

Kucera, J. and J. M. Walro. Postnatal maturation of spindles in deafferented rat soleus muscles. *Anat.Embryol.(Berl)* 176: 449-461, 1987.

Kucera, J. and J. M. Walro. The effect of neonatal deafferentation or deafferentation on the immunocytochemistry of muscle spindles in the rat. *Neurosci.Lett.* 95: 88-92, 1988.

- Kucera, J. and J. M. Walro. Nonuniform expression of myosin heavy chain isoforms along the length of cat intrafusal muscle fibers. *Histochemistry* 92: 291-299, 1989a.
- Kucera, J. and J. M. Walro. Postnatal expression of myosin heavy chains in muscle spindles of the rat. *Anat.Embryol.(Berl)* 179: 369-376, 1989b.
- Kucera, J. and J. M. Walro. Origin of intrafusal muscle fibers in the rat. *Histochemistry* 93: 567-580, 1990a.
- Kucera, J. and J. Walro. Muscle spindles form in paralyzed but not in aneural hindlimbs of fetal rats. *Neurosci.Lett.* 120: 128-130, 1990b.
- Kucera, J. and J. M. Walro. Treatment with beta bungarotoxin blocks muscle spindle formation in fetal rats. *Development* 110: 483-489, 1990c.
- Kucera, J. and J. M. Walro. Aggregation of myonuclei and the spread of slow-tonic myosin immunoreactivity in developing muscle spindles. *Histochemistry* 96: 381-389, 1991.
- Kucera, J. and J. M. Walro. Formation of muscle spindles in the absence of motor innervation. *Neurosci.Lett.* 145: 47-50, 1992.
- Kucera, J. and J. M. Walro. Sequences of intrafusal fiber formation are muscle-dependent in rat hindlimbs. *Anat.Embryol.(Berl)* 190: 273-286, 1994.
- Kucera, J., J. M. Walro, and L. Gorza. Expression of type-specific MHC isoforms in rat intrafusal muscle fibers. *J.Histochem.Cytochem.* 40: 293-307, 1992.
- Kucera, J., J. M. Walro, and J. Reichler. Role of nerve and muscle factors in the development of rat muscle spindles. *Am.J.Anat.* 186: 144-160, 1989.
- Kucera, J., J. M. Walro, and J. Reichler. Neural organization of spindles in three hindlimb muscles of the rat. *Am.J.Anat.* 190: 74-88, 1991.
- Kucera, J., J. M. Walro, and J. Reichler. Differential effects of neonatal denervation on intrafusal muscle fibers in the rat. *Anat.Embryol.(Berl)* 187: 397-408, 1993.
- Kugelberg, E. Adaptive transformation of rat soleus motor units during growth. *J.Neurol.Sci.* 27: 269-289, 1976.
- Lackner, J. R. and P. DiZio. Gravito-inertial force level affects the appreciation of limb position during muscle vibration. *Brain Res.* 592: 175-180, 1992.
- Lackner, J. R. and P. DiZio. Human orientation and movement control in weightless and artificial gravity environments. *Exp.Brain Res.* 130: 2-26, 2000.
- Landon, D. N. The fine structure of the equatorial regions of developing muscle spindles in the rat. *J.Neurocytol.* 1: 189-210, 1972.
- Laporte, Y. On the intrafusal distribution of dynamic and static fusimotor axons in cat muscle spindles. *Prog.Brain Res.* 50: 3-10, 1979.

- Laporte, Y. and F. Emonet-Dénand. Les fuseaux neuro-musculaires. *Arch.Ital.Biol.* vol. III: 372-386, 1973.
- Laporte, Y. and F. Emonet-Dénand. The skeleto-fusimotor innervation of cat muscle spindle. *Prog.Brain Res.* 44: 99-109, 1976.
- Layne, C. S., G. W. Lange, C. J. Pruett, P. V. McDonald, L. A. Merkle, A. P. Mulavara, S. L. Smith, I. B. Kozlovskaya, and J. J. Bloomberg. Adaptation of neuromuscular activation patterns during treadmill walking after long-duration space flight. *Acta Astronaut.* 43: 107-119, 1998.
- Layne, C. S., P. V. McDonald, and J. J. Bloomberg. Neuromuscular activation patterns during treadmill walking after space flight. *Exp.Brain Res.* 113: 104-116, 1997.
- Leem, J. W., W. D. Willis, and J. M. Chung. Cutaneous sensory receptors in the rat foot. *J.Neurophysiol.* 69: 1684-1699, 1993a.
- Leem, J. W., W. D. Willis, S. C. Weller, and J. M. Chung. Differential activation and classification of cutaneous afferents in the rat. *J.Neurophysiol.* 70: 2411-2424, 1993b.
- Leslie, G. C. Vibration sensitivity of muscle spindle endings in a rat hindlimb muscle and its relationship to conduction velocity. *J.Physiol* 230: 45P-46P, 1973.
- Lestienne, F. G. and V. S. Gurfinkel. Posture as an organizational structure based on a dual process: a formal basis to interpret changes of posture in weightlessness. *Prog.Brain Res.* 76: 307-313, 1988a.
- Lestienne, F. G. and V. S. Gurfinkel. Postural control in weightlessness: a dual process underlying adaptation to an unusual environment. *Trends Neurosci.* 11: 359-363, 1988b.
- Leterme, D. Adaptation musculaire à une situation d'atrophie : contribution à la mise en évidence du rôle du système nerveux. *Thèse de 3^{ème} cycle*, 1993, p. 1-127.
- Leterme, D., C. Cordonnier, Y. Mounier, and M. Falempin. Influence of chronic stretching upon rat soleus muscle during non- weight-bearing conditions. *Pflugers Arch.* 429: 274-279, 1994.
- Leterme, D. and M. Falempin. EMG activity of three rat hindlimb muscles during microgravity and hypergravity phase of parabolic flight. *Aviat.Space Environ.Med.* 69: 1065-1070, 1998.
- Loughna, P., G. Goldspink, and D. F. Goldspink. Effect of inactivity and passive stretch on protein turnover in phasic and postural rat muscles. *J.Appl.Physiol* 61: 173-179, 1986.
- Loughna, P. T., D. F. Goldspink, and G. Goldspink. Effects of hypokinesia and hypodynamia upon protein turnover in hindlimb muscles of the rat. *Aviat.Space Environ.Med.* 58: A133-A138, 1987.
- Loughna, P. T., S. Izumo, G. Goldspink, and B. Nadal-Ginard. Disuse and passive stretch cause rapid alterations in expression of developmental and adult contractile protein genes in skeletal muscle. *Development* 109: 217-223, 1990.

