

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

U.F.R. DE BIOLOGIE

THESE

Présentée par

Erwan DUPONT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE I

Discipline : « Sciences de la Vie et de la Santé »

CARACTERISATION DE LA PLASTICITE CORTICALE INDUITE PAR UNE PRIVATION SENSORIELLE CHEZ LE RAT ET ETUDE DES MECANISMES PAR DES APPROCHES ELECTROPHYSIOLOGIQUE ET MOLECULAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 septembre 2003

JURY

Mme Chantal Milleret

Maître de Conférences HDR, Collège de France

Rapporteur

M Daniel E. Shulz

Directeur de Recherche CNRS, Gif sur Yvette

Rapporteur

M Jean-Marc Edeline

Directeur de Recherche CNRS, université de Paris XI

Examineur

M Christian Xerri

Directeur de Recherche CNRS, université d'Aix-Marseille I

Examineur

M Maurice Falempin

Professeur des Universités, université de Lille I

Directeur de thèse

Mme Marie-Hélène Canu

Maître de conférences HDR, université de Lille I

Co-directeur de thèse

*Travail réalisé au Laboratoire de Plasticité Neuromusculaire,
Université des Sciences et Technologies de Lille I*

SOMMAIRE

LISTE DES ILLUSTRATIONS	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION GENERALE	11
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	19
1. Organisation anatomique et fonctionnelle du système somesthésique du rat	20
1.1. Les mécanorécepteurs.....	20
1.1.1. Les disques de Merkel (SAI).....	21
1.1.2. Les corpuscules de Ruffini (SAII)	22
1.1.3. Les corpuscules de Meissner (FAI)	23
1.1.4. Les corpuscules de Pacini (FAII).....	23
1.1.5. Les follicules pileux.....	23
1.1.6. Les mécanorécepteurs de type C.....	23
1.2. Les nerfs rachidiens.....	24
1.2.1. Les afférences cutanées.....	24
1.2.2. Organisation somatotopique.....	25
1.3. La moelle épinière	25
1.3.1. Anatomie de la moelle épinière	25
1.3.2. Afférences cutanées.....	25
1.3.3. Organisation somatotopique de la moelle épinière.....	27
1.4. La voie des colonnes dorsales.....	28
1.4.1. Les afférences	28
1.4.2. Organisation somatotopique de la voie des colonnes dorsales.....	28
1.4.3. Les efférences	29
1.5. Les noyaux des colonnes dorsales	29
1.5.1. Les afférences	29
1.5.2. Organisation somatotopique des noyaux	29
1.5.3. Les connexions efférentes vers le thalamus.....	31

1.6. Le thalamus somatosensoriel	31
1.6.1. Les afférences sensorielles	31
1.6.2. Organisation somatotopique du thalamus somatosensoriel	33
1.6.3. Les connexions efférentes vers le cortex somesthésique	33
1.7. Le cortex somesthésique.....	33
1.7.1. Cytoarchitecture.....	33
1.7.2. Les afférences	35
1.7.3. Le cortex somesthésique primaire.....	35
1.7.3.1. <i>Afférences thalamiques</i>	35
1.7.3.2. <i>Organisation somatotopique</i>	37
1.7.4. Le cortex somesthésique secondaire	39
1.7.5. Les efférences corticales	39
2. La plasticité du système somesthésique.....	40
2.1. Plasticité corticale	40
2.1.1. Conséquences de l'amputation	40
2.1.2. Conséquences de la section de nerf	41
2.1.3. Conséquences de l'anesthésie locale	43
2.1.4. Conséquences de l'hypodynamie-hypokinésie.....	44
2.1.5. Conséquences de l'immobilisation	45
2.1.6. Conséquences de stimulations périphériques	45
2.1.7. Conséquences de modifications de l'environnement	46
2.2. Plasticité dans les structures sous-corticales.....	47
2.2.1. Plasticité au niveau de la moelle épinière.....	47
2.2.2. Plasticité au niveau du tronc cérébral.....	48
2.2.3. Plasticité au niveau du thalamus	48
2.3. Origine de la plasticité	49
2.3.1. Plasticité uniquement corticale	49
2.3.2. Plasticité uniquement sous-corticale	50
2.3.3. Les mécanismes de type « <i>bottom-up</i> ».....	50
2.3.4. Les mécanismes de type « <i>top-down</i> »	51
2.3.5. La réorganisation simultanée aux niveaux sous-corticaux et corticaux.....	52
3. L'hypodynamie-hypokinésie	54
3.1. Définition	54
3.2. Les différents modèles d'hypodynamie-hypokinésie.....	54
3.2.1. La microgravité réelle	54
3.2.2. L'alitement prolongé (« <i>bed rest</i> »).....	55
3.2.3. L'immersion sèche (« <i>dry immersion</i> »).....	56
3.2.4. La natation	56
3.2.5. La suspension des membres postérieurs	56
3.2.5.1. <i>Modèle humain</i>	56
3.2.5.2. <i>Modèles animaux</i>	57