- Luff, A. R., U. Proske, and S. N. Webb. The transformation of cross-reinnervated slow-twitch muscle after deafferentation in the cat. *Exp.Brain Res.* 55: 152-157, 1984.
- Lynn, B. The fibre composition of cutaneous nerves and response properties of cutaneous afferents with particular reference to nociception. *Pain Rev* 1: 172-183, 1994.
- Magnusson, M., H. Enbom, R. Johansson, and I. Pyykko. Significance of pressor input from the human feet in anterior-posterior postural control. The effect of hypothermia on vibration-induced body- sway. *Acta Otolaryngol.* 110: 182-188, 1990.
- Maier, A. Development and regeneration of muscle spindles in mammals and birds. *Int.J.Dev.Biol.* 41: 1-17, 1997.
- Maier, A., E. Eldred, and V. R. Edgerton. The effects on spindles of muscle atrophy and hypertrophy. *Exp.Neurol.* 37: 100-123, 1972.
- Maier, A., B. Gambke, and D. Pette. Immunohistochemical demonstration of embryonic myosin heavy chains in adult mammalian intrafusal fibers. *Histochemistry* 88: 267-271, 1988.
- Martin, T. P., V. R. Edgerton, and R. E. Grindeland. Influence of spaceflight on rat skeletal muscle. *J.Appl.Physiol* 65: 2318-2325, 1988.
- Massion, J., B. Amblard, C. Assaiante, L. Mouchnino, and S. Vernazza. Body orientation and control of coordinated movements in microgravity. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 28: 83-91, 1998.
- Massion, J., K. Popov, J. C. Fabre, P. Rage, and V. Gurfinkel. Is the erect posture in microgravity based on the control of trunk orientation or center of mass position? *Exp.Brain Res.* 114: 384-389, 1997.
- Matthews, P. B. C. The differentiation of two types of fusimotor fibre by their effects on the dynamic response of muscle spindle primary endings. *Q.J. Exp. Physiol.* 47: 324-333, 1962.
- Matthews, P. B. C. The response of de-efferented muscle spindle receptors to stretching at different velocities. *J.Physiol* 168: 660-678, 1963.
- Matthews, P. B. C. Muscle spindles and their motor control. *Physiol Rev.* 44: 219-288, 1964.
- Matthews, P. B. Evidence that the secondary as well as the primary endings of the muscle spindles may be responsible for the tonic stretch reflex of the decerebrate cat. *J.Physiol* 204: 365-393, 1969.
- Matthews, P. B. C. Mammalian muscle receptors and their central action. London, Arnold, 1972.
- Matthews, P. B. Evolving views on the internal operation and functional role of the muscle spindle. *J.Physiol* 320: 1-30, 1981.
- Matthews, P. B. What are the afferents of origin of the human stretch reflex, and is it a purely spinal reaction? *Prog.Brain Res.* 64: 55-66, 1986.
- Matthews, P. B. and R. B. Stein. The sensitivity of muscle spindle afferents to small sinusoidal changes of length. *J.Physiol* 200: 723-743, 1969a.

- Matthews, P. B. and R. B. Stein. The regularity of primary and secondary muscle spindle afferent discharges. *J.Physiol* 202: 59-82, 1969b.
- Matthews, P. B. and J. D. Watson. Action of vibration on the response of cat muscle spindle Ia afferents to low frequency sinusoidal stretching. *J.Physiol* 317: 365-381, 1981.
- Maurer, C., T. Mergner, B. Bolha, and F. Hlavacka. Human balance control during cutaneous stimulation of the plantar soles. *Neurosci.Lett.* 302: 45-48, 2001.
- McCloskey, D. I. Muscular and cutaneous mechanisms in the estimation of the weights of grasped objects. *Neuropsychologia* 12: 513-520, 1974.
- McCloskey, D. I. Kinesthetic sensibility. *Physiol Rev.* 58: 763-820, 1978.
- McCrea, D. A. Spinal cord circuitry and motor reflexes. *Exerc.Sport Sci.Rev.* 14: 105-141, 1986.
- McDonald, P. V., C. Basdogan, J. J. Bloomberg, and C. S. Layne. Lower limb kinematics during treadmill walking after space flight: implications for gaze stabilization. *Exp.Brain Res.* 112: 325-334, 1996.
- McDonald, P. V., J. J. Bloomberg, and C. S. Layne. A review of adaptive change in musculoskeletal impedance during space flight and associated implications for postflight head movement control. *J.Vestib.Res.* 7: 239-250, 1997.
- McLachlan, E. M. Rapid atrophy of mouse soleus muscles after tenotomy depends on an intact innervation. *Neurosci.Lett.* 25: 269-274, 1981.
- McWhorter, D. L., J. M. Walro, S. A. Signs, and J. Wang. Expression of alpha-cardiac myosin heavy chain in normal and denervated rat muscle spindles. *Neurosci.Lett.* 200: 2-4, 1995.
- Mergner, T. and T. Rosemeier. Interaction of vestibular, somatosensory and visual signals for postural control and motion perception under terrestrial and microgravity conditions: a conceptual model. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 28: 118-135, 1998.
- Meyer-Lohmann, J., W. Riebold, and D. Robrecht. Mechanical influence of the extrafusal muscle on the static behaviour of deafferented primary muscle spindle endings in cat. *Pflugers Arch.* 352: 267-278, 1974.
- Milburn, A. The early development of muscle spindles in the rat. *J.Cell Sci.* 12: 175-195, 1973.
- Milburn, A. Stages in the development of cat muscle spindles. *J.Embryol.Exp.Morphol.* 82: 177-216, 1984.
- Milhaud, C. Intérêt du modèle animal en physiologie spatiale. *Bull. Acad. Natle Med.* 170 (3): 353-359, 1986.
- Miller, T. A., L. A. Lesniewski, J. M. Muller-Delp, A. K. Majors, D. Scalise, and M. D. Delp. Hindlimb unloading induces a collagen isoform shift in the soleus muscle of the rat. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 281: R1710-R1717, 2001.

- Miu, B., T. P. Martin, R. R. Roy, V. Oganov, E. Ilyina-Kakueva, J. F. Marini, J. J. Leger, S. C. Bodine-Fowler, and V. R. Edgerton. Metabolic and morphologic properties of single muscle fibers in the rat after spaceflight, Cosmos 1887. *FASEB J.* 4: 64-72, 1990.
- Miwa, T., Y. Miwa, and K. Kanda. Dynamic and static sensitivities of muscle spindle primary endings in aged rats to ramp stretch. *Neurosci.Lett.* 201: 179-182, 1995.
- Monti, R. J., R. R. Roy, and V. R. Edgerton. Role of motor unit structure in defining function. *Muscle Nerve* 24: 848-866, 2001.
- Morey, E. R., E. E. Sabelman, R. T. Turner, and D. J. Baylink. A new rat model simulating some aspects of space flight. *Physiologist* 22: S23-S24, 1979.
- Morgan, D. L., A. Prochazka, and U. Proske. The after-effects of stretch and fusimotor stimulation on the responses of primary endings of cat muscle spindles. *J.Physiol* 356: 465-477, 1984.
- Morgan, D. L., U. Proske, and J. E. Gregory. Responses of primary endings of cat muscle spindles to locally applied vibration. *Exp.Brain Res.* 87: 530-536, 1991.
- Mortimer, E. M. and K. Akert. Cortical control and representation of fusimotor neurons. *Am.J.Phys.Med.* 40: 228-248, 1961.
- Mounier, Y., X. Holy, and L. Stevens. Compared properties of the contractile system of skinned slow and fast rat muscle fibres. *Pflugers Arch.* 415: 136-141, 1989.
- Mozdziak, P. E., M. L. Greaser, and E. Schultz. Myogenin, MyoD, and myosin heavy chain isoform expression following hindlimb suspension. *Aviat.Space Environ.Med.* 70: 511-516, 1999.
- Munger, B. L. and C. Ide. The structure and function of cutaneous sensory receptors. *Arch.Histol.Cytol.* 51: 1-34, 1988.
- Murphy, P. R. and G. R. Hammond. The locomotor discharge characteristics of ankle flexor gamma- motoneurons in the decerebrate cat. *J.Physiol* 462: 59-70, 1993.
- Murphy, P. R. and H. A. Martin. Fusimotor discharge patterns during rhythmic movements. *Trends Neurosci.* 16: 273-278, 1993.
- Musacchia, X. J., D. R. Deavers, G. A. Meininger, and T. P. Davis. A model for hypokinesia: effects on muscle atrophy in the rat. *J.Appl.Physiol* 48: 479-486, 1980.
- Nemeth, P. M., L. Solanki, D. A. Gordon, T. M. Hamm, R. M. Reinking, and D. G. Stuart. Uniformity of metabolic enzymes within individual motor units. *J.Neurosci.* 6: 892-898, 1986.
- Nichols, T. R., T. C. Cope, and T. A. Abelew. Rapid spinal mechanisms of motor coordination. *Exerc.Sport Sci.Rev.* 27: 255-284, 1999.

- Nicogossian, A., J. T. Baker, G. W. Hoffler, J. Hordinsky, and R. L. Johnson. Changes in single tendon reflex and electromyogram following Skylab orbital missions. *Proc. Skylab Life Sci. Symp.* Houston: National Aeronautics and Space Administration, 1974, vol. 1. (TMX-58154).
- Nomura, T., F. Kawano, A. Ishihara, Y. Sato, G. Mitarai, S. Iwase, A. Kamiya, T. Mano, and Y. Ohira. Enhanced Hoffman-reflex in human soleus muscle during exposure to microgravity environment. *Neurosci.Lett.* 316: 55-57, 2001.
- Novotova, M. and T. Soukup. Neomyogenesis in neonatally de-efferented and postnatally denervated rat muscle spindles. *Acta Neuropathol.(Berl)* 89: 85-95, 1995.
- Oganov, V. S. Results of biosatellite studies of gravity-dependent changes in the musculo-skeletal system of mammals. *Physiologist* 24 Suppl: S55-S58, 1981.
- Ogata, T. Structure of motor endplates in the different fiber types of vertebrate skeletal muscles. *Arch.Histol.Cytol.* 51: 385-424, 1988.
- Ohira, Y. Effects of denervation and deafferentation on mass and enzyme activity in rat skeletal muscles. *Jpn.J.Physiol* 39: 21-31, 1989.
- Ohira, Y. Neuromuscular adaptation to microgravity environment. *Jpn.J.Physiol* 50: 303-314, 2000.
- Ohira, Y., B. Jiang, R. R. Roy, V. Oganov, E. Ilyina-Kakueva, J. F. Marini, and V. R. Edgerton. Rat soleus muscle fiber responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 73: 51S-57S, 1992.
- Ohira, Y., W. Yasui, R. R. Roy, and V. R. Edgerton. Effects of muscle length on the response to unloading. *Acta Anat.(Basel)* 159: 90-98, 1997.
- Ovalle, W. K. and R. S. Smith. Histochemical identification of three types of intrafusal muscle fibers in the cat and monkey based on the myosin ATPase reaction. *Can.J.Physiol Pharmacol.* 50: 195-202, 1972.
- Paintal, A. S. Effects of temperature on conduction in single vagal and saphenous myelinated nerve fibres of the cat. *J.Physiol* 180: 20-49, 1965.
- Paquet, N., F. Tam, and C. W. Hui-Chan. Functional modulation of the human flexion and crossed extension reflexes by body position. *Neurosci.Lett.* 209: 215-217, 1996.
- Pearson, K. G. Proprioceptive regulation of locomotion. *Curr.Opin.Neurobiol.* 5: 786-791, 1995.
- Pedersen, J., P. Sjolander, B. I. Wenggren, and H. Johansson. Increased intramuscular concentration of bradykinin increases the static fusimotor drive to muscle spindles in neck muscles of the cat. *Pain* 70: 83-91, 1997.
- Pedrosa, F., G. S. Butler-Browne, G. K. Dhoot, D. A. Fischman, and L. E. Thornell. Diversity in expression of myosin heavy chain isoforms and M-band proteins in rat muscle spindles. *Histochemistry* 92: 185-194, 1989.