3.3. Modifications structurales et fonctionnelles en réponse à l'HH	57
3.3.1. Vue d'ensemble des modifications dans l'organisme en HH	57
3.3.2. Modifications dans les différentes structures du système nerveux.....	59
3.3.2.1. <i>Les récepteurs cutanés plantaires</i>	59
3.3.2.2. <i>Les nerfs périphériques</i>	59
3.3.2.3. <i>Les ganglions spinaux</i>	60
3.3.2.4. <i>La moelle épinière</i>	60
3.3.2.5. <i>Le cortex cérébral</i>	60

MATERIELS ET METHODES63

1. Conditions d'Hypodynamie-Hypokinésie (HH)	64
2. La récupération	65
3. Perfusion corticale chronique	66
3.1. Utilisation d'une pompe osmotique	66
3.2. Implantation de la pompe osmotique	67
3.3. Solutions utilisées pour la perfusion corticale	67
4. Cartographie corticale	68
4.1 Procédure chirurgicale.....	68
4.2. Enregistrements électrophysiologiques de l'activité cellulaire corticale.....	69
4.3. Stimulation cutanée	71
4.4. Représentation de l'aire corticale de la patte postérieure.....	71
5. Taille des champs récepteurs cutanés	74
6. Recueil et analyse des données	74
6.1. Le seuil d'excitation neuronale	75
6.2. La forme et la durée des potentiels d'action	75
6.3. L'activité spontanée	78
6.4. L'activité évoquée	78
7. Histologie	81
8. Typologie du muscle soléaire	81
8.1. Prélèvements musculaires.....	81
8.2. Mesure de l'activité enzymatique de l'adénosine triphosphate.....	83
9. Etude des empreintes au cours de la locomotion	84
10. Quantification du niveau d'expression des neurotrophines dans le cortex somesthésique primaire	84
10.1 Prélèvement du cortex somesthésique primaire.....	84
10.2. Quantification des taux d'ARNm de NGF et de BDNF	85
10.2.1. Extraction de l'ARNm	85
10.2.2. Synthèse d'ADN complémentaire	87
10.2.3. Amplification de l'ADNc par PCR	88

10.2.4. Analyse des produits de PCR	89
10.3. Quantification du niveau d'expression du NGF et du BDNF à l'échelon protéique.....	90
10.3.1. Quantification du NGF.....	91
10.3.2. Quantification du BDNF	93
11. Analyse statistique	94

RESULTATS95

1^{ère} PARTIE : Etude des caractéristiques de la plasticité des cartes corticales, et mise en évidence d'une plasticité des propriétés fonctionnelles des neurones corticaux..... 96

CHAPITRE 1 : La récupération fonctionnelle est-elle possible dans le cortex somesthésique primaire, après 14 jours d'HH ?.....97

1. Introduction.....	98
2. Matériels et méthodes	99
2.1. Les groupes d'animaux.....	99
2.2. Expériences	99
3. Principaux résultats	99
4. Conclusion	100
5. Article	101