- Pedrosa, F., T. Soukup, and L. E. Thornell. Expression of an alpha cardiac-like myosin heavy chain in muscle spindle fibres. *Histochemistry* 95: 105-113, 1990.
- Pedrosa-Domellof, F., T. Soukup, and L. E. Thornell. Rat muscle spindle immunocytochemistry revisited. *Histochemistry* 96: 327-338, 1991.
- Pedrosa, F. and L. E. Thornell. Expression of myosin heavy chain isoforms in developing rat muscle spindles. *Histochemistry* 94: 231-244, 1990.
- Perry, S. D., W. E. McIlroy, and B. E. Maki. The role of plantar cutaneous mechanoreceptors in the control of compensatory stepping reactions evoked by unpredictable, multi-directional perturbation. *Brain Res.* 877: 401-406, 2000.
- Peters, D. G., H. Mitchell-Felton, and S. C. Kandarian. Unloading induces transcriptional activation of the sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 1 gene in muscle. *Am.J.Physiol* 276: C1218-C1225, 1999.
- Petit, J., G. M. Filippi, F. Emonet-Dénand, C. C. Hunt, and Y. Laporte. Changes in muscle stiffness produced by motor units of different types in peroneus longus muscle of cat. *J.Neurophysiol.* 63: 190-197, 1990.
- Pette, D. and R. S. Staron. Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers. *Rev.Physiol Biochem.Pharmacol.* 116: 1-76, 1990.
- Pette, D. and R. S. Staron. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int.Rev.Cytol.* 170: 143-223, 1997.
- Picquet, F., M. H. Canu, and M. Falempin. Phenotypic changes in the composition of muscular fibres in rat soleus motor units after 14 days of hindlimb unloading. *Pflugers Arch.* 440: 229-235, 2000.
- Picquet, F., L. Stevens, G. S. Butler-Browne, and Y. Mounier. Differential effects of a six-day immobilization on newborn rat soleus muscles at two developmental stages. *J.Muscle Res.Cell Motil.* 19: 743-755, 1998.
- Pierotti, D. J., R. R. Roy, V. Flores, and V. R. Edgerton. Influence of 7 days of hindlimb suspension and intermittent weight support on rat muscle mechanical properties. *Aviat.Space Environ.Med.* 61: 205-210, 1990.
- Poppele, R. E. An analysis of muscle spindle behavior using randomly applied stretches. *Neuroscience* 6: 1157-1165, 1981.
- Poppele, R. E. Relation between intrafusal fibre mechanics and the sensitivity of spindle secondary endings. In *The Muscle Spindle*. London, Macmillan: Boyd I. A. and M. H. Gladden, 1985, p. 167-171.
- Poppele, R. E. and R. J. Bowman. Quantitative description of linear behavior of mammalian muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 33: 59-72, 1970.
- Poppele, R. E., W. R. Kennedy, and D. C. Quick. A determination of static mechanical properties of intrafusal muscle in isolated cat muscle spindles. *Neuroscience* 4: 401-411, 1979.

- Poppele, R. E. and D. C. Quick. Stretch-induced contraction of intrafusal muscle in cat muscle spindle. *J.Neurosci.* 1: 1069-1074, 1981.
- Poppele, R. E. and D. C. Quick. Effect of intrafusal muscle mechanics on mammalian muscle spindle sensitivity. *J.Neurosci.* 5: 1881-1885, 1985.
- Pozzo, T., C. Papaxanthis, P. Stapley, and A. Berthoz. The sensorimotor and cognitive integration of gravity. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 28: 92-101, 1998.
- Price, R. F. and M. B. Dutia. Properties of cat neck muscle spindles and their excitation by succinylcholine. *Exp.Brain Res.* 68: 619-630, 1987.
- Prochazka, A. Proprioceptive feedback and movement regulation. In *Handbook of Physiology. Section 12. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* New York, Oxford University Press: Rowell L. B. and J. T. Shepard, 1996, p. 89-121.
- Prochazka, A., M. Hulliger, P. Trend, and N. Dürmüller. Dynamic and static fusimotor set in various behavioural contexts. In *Mechanoreceptors : Development Structure and Function.* New York, Plenum Press: Hnik P., T. Soukup, R. Vejsada, and J. Zelena, 1988, p. 417-430.
- Proske, U. The mammalian muscle spindle. *News Physiol. Sci.* vol. 12, 1997.
- Proske, U. and J. E. Gregory. Vibration sensitivity of cat muscle spindles at short muscle lengths. *Exp.Brain Res.* 124: 166-172, 1999.
- Proske, U., J. E. Gregory, and D. L. Morgan. Where in the muscle spindle is the resting discharge generated? *Exp.Physiol* 76: 777-785, 1991.
- Proske, U. and D. L. Morgan. After-effects of stretch on the responses of cat soleus muscle spindles to static fusimotor stimulation. *Exp.Brain Res.* 59: 166-170, 1985.
- Proske, U. and D. L. Morgan. Do cross-bridges contribute to the tension during stretch of passive muscle? *J.Muscle Res.Cell Motil.* 20: 433-442, 1999.
- Proske, U., D. L. Morgan, and J. E. Gregory. Muscle history dependence of responses to stretch of primary and secondary endings of cat soleus muscle spindles. *J.Physiol* 445: 81-95, 1992.
- Proske, U., D. L. Morgan, and J. E. Gregory. Thixotropy in skeletal muscle and in muscle spindles: a review. *Prog.Neurobiol.* 41: 705-721, 1993.
- Proske, U., A. Prochazka, and D. L. Morgan. Dynamic fusimotor action can maintain Ia firing during rapid muscle shortening. In *The Muscle Spindle.* London, Macmillan: Boyd I. A. and M. H. Gladden, 1985, p. 173-176.
- Proske, U. and G. J. Stuart. The initial burst of impulses in responses of toad muscle spindles during stretch. *J.Physiol* 368: 1-17, 1985.
- Proske, U., A. K. Wise, and J. E. Gregory. The role of muscle receptors in the detection of movements. *Prog.Neurobiol.* 60: 85-96, 2000.

Ranvier, L. De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés. *Arch.Physiol.Norm.Path.* 2: 5-15, 1874.

Recktenwald, M. R., J. A. Hodgson, R. R. Roy, S. Riazanski, G. E. McCall, I. Kozlovskaya, D. A. Washburn, J. W. Fanton, and V. R. Edgerton. Effects of spaceflight on rhesus quadrupedal locomotion after return to 1G. *J.Neurophysiol.* 81: 2451-2463, 1999.

Reschke, M. F., D. J. Anderson, and J. L. Homick. Vestibulo-spinal response modification as determined with the H-reflex during the Spacelab-1 flight. *Exp.Brain Res.* 64: 367-379, 1986.

Reznik, M. [Structure and functions of the cutaneous nervous system]. *Pathol.Biol.(Paris)* 44: 831-837, 1996.

Riazanski, S. 2nd Annual International Gravitational Physiology Meeting. Final Program and Abstracts, 2001.

Richard, D. and D. Orsal. Neurophysiologie: Motricité et grandes fonctions du système nerveux central. Paris, Nathan Université, 1994.

Riley, D. A., J. L. Bain, J. L. Thompson, R. H. Fitts, J. J. Widrick, S. W. Trappe, T. A. Trappe, and D. L. Costill. Decreased thin filament density and length in human atrophic soleus muscle fibers after spaceflight. *J.Appl.Physiol* 88: 567-572, 2000.

Riley, D. A., S. Ellis, C. S. Giometti, J. F. Hoh, E. I. Ilyina-Kakueva, V. S. Oganov, G. R. Slocum, J. L. Bain, and F. R. Sedlak. Muscle sarcomere lesions and thrombosis after spaceflight and suspension unloading. *J.Appl.Physiol* 73: 33S-43S, 1992.

Riley, D. A., G. R. Slocum, J. L. Bain, F. R. Sedlak, T. E. Sowa, and J. W. Mellender. Rat hindlimb unloading: soleus histochemistry, ultrastructure, and electromyography. *J.Appl.Physiol* 69: 58-66, 1990.

Ro, J. Y. and N. F. Capra. Modulation of jaw muscle spindle afferent activity following intramuscular injections with hypertonic saline. *Pain* 92: 117-127, 2001.

Roll, R., J. C. Gilhodes, J. P. Roll, K. Popov, O. Charade, and V. Gurfinkel. Proprioceptive information processing in weightlessness. *Exp.Brain Res.* 122: 393-402, 1998.

Roll, J. P., K. Popov, V. Gurfinkel, M. Lipshits, C. Andre-Deshays, J. C. Gilhodes, and C. Quoniam. Sensorimotor and perceptual function of muscle proprioception in microgravity. *J.Vestib.Res.* 3: 259-273, 1993.

Roll, J. P., J. P. Vedel, and E. Ribot. Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. *Exp.Brain Res.* 76: 213-222, 1989.

Rowlerson, A., L. Gorza, and S. Schiaffino. Immunohistochemical identification of spindle fibre types in mammalian muscle using type-specific antibodies to isoforms of myosin. In *The muscle spindle*. London, Macmillan: Boyd I. A. and M. H. Gladden, 1985, 29.

Roy, R. R., K. M. Baldwin, and V. R. Edgerton. The plasticity of skeletal muscle: effects of neuromuscular activity. *Exerc.Sport Sci.Rev.* 19: 269-312, 1991.

- Ruffini, A. On the minute anatomy of neuromuscular spindles of the cat, and on their physiological significance. *J.Physiol* 23: 190-208, 1898.
- Sancesario, G., R. Massa, A. P. Anzil, and G. Bernardi. Active muscle length reduction progressively damages soleus in hindlimb- suspended rabbits. *Muscle Nerve* 15: 1002-1015, 1992.
- Santana Pereira, J. A., A. de Haan, A. Wessels, A. F. Moorman, and A. J. Sargeant. The mATPase histochemical profile of rat type IIX fibres: correlation with myosin heavy chain immunolabelling. *Histochem.J.* 27: 715-722, 1995.
- Schaafsma, A., E. Otten, and J. D. Van Willigen. A muscle spindle model for primary afferent firing based on a simulation of intrafusal mechanical events. *J.Neurophysiol.* 65: 1297-1312, 1991.
- Schafer, S. S. Regularity in the generation of discharge patterns by primary and secondary muscle spindle afferents, as recorded under a ramp-and-hold stretch. *Exp.Brain Res.* 102: 198-209, 1994.
- Schafer, S. S. Simulation of dynamic fusimotor effects in the discharge frequency of Ia afferents by prestretching the muscle spindle. *Exp.Brain Res.* 108: 297-304, 1996.
- Schafer, S. S., O. Schuppan, and F. Dadfar. The response of muscle spindle primary afferents to simultaneously presented sinusoidal and ramp-and-hold stretches. *Brain Res.* 819: 89-107, 1999.
- Schiaffino, S. and C. Reggiani. Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle. *J.Appl.Physiol* 77: 493-501, 1994.
- Scott, J. J. Classification of muscle spindle afferents in the peroneus brevis muscle of the cat. *Brain Res.* 509: 62-70, 1990.
- Scott, J. J. Responses of Ia afferent axons from muscle spindles lacking a bag1 intrafusal muscle fibre. *Brain Res.* 543: 97-101, 1991.
- Scott, J. J. The 'initial burst' of muscle spindle afferents with or without terminals on the bag1 intrafusal muscle fibre. *Brain Res.* 585: 327-329, 1992.
- Scott, J. J., J. E. Gregory, U. Proske, and D. L. Morgan. Correlating resting discharge with small signal sensitivity and discharge variability in primary endings of cat soleus muscle spindles. *J.Neurophysiol.* 71: 309-316, 1994.
- Scott, J. J. and H. Young. The number and distribution of muscle spindles and tendon organs in the peroneal muscles of the cat. *J.Anat.* 151: 143-155, 1987.
- Severin, F. V. [Role of the gamma-motor system in activation of extensor alpha-motor neurons during controlled locomotion]. *Biofizika* 15: 1096-1102, 1970.
- Shaw, S. R., R. F. Zernicke, A. C. Vailas, D. DeLuna, D. B. Thomason, and K. M. Baldwin. Mechanical, morphological and biochemical adaptations of bone and muscle to hindlimb suspension and exercise. *J.Biomech.* 20: 225-234, 1987.