CHAPITRE 2 : Les activités spontanée et évoquée des neurones du cortex somesthésique primaire sont-elles modifiées par l'HH ? 101

1. Introduction.....	103
2. Matériels et méthodes	103
2.1. Les groupes d'animaux.....	103
2.2. Les expériences.....	104
3. Principaux résultats	104
4. Article	106
5. Résultats complémentaires	107
5.1. Localisation des cellules	107
5.2. Profils de réponse	108
5.3. Activité spontanée.....	112
6. Conclusion	112

2^{ème} PARTIE : Mécanismes de la plasticité corticale induite par l'HH..... 113

CHAPITRE 1 : La plasticité corticale induite par l'HH est-elle dépendante de l'acétylcholine ? 114

1. Introduction.....115

2. Matériels et méthodes116

 2.1. Les groupes d'animaux..... 116

 2.2. Les expériences..... 116

3. Principaux résultats117

4. Article118

5. Résultats complémentaires119

 5.1. Centre géométrique des cartes corticales..... 119

 5.2. Etude des propriétés musculaires et du placement de la patte lors de la locomotion 120

 5.2.1. Etude des propriétés musculaires..... 121

 5.2.1.1. *Masse du muscle soléaire*..... 121

 5.2.1.2. *Typage des fibres*..... 122

 5.2.2. Etude du placement du pied au cours de la locomotion 124

6. Conclusion126

CHAPITRE 2 : L'HH induit-elle des variations des taux d'ARNm et de protéine de NGF et de BDNF dans le cortex somesthésique primaire ? 127

1. Introduction.....128

2. Matériels et méthodes129

 2.1. Les groupes d'animaux..... 129

 2.2. Expériences 129

3. Principaux résultats130

4. Conclusion130

5. Article131

DISCUSSION GENERALE.....132

1. Caractéristiques de la plasticité des cartes corticales.....	133
1.1. L'hypodynamie-hypokinésie induit une plasticité corticale	133
1.2. La plasticité corticale induite par l'HH se produit-elle à court ou à long terme ?.....	134
1.3. La plasticité induite par l'HH est-elle réversible ?	135
1.4. Comment expliquer les différences temporelles entre l'induction et la réversibilité de la plasticité corticale induite par l'HH	136
2. Influence de l'HH sur les propriétés des neurones corticaux	137
2.1. Influence de l'HH sur l'activité spontanée.....	138
2.2. Influence de l'HH sur l'état d'activation des neurones corticaux.....	138
3. Les mécanismes de la plasticité corticale.....	139
3.1. Organisation des réseaux neuronaux.....	139
3.2. Notion d'état permissif	140
3.3. Nature du processus de désinhibition.....	141
3.4. Changements d'efficacité synaptique	142
3.4.1. Synapses silencieuses	142
3.4.2. Potentialisation et dépression à long terme.....	142
3.5. Rôle des neurotrophines.....	143
3.5.1. Régulation de l'expression des neurotrophines par l'activité neuronale	144
3.5.2. Régulation des taux de neurotransmetteurs par les neurotrophines	145
3.6. Changements structuraux.....	146
3.7. Intégration des divers mécanismes pour expliquer la réorganisation corticale induite par l'HH	147
4. Conséquences fonctionnelles de la plasticité corticale induite par l'HH	149
5. Conclusion	150