- Sherrington, C. S. On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles: with remarks on recurrent fibres in the ventral spinal nerve-root. *J.Physiol* 17: 211-258, 1894.
- Shimazu, H., T. Hongo, and K. Kubota. Two types of central influences on gamma motor system. *J.Neurophysiol.* 25: 309-323, 1962a.
- Shimazu, H., T. Hongo, and K. Kubota. Nature of central regulation of muscle spindle activity. In *Symposium on muscle receptors*. Hong Kong, Hong Kong University Press: Barker D., p. 49-57, 1962b.
- Shorten, R. M. Muscle elasticity and human performance. In *Medecine and Sport Science*. Karger, Basel: Van Gheluwe B. and J. Atha, 1987, 25, p. 1-18.
- Soukup, T. Intrafusal fibre types in rat limb muscle spindles: morphological and histochemical characteristics. *Histochemistry* 47: 43-57, 1976.
- Soukup, T., I. Jirmanova, K. Mrackova, G. Zacharova, and L. E. Thornell. Expression of myosin heavy chain (MyHC) isoforms in rat intrafusal muscle fibres after neonatal deafferentation and subsequent denervation. *Gen.Physiol Biophys.* 18 Suppl 1: 81-83, 1999.
- Soukup, T. and M. Novotova. Alternative strategies in muscle genotype and phenotype studies. A model of intrafusal muscle fibre type differentiation. *Gen.Physiol Biophys.* 15: 345-356, 1996.
- Soukup, T., M. Novotova, and L. E. Thornell. Expression of myosin heavy chains in denervated rat muscle spindles. *Physiol. Res.* 43: 21P, 1994.
- Soukup, T., F. Pedrosa, and L. E. Thornell. Influence of neonatal motor denervation on expression of myosin heavy chain isoforms in rat muscle spindles. *Histochemistry* 94: 245-256, 1990a.
- Soukup, T., F. Pedrosa-Domellof, and L. E. Thornell. Differentiation of supernumerary fibres in neonatally deafferented rat muscle spindles. *Differentiation* 53: 35-43, 1993.
- Soukup, T., F. Pedrosa-Domellof, and L. E. Thornell. Expression of myosin heavy chain isoforms and myogenesis of intrafusal fibres in rat muscle spindles. *Microsc.Res.Tech.* 30: 390-407, 1995.
- Soukup, T., J. Zelena, L. E. Thornell, and G. Asmussen. Postnatal development of rat muscle spindles under different experimental conditions. *Ergebn. Exp. Med.* 53: 238-255, 1990b.
- Spector, S. A., C. P. Simard, M. Fournier, E. Sternlicht, and V. R. Edgerton. Architectural alterations of rat hind-limb skeletal muscles immobilized at different lengths. *Exp.Neurol.* 76: 94-110, 1982.
- Staron, R. S., W. J. Kraemer, R. S. Hikida, D. W. Reed, J. D. Murray, G. E. Campos, and S. E. Gordon. Comparison of soleus muscles from rats exposed to microgravity for 10 versus 14 days. *Histochem.Cell Biol.* 110: 73-80, 1998.
- Staron, R. S. and D. Pette. Correlation between myofibrillar ATPase activity and myosin heavy chain composition in rabbit muscle fibers. *Histochemistry* 86: 19-23, 1986.

- Steffen, J. M. and X. J. Musacchia. Effect of hypokinesia and hypodynamia on protein, RNA, and DNA in rat hindlimb muscles. *Am.J.Physiol* 247: R728-R732, 1984.
- Steffen, J. M. and X. J. Musacchia. Spaceflight effects on adult rat muscle protein, nucleic acids, and amino acids. *Am.J.Physiol* 251: R1059-R1063, 1986.
- Stevens, L., B. Bastide, P. Kischel, D. Pette, and Y. Mounier. Time-dependent changes in expression of troponin subunit isoforms in unloaded rat soleus muscle. *Am.J.Physiol Cell Physiol* 282: C1025-C1030, 2002.
- Stevens, L. and Y. Mounier. Ca²⁺ movements in sarcoplasmic reticulum of rat soleus fibers after hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 72: 1735-1740, 1992.
- Stevens, L., Y. Mounier, and X. Holy. Functional adaptation of different rat skeletal muscles to weightlessness. *Am.J.Physiol* 264: R770-R776, 1993.
- Stevens, L., Y. Mounier, X. Holy, and M. Falempin. Contractile properties of rat soleus muscle after 15 days of hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 68: 334-340, 1990.
- Stevens, L., K. R. Sultan, H. Peuker, B. Gohlsch, Y. Mounier, and D. Pette. Time-dependent changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms in unloaded soleus muscle of rat. *Am.J.Physiol* 277: C1044-C1049, 1999.
- Tabary, J. C., C. Tabary, C. Tardieu, G. Tardieu, and G. Goldspink. Physiological and structural changes in the cat's soleus muscle due to immobilization at different lengths by plaster casts. *J.Physiol* 224: 231-244, 1972.
- Takacs, O., M. Rapcsak, A. Szoor, V. S. Oganov, T. Szilagyi, S. S. Oganessian, and F. Guba. Effect of weightlessness on myofibrillar proteins of rat skeletal muscles with different functions in experiment of biosatellite "Cosmos- 1129". *Acta Physiol Hung.* 62: 229-233, 1983.
- Talbot, W. H., I. Darian-Smith, H. H. Kornhuber, and V. B. Mountcastle. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J.Neurophysiol.* 31: 301-334, 1968.
- Talmadge, R. J. Myosin heavy chain isoform expression following reduced neuromuscular activity: potential regulatory mechanisms. *Muscle Nerve* 23: 661-669, 2000.
- Talmadge, R. J., R. R. Roy, and V. R. Edgerton. Distribution of myosin heavy chain isoforms in non-weight-bearing rat soleus muscle fibers. *J.Appl.Physiol* 81: 2540-2546, 1996.
- Tardieu, C., J. C. Tabary, C. Tabary, and G. Tardieu. Adaptation of connective tissue length to immobilization in the lengthened and shortened positions in cat soleus muscle. *J.Physiol (Paris)* 78: 214-220, 1982.
- Taylor, A., R. Durbaba, and J. F. Rodgers. The classification of afferents from muscle spindles of the jaw-closing muscles of the cat. *J.Physiol* 456: 609-628, 1992a.
- Taylor, A., J. F. Rodgers, A. J. Fowle, and R. Durbaba. The effect of succinylcholine on cat gastrocnemius muscle spindle afferents of different types. *J.Physiol* 456: 629-644, 1992b.

teKronnie, K. G., Y. Donselaar, T. Soukup, and W. van Raamsdonk. Immunohistochemical differences in myosin composition among intrafusal muscle fibres. *Histochemistry* 73: 65-74, 1981.