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES153

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe de peau glabre mettant en évidence les différents mécanorécepteurs.	22
Figure 2 : Innervation de la patte postérieure de rat par les nerfs sciatique et saphène.....	24
Figure 3 : Schéma représentatif d'une coupe de moelle épinière au niveau de la racine L4.	26
Figure 4 : Organisation somatotopique de la patte postérieure de rat dans la lame II des segments lombaires (L2 à L5) de la moelle épinière	27
Figure 5 : Localisation des influx sensoriels cutanés et proprioceptifs dans les noyaux des colonnes dorsales (A), le thalamus (B) et le cortex somatosensoriel (C).	30
Figure 6 : Organisation somatotopique des noyaux des colonnes dorsales.	31
Figure 7 : Représentation somatotopique du corps du rat dans les noyaux VPL, VPM et Po du thalamus.	32
Figure 8 : Caractérisation des six couches corticales et de leur composition par les colorations de Golgi et de Nissl	34
Figure 9 : Localisation sur une coupe frontale de rat des noyaux du thalamus et du cortex somesthésique.....	36
Figure 10 : Organisation somatotopique du cortex somesthésique primaire de rat.	37
Figure 11 : Représentation somatotopique du corps de rat dans l'aire motrice primaire et l'aire somesthésique primaire..	38
Figure 12 : Effets de l'amputation ou de l'anesthésie locale de un ou plusieurs doigts sur la taille, la topographie et la localisation des champs récepteurs des neurones déafférentés chez le rat.	42
Figure 13 : Représentation schématique du modèle d'hypodynamie-hypokinésie.	65
Figure 14 : Schéma de la pompe osmotique Alzet associée à une canule par un cathéter..	66
Figure 15 : Implantation de la pompe osmotique dans le dos du rat, et de la canule associée sur le crâne au dessus du cortex somesthésique primaire.....	68
Figure 16 : Montage expérimental permettant l'enregistrement des activités spontanée et évoquée (A) des neurones corticaux de la couche IV en réponse à la stimulation de la patte postérieure par une tige métallique souple (B).	70
Figure 17 : Représentation corticale de la patte postérieure dans le cortex somesthésique primaire du rat.....	72

Figure 18 : Exemples de localisation et de taille de champs récepteurs cutanés sur les surfaces plantaire et pileuse de pieds de rat.	73
Figure 19 : Caractérisation de la durée des potentiels d'action enregistrés.	76
Figure 20 : Histogrammes représentant la distribution des intervalles de temps entre les potentiels d'action pendant l'activité spontanée des neurones corticaux.	77
Figure 21 : Caractérisation par l'analyse des PSTH des propriétés des réponses évoquées.	79
Figure 22 : Analyse avec un diagramme de points (« <i>raster display</i> ») de l'activité évoquée d'une cellule après stimulation de la patte postérieure par des jets d'air d'une durée de 10 ms.	80
Figure 23 : Détermination du site d'enregistrement de l'activité corticale dans la couche IV du cortex somesthésique.	82
Figure 24 : Représentation schématique de la coloration de chaque type de fibres musculaires par coloration de la myosine ATPase après préincubation dans deux milieux acides et un milieu basique	83
Figure 25 : Extraction de l'ARN total issu d'un prélèvement de cortex somesthésique primaire dans la zone de représentation de la patte postérieure.	86
Figure 26 : Détection des taux de neurotrophines corticales (NGF et BDNF) par la méthode ELISA.	92
Figure 27 : Localisation des neurones à PA bref et des cellules régulières dans les couches IV et V du cortex somesthésique primaire pour les rats des groupes C et HH.	108
Figure 28 : Réponses caractéristiques des cellules de type « P » à la stimulation par jet d'air.	109
Figure 29 : Réponses caractéristiques des cellules de type « P/S » et « S » à la stimulation par jet d'air du pied de rat.	111
Figure 30 : Détermination du centre géométrique de la carte de représentation corticale du pied chez un rat soumis à 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie.	120
Figure 31 : Effets de l'HH et de l'administration corticale d'atropine sur la composition en fibres musculaires du soléaire.	123
Figure 32 : Représentation de la surface d'appui du pied d'un rat soumis à 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie.	124
Figure 33 : Influences de l'hypodynamie-hypokinésie et de l'administration corticale d'atropine sur la surface d'appui du pied au cours de la locomotion.	125
Figure 34 : Mécanismes impliqués dans la réorganisation des cartes corticales.	148
Figure 35 : Synthèse des mécanismes impliqués dans la plasticité corticale induite par l'hypodynamie-hypokinésie.	151

Tableau 1 : Amorces sens et antisens utilisées pour l'amplification par PCR du NGF, du BDNF et de la GAPDH.	88
Tableau 2 : Distribution des neurones de type « P », « P/S » et « S » pour les groupes de rat contrôles et soumis à 14 jours d'HH.	110
Tableau 3 : Coordonnées du centre géométrique moyen des cartes de représentation corticale du pied pour les groupes C, HH et HH-ATR.	119
Tableau 4 : Evolution du rapport « poids du soléaire / poids du corps » en fonction des conditions d'hypodynamie-hypokinésie et de l'administration corticale chronique d'atropine.	122
Tableau 5 : Composition en fibres du muscle soléaire pour des rats soumis à l'HH et/ou à l'application corticale d'atropine.	123
Tableau 6 : Mesure des surfaces d'appui du pied en fonction de l'hypodynamie-hypokinésie et de l'application corticale chronique d'atropine.	125

LISTE DES ABREVIATIONS

ACh : acétylcholine
AMPA :
ATR : sulphate d'atropine
BDNF : « *brain-derived neurotrophic factor* »
C : rat contrôle
CSF : « *cerebro-spinal fluid* »
DEPC : eau traitée au diethylpyrocarbonate
DPBS : « *Dulbecco Phosphate Buffered Saline* »
ELISA : « *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* »
FA : « *fast adaptating* »
GABA : acide gamma amino butyrique
GAPDH : glyceraldehyde-3-phosphate déshydrogénase
HH : hypodynamie-hypokinésie
HRP : « *Horse Radish Peroxydase* »
LCR : liquide cephalo-rachidien
L_{min} : latence minimale de réponse
L_{mod} : latence au mode de la réponse
NBM : noyau basal de Meynert
NGF : « *nerve growth factor* »
NMDA : N-methyl-D-aspartate
PCR : « *polymerase chain reaction* »
PES : potentiels évoqués somesthésiques
Po : groupe postérieur du thalamus
PSTH : « *PeriStimulus Time Histograms* »
PV : aire pariétale ventrale
RT : « *reverse transcription* »
SA : « *slow adaptating* »
SII : cortex somesthésique secondaire
S_{ml} ou SI : cortex somesthésique primaire
SP_{count} : « *spike count* »
SP/Stim : « *number of spikes per stimulus* »
TBST : « *Tris-Buffered Saline Tween* »
VB : noyau ventro-basal du thalamus
VPL : noyau ventro-postéro-latéral du thalamus
VPM : noyau ventro-postéro-médian du thalamus

INTRODUCTION GENERALE

Le système nerveux est la structure la plus complexe et la plus inconnue de notre organisme. Il est une interface constante entre le corps et l'environnement. Ainsi, l'organisme peut réagir ou s'adapter vis à vis des stimulations du monde extérieur, mais aussi de son milieu intérieur. Pour être optimisé, ces processus nécessitent une prise permanente d'informations et une communication intercellulaire dans l'organisme.

Le cerveau est considéré comme le centre de contrôle du système nerveux. Dans le cerveau d'un individu, il existe environ cent milliards de neurones interconnectés sous forme de réseaux neuronaux. Les informations tactiles, visuelles et auditives qui proviennent du monde extérieur circulent dans ces réseaux. Comment ces milliards de neurones peuvent-ils communiquer de manière si élaborée pour que chaque information sensorielle prenne un sens ?

Concept de l'organisation topographique du système nerveux

Au cours de l'évolution, la solution retenue pour organiser les flux de stimuli sensoriels a été de développer le système nerveux de manière topographique. Si l'on se concentre sur le cortex cérébral, on peut distinguer principalement les aires de représentation sensorielle suivantes : les aires somesthésique, visuelle et auditive. Comment

est organisée cette topographie ? Les perceptions sensorielles se projettent sur le cortex cérébral pour former des cartes spécialisées à l'extrême qui correspondent, point par point, à la répartition des récepteurs des organes sensoriels sur notre corps. Au final, les cartes corticales sont des mosaïques fonctionnelles qui reflètent fidèlement à la fois la topographie des organes sensoriels et l'intensité de leur utilisation (Buonomano & Merzenich 1998). L'homunculus sensoriel détaillé par Penfield & Boldrey (1937) illustre bien ces propos puisque ce sont les organes les plus sollicités de notre corps (main, bouche, ...) qui sont les plus représentés au niveau cortical.