Templeton, G. H., M. Padalino, J. Manton, M. Glasberg, C. J. Silver, P. Silver, G. DeMartino, T. LeConey, G. Klug, H. Hagler, and J. L. Sulto. Influence of suspension hypokinesia on rat soleus muscle. *J.Appl.Physiol* 56: 278-286, 1984a.

Templeton, G. H., M. Padalino, J. Manton, T. LeConey, H. Hagler, and M. Glasberg. The influence of rat suspension-hypokinesia on the gastrocnemius muscle. *Aviat.Space Environ.Med.* 55: 381-386, 1984b.

Templeton, G. H., H. L. Sweeney, B. F. Timson, M. Padalino, and G. A. Dudenhoefter. Changes in fiber composition of soleus muscle during rat hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 65: 1191-1195, 1988.

Tesch, P. A., H. E. Berg, T. Haggmark, H. Ohlsen, and G. A. Dudley. Muscle strength and endurance following lowerlimb suspension in man. *Physiologist* 34: S104-S106, 1991.

Thomason, D. B., R. B. Biggs, and F. W. Booth. Protein metabolism and beta-myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am.J.Physiol* 257: R300-R305, 1989.

Thomason, D. B. and F. W. Booth. Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J.Appl.Physiol* 1-12, 1990.

Thomason, D. B., R. E. Herrick, D. Surdyka, and K. M. Baldwin. Time course of soleus muscle myosin expression during hindlimb suspension and recovery. *J.Appl.Physiol* 63: 130-137, 1987a.

Thomason, D. B., R. E. Herrick, and K. M. Baldwin. Activity influences on soleus muscle myosin during rodent hindlimb suspension. *J.Appl.Physiol* 63: 138-144, 1987b.

Toursel, T., L. Stevens, and Y. Mounier. Evolution of contractile and elastic properties of rat soleus muscle fibres under unloading conditions. *Exp.Physiol* 84: 93-107, 1999.

Vallbo, A. B., K. E. Hagbarth, H. E. Torebjork, and B. G. Wallin. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* 59: 919-957, 1979.

Vrbova, G. Changes in the motor reflexes produced by tenotomy. *J.Physiol* 166: 241-250, 1963.

Wada, N. Differential effects of footpad stimulation on the monosynaptic reflex in the spinalized cat. *J.Vet.Med.Sci.* 55: 247-249, 1993.

Wada, N., Y. Kanda, and R. Takayama. Neuronal pathways from foot pad afferents to hindlimb motoneurons in the low spinalized cats. *Arch.Ital.Biol.* 136: 153-166, 1998.

Walro, J. M. and J. Kucera. Motor innervation of intrafusal fibers in rat muscle spindles: incomplete separation of dynamic and static systems. *Am.J.Anat.* 173: 55-68, 1985.

- Walro, J. M. and J. Kucera. Sharing of sensory terminals between the dynamic bag1 and static bag2 fibers in the rat muscle spindle. *Brain Res.* 425: 311-318, 1987.
- Walro, J. M. and J. Kucera. Comment on rat soleus muscle spindles. *J.Anat.* 171: 259-266, 1990.
- Walro, J. M. and J. Kucera. Why adult mammalian intrafusal and extrafusal fibers contain different myosin heavy-chain isoforms. *Trends Neurosci.* 22: 180-184, 1999.
- Walro, J. M., J. Wang, and G. M. Story. Afferent-inherent regulation of myosin heavy chain isoforms in rat muscle spindles. *Muscle Nerve* 20: 1549-1560, 1997.
- Walton, K. Postnatal development under conditions of simulated weightlessness and space flight. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 28: 25-34, 1998.
- Wang, J., D. L. McWhorter, and J. M. Walro. Stability of myosin heavy chain isoforms in selectively denervated adult rat muscle spindles. *Anat.Rec.* 249: 32-43, 1997.
- Watanabe, I. and J. Okubo. The role of the plantar mechanoreceptor in equilibrium control. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 374: 855-864, 1981.
- Watt, D. G. Pointing at memorized targets during prolonged microgravity. *Aviat.Space Environ.Med.* 68: 99-103, 1997.
- Watt, D. G., K. E. Money, R. L. Bondar, R. B. Thirsk, M. Garneau, and P. Scully-Power. Canadian medical experiments on Shuttle flight 41-G. *Can.Aeronaut.Space J.* 31: 215-226, 1985.
- Webb, C. B. and T. C. Cope. Modulation of Ia EPSP amplitude: the effects of chronic synaptic inactivity. *J.Neurosci.* 12: 338-344, 1992.
- Wei, J. Y., B. R. Kripke, and P. R. Burgess. Classification of muscle spindle receptors. *Brain Res.* 370: 119-126, 1986.
- Wenngren, B. I., J. Pedersen, P. Sjolander, M. Bergenheim, and H. Johansson. Bradykinin and muscle stretch alter contralateral cat neck muscle spindle output. *Neurosci.Res.* 32: 119-129, 1998.
- Widrick, J. J., S. T. Knuth, K. M. Norenberg, J. G. Romatowski, J. L. Bain, D. A. Riley, M. Karhanek, S. W. Trappe, T. A. Trappe, D. L. Costill, and R. H. Fitts. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres. *J.Physiol* 516 (Pt 3): 915-930, 1999.
- Widrick, J. J., S. W. Trappe, J. G. Romatowski, D. A. Riley, D. L. Costill, and R. H. Fitts. Unilateral lower limb suspension does not mimic bed rest or spaceflight effects on human muscle fiber function. *J.Appl.Physiol* 93: 354-360, 2002.
- Wilson, L. R., S. C. Gandevia, and D. Burke. Discharge of human muscle spindle afferents innervating ankle dorsiflexors during target isometric contractions. *J.Physiol* 504 (Pt 1): 221-232, 1997.

- Winiarski, A. M., R. R. Roy, E. K. Alford, P. C. Chiang, and V. R. Edgerton. Mechanical properties of rat skeletal muscle after hind limb suspension. *Exp.Neurol.* 96: 650-660, 1987.
- Wise, A. K., J. E. Gregory, and U. Proske. The effects of muscle conditioning on movement detection thresholds at the human forearm. *Brain Res.* 735: 125-130, 1996.
- Wise, A. K., J. E. Gregory, and U. Proske. Detection of movements of the human forearm during and after co- contractions of muscles acting at the elbow joint. *J.Physiol* 508 (Pt 1): 325-330, 1998.
- Yang, J. F., R. B. Stein, and K. B. James. Contribution of peripheral afferents to the activation of the soleus muscle during walking in humans. *Exp.Brain Res.* 87: 679-687, 1991.
- Yasuda, T., T. Nakagawa, H. Inoue, M. Iwamoto, and A. Inokuchi. The role of the labyrinth, proprioception and plantar mechanosensors in the maintenance of an upright posture. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 256 Suppl 1: S27-S32, 1999.
- Yellin, H. and E. Eldred. Spindle activity of the tenotomized gastrocnemius muscle in the cat. *Exp.Neurol.* 29: 513-533, 1970.
- Zador, E., L. Dux, and F. Wuytack. Prolonged passive stretch of rat soleus muscle provokes an increase in the mRNA levels of the muscle regulatory factors distributed along the entire length of the fibers. *J.Muscle Res.Cell Motil.* 20: 395-402, 1999.
- Zehr, E. P., T. Komiyama, and R. B. Stein. Cutaneous reflexes during human gait: electromyographic and kinematic responses to electrical stimulation. *J.Neurophysiol.* 77: 3311-3325, 1997.
- Zelena, J. The role of sensory innervation in the development of mechanoreceptors. *Prog.Brain Res.* 43: 59-64, 1976.
- Zelena, J. Nerves and Mechanoreceptors. London, Chapman and Hall, 1994.
- Zelena, J. and P. Hnik. Effects of innervation on the development of muscle receptors. In *The effect of Use and Disuse on Neuromuscular Functions*. Academia Prague: Gutmann E. and P. Hnik, 1963, p. 95-105.
- Zelena, J. and T. Soukup. Development of muscle spindles deprived of fusimotor innervation. *Z.Zellforsch.Mikrosk.Anat.* 144: 435-452, 1973.
- Zelena, J. and T. Soukup. The differentiation of intrafusal fibre types in rat muscle spindles after motor denervation. *Cell Tissue Res.* 153: 115-136, 1974.

Le modèle animal de Morey est très utilisé pour mimer les conditions (HH) d'Hypodynamie (absence de charge corporelle) et d'Hypokinésie (réduction de l'activité motrice) établies au cours d'un vol spatial. L'HH entraîne le développement d'une plasticité musculaire caractérisée par une atrophie, des pertes de forces, des modifications des cinétiques de contraction, et des changements en protéines (isoformes des Chaînes Lourdes de Myosines, MHC). L'origine de ces modifications n'est pas connue, bien qu'il soit suggéré un rôle joué par le manque de messages afférents. Notre travail s'est focalisé chez le Rat sur les récepteurs cutanés plantaires et les fuseaux neuromusculaires (FNM) du muscle soleus. En HH, les mécanorécepteurs cutanés plantaires ne sont plus stimulés. Leur réactivation compense partiellement l'atrophie et les pertes de forces musculaires. Ce protocole pourrait donc constituer un moyen de contre mesure non invasif utilisable pour l'Homme en vol spatial.

Avant d'étudier l'activité des FNM (propriocepteur sensible à l'étirement musculaire en normo-gravité), nous avons défini les critères permettant de différencier les décharges des fibres afférentes Ia de celles des fibres II sur l'animal normal. Après HH, leurs réponses sont augmentées lors d'étirements en rampe et sinusoïdaux. L'étirement musculaire serait donc mieux perçu par les fuseaux et aurait pour origine des modifications dans les propriétés biomécaniques du muscle soleus. Ceci pourrait expliquer les modifications de la posture et de la locomotion observées après HH. L'HH entraîne aussi des changements d'expression des isoformes de MHC I, slow-tonic, et α -cardiac au niveau des fibres intrafusales à sacs nucléaires. Ceci est la conséquence de changements d'activité de l'innervation motrice des FNM (axones γ et β).

Mots clés : Rat, Muscle soléaire, Microgravité simulée, Plasticité musculaire, Récepteurs cutanés plantaires, Fuseaux neuromusculaires, Fibres nerveuses sensibles Ia, Fibres nerveuses sensibles II, Electrophysiologie, Immunohistochimie.

Morey's model is known to reproduce HH conditions (Hypodynamia : absence of weight bearing, Hypokinesia : reduction of motor activity) observed in microgravity. HH conditions is the trigger of a muscular plasticity characterized by an atrophy, a decrease in muscle strengths, changes in contraction kinetics and modifications in contractile proteins (Myosin Heavy Chains : MHC). The origin of these alterations remains unclear, even if a lack of afferent messages was proposed. Our study was axed in the Rat **1**) on the cutaneous receptor stimulation and **2**) on the muscle spindle discharges in soleus muscle.

In HH, the receptor stimulation counteracts partly the atrophy and the decrease in muscle forces. This experimental protocol could be a no invasive countermeasure mean, easily used in Man during real microgravity.

In the second part of our study, we have defined in control animals, the parameters which differentiated in the spindle, the Ia from II fiber discharge. After HH, their responses are increased both after ramp-and-hold and sinusoidal stretches. Muscle stretch appears better transmitted to the muscle spindle. This result could be originated in modified biomechanical characteristics in the soleus muscle. This could explain both alterations observed in posture and locomotion after HH.

HH conditions also produces some modifications in the MHC expression such as MHC I, slow-tonic and α cardiac isoforms in bag fibers. This result could reflect some changes in the spindle motor innervation (γ and β).