Elaboration et spécialisation des cartes topographiques

L'élaboration tridimensionnelle du système nerveux central s'effectue, en période prénatale, par la neurogenèse. Il s'agit de processus neuronaux de construction (migration et différenciation cellulaire, croissance axonale et dendritique, formation synaptique) et de déconstruction (élimination de structures transitoires) favorisant la mise en place progressive de colonnes corticales (Willshaw et coll. 1976 ; Tessier-Lavigne & Goodman 1996 ; Katz & Shatz 1996). La neurogenèse n'aboutit pas à la mise en place d'une structure rigide et définitivement câblée, mais plutôt à la mise en place d'un patron neuronal. C'est alors au cours des premières étapes du développement post-natal que la spécialisation de ce patron s'établit.

Le développement post-natal apparaît être essentiel à la spécialisation des cartes topographiques, mais aussi à l'organisation structurale et anatomique du système nerveux. Ceci introduit la notion de période critique du développement post-natal. Les deux exemples que nous allons présenter font état de cette période qui intervient au cours des premières semaines de la vie. Pendant cette période critique, toute modification sensorielle peut altérer l'organisation générale du système nerveux.

Dans les années 1960, Wiesel & Hubel (1963) ont mis en évidence pour la première fois l'importance du développement post-natal. Leur expérience a consisté à réaliser une privation monoculaire (occlusion d'un œil par suture de la paupière) chez un chaton. Cette modification de l'expérience sensorielle a produit des changements structuraux et fonctionnels durables dans le cortex visuel : le nombre de cellules corticales répondant à la stimulation de cet œil s'en trouvait fortement réduit. Par conséquent, la spécification fonctionnelle des réseaux neuronaux dépend de l'émergence d'une activité physiologique dans le système nerveux afférent.

L'importance de l'expérience sensorielle au cours du développement post-natal a aussi été mise en évidence dans le cortex somatosensoriel. Si les follicules des vibrisses sont endommagés pendant le développement du rat, ce qui correspond à une perte

d'informations sensorielles provenant des vibrisses, la formation des barillets (ou tonnelets) corticaux et la projection des afférences thalamocorticales sont altérées (Van der Loos & Woolsey 1973 ; Killackey et coll., 1976).

L'élaboration et la spécialisation des cartes topographiques ont été longtemps considérées comme des processus intervenant uniquement au cours du développement prénatal et des périodes critiques du développement post-natal. Une fois achevé son développement, le cerveau adulte était considéré comme une structure rigide. Cependant, cette théorie a été remise en question il y a maintenant vingt ans par les travaux de Merzenich et collaborateurs (1983a,b) chez le singe.

Influence de l'expérience sensorielle chez l'adulte

Les années 1980 ont permis de bousculer le concept d'une rigidité de l'organisation du système nerveux chez l'adulte. Une question essentielle a été de déterminer si une modification de l'expérience sensorielle à l'état adulte pouvait induire une réorganisation fonctionnelle du système nerveux central. Autrement dit, est-ce que les réseaux neuronaux mis en place au cours du développement post-natal pouvaient être modulés à l'état adulte ?

Merzenich et ses collaborateurs ont sans aucun doute été les précurseurs d'une nouvelle conception des capacités de réorganisation du système nerveux chez l'adulte. Ils ont observé que la section du nerf médian chez le singe, qui supprime le flux d'afférences provenant des doigts et se projetant dans le cortex somesthésique (Merzenich et coll. 1978), produit une réorganisation considérable des cartes somatotopiques (Merzenich et coll. 1983a,b). En effet, les aires déafférentées ne deviennent pas entièrement silencieuses car immédiatement après la section du nerf médian, une partie de la zone corticale déafférentée répond aux afférences provenant en grande partie des régions dorsales de la main. La zone corticale déafférentée est donc envahie par les projections des zones cutanées adjacentes. Cette expérience montre que, chez l'animal adulte, le système nerveux central est doué d'une capacité de réorganisation, autrement dit d'une plasticité, extraordinaire.

Concept de plasticité neuronale

Qu'est-ce que la plasticité ? Le terme de plasticité est énormément utilisé en neurophysiologie sans toutefois être clairement défini. La notion de plasticité vient de la physique des matériaux. Elle se définit, dans ce domaine, par la capacité qu'ont les corps déformables de changer leur forme sous l'action d'une force extérieure et de conserver cette déformation lorsque cette force a cessé d'agir.

En neurophysiologie, la plasticité désigne les réseaux neuronaux comme des structures organisées et modelables, c'est-à-dire malléables, déformables sous l'action de contraintes du milieu extérieur, et plus particulièrement, de l'expérience sensorielle.

On peut distinguer trois types de plasticité :

1) la plasticité évolutive ou phylogénétique : elle concerne la transformation des espèces dans leur morphologie et leurs capacités réactionnelles. Elle traduit une certaine mutabilité du génome.

2) la plasticité développementale : elle s'exprime au niveau individuel dans les phénomènes d'ontogenèse et d'épigenèse. Elle traduit la malléabilité du système au cours de son développement. La mise en forme de la structure sous l'effet de contraintes externes est alors étudiée.

3) la plasticité adaptative : elle désigne la capacité du système ayant achevé son développement à remanier sa propre structure et à enrichir son répertoire réactionnel de possibilités nouvelles non initialement présentes dans ce répertoire.

La plasticité adaptative, qui intervient donc à l'état adulte, peut revêtir différentes formes. On peut citer notamment la plasticité anatomique (modifications des projections neuronales), la plasticité ultrastructurale (modifications de la densité de synapses), la plasticité synaptique (qui définit les changements de l'efficacité de la transmission synaptique au cours de la potentialisation ou de la dépression à long terme), et enfin la plasticité topographique ou représentationnelle (Calford 2002 pour revue).

Plasticité topographique chez l'adulte et expérience sensorielle

Il est maintenant bien établi que les cartes topographiques sont des entités dynamiques pouvant être réorganisées par des expériences comportementales ou des manipulations périphériques tout au long de la vie (pour revue : Buonomano & Merzenich 1998 ; Calford 2002). Les propriétés d'organisation générale des cartes topographiques ne varient pas selon les individus. En effet, leur localisation respecte l'organisation générale de l'hémicorps. Néanmoins, il existe une grande variabilité de leur représentation fine entre les individus. Ces représentations constituent de véritables empreintes idiosyncrasiques, des signatures neurobiologiques individuelles (Jenkins et coll. 1990 ; Pons et coll. 1991 ; Xerri 1998). En effet, c'est l'expérience sensorielle d'un individu avec son environnement qui façonne la topographie fine des cartes de représentation.

But de ce doctorat d'Université

Dans notre laboratoire, nous étudions les effets, sur les systèmes musculo-squelettique et nerveux, d'une perturbation prolongée de l'expérience sensorielle par élévation postérieure du train arrière des rats pendant 14 jours. Dans le cadre de ce doctorat, nous nous sommes en partie attachés à étudier les effets d'une diminution de l'expérience sensorielle sur l'organisation topographique des cartes corticales chez l'animal adulte.

La première partie de ce manuscrit sera consacrée à une revue bibliographique. Dans le *chapitre I*, nous exposerons l'organisation anatomique et fonctionnelle du système somesthésique du rat. Ce système s'étend des récepteurs cutanés au cortex cérébral, et chaque relais sensoriel sera détaillé. Le *chapitre II* concerne la plasticité corticale et sous-corticale du système somesthésique chez l'animal adulte à la suite d'une modification de l'expérience sensorielle. Après avoir développé les conséquences de différentes situations expérimentales ou physiologiques de perturbations sensorielles, nous évoquerons les différentes hypothèses sur l'origine de la plasticité. En d'autres termes, la plasticité est-elle indépendante à chaque relais de la voie somesthésique, ou existe-t-il une interdépendance fonctionnelle entre, par exemple, les zones corticales et sous-corticales ? Finalement, le terme d'hypodynamie-hypokinésie sera défini dans le *chapitre III*, dans lequel les différents modèles animaux et humains pour l'observer seront décrits. Nous exposerons alors principalement les données concernant les modifications structurales et fonctionnelles induite par l'hypodynamie-hypokinésie.

Après cette revue bibliographique, **nous présenterons dans une deuxième partie les matériels et méthodes utilisés pour l'ensemble des travaux de ce doctorat.** Les différentes techniques et protocoles concernant (1) le modèle d'hypodynamie-hypokinésie mis en place, (2) la perfusion corticale d'antagoniste muscarinique, (3) la cartographie corticale de la patte postérieure par enregistrement de l'activité extracellulaire, (4) la détermination des champs récepteurs cutanés, (5) l'analyse électrophysiologique des activités spontanée et évoquée des neurones corticaux, ou (6) la quantification des taux d'ARNm et de protéines de neurotrophines seront bien détaillés dans cette partie.

La troisième partie de ce manuscrit sera dédiée à l'exposé des résultats. Nous avons choisi de présenter les publications auxquelles ce travail a donné lieu. Pour chaque chapitre, nous présenterons un résumé introductif, les groupes d'animaux et les principales

techniques utilisées, les résultats principaux et une conclusion des travaux. Pour certains chapitres, des résultats complémentaires seront ajoutés à ceux synthétisés dans les articles. Cette troisième partie suivra le plan suivant :

Un premier chapitre traitera de la mise en évidence de la plasticité corticale induite par l'hypodynamie-hypokinésie, et de ses propriétés.

- Le premier sous-chapitre concernera la réversibilité de la plasticité corticale. Les résultats relatifs à ces travaux sont exposés dans l'article intitulé : « **Time course of recovery of the somatosensory map following hindpaw sensory deprivation in the rat** » et publié dans *Neuroscience Letters* (309, 2001, 121-124).
- Le deuxième sous-chapitre sera consacré à l'étude électrophysiologique des neurones corticaux du cortex somesthésique primaire de rat. Dans cet article intitulé « **A 14-day period of hindpaw sensory deprivation enhances the responsiveness of rat cortical neurons** », accepté à *Neuroscience* (121, 2003, 433-439), nous avons étudié les effets de l'hypodynamie-hypokinésie sur le seuil d'excitabilité, la forme des potentiels d'action et les activités spontanée et évoquée des neurones corticaux dans la zone de représentation de la patte postérieure chez le rat adulte.

Le deuxième chapitre concernera la mise en évidence des mécanismes intervenant dans la plasticité corticale induite par l'hypodynamie-hypokinésie.

- Le premier sous-chapitre a pour but de déterminer l'importance du système cholinergique dans l'induction de la plasticité corticale. Cette étude intitulée « **Atropine prevents the changes in the hindlimb cortical area induced by hypodynamia–hypokinesia** » a été publiée dans *Brain Research* (926, 2002, 51–57).
- Le deuxième sous-chapitre nous permettra de caractériser l'influence de l'hypodynamie-hypokinésie sur les taux d'ARNm et de protéines de neurotrophines dans le cortex somesthésique de rat adulte. Ce travail est actuellement en soumission dans *Molecular Brain Research* sous le titre suivant : « **A 14-day period of hindpaw sensory deprivation induces changes in mRNA and protein levels of NGF and BDNF in the hindpaw primary somatosensory cortex** ».

La quatrième partie de ce manuscrit sera consacrée à une discussion générale sur l'ensemble des travaux réalisés. Nous envisagerons, pour chaque série de résultats, les mécanismes susceptibles d'intervenir dans les modifications observées au niveau cortical, ainsi que les implications fonctionnelles qui peuvent en découler. Les perspectives à donner à ce travail seront également abordées.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation anatomique et fonctionnelle du système somesthésique du rat

Le terme de « sensibilité somesthésique générale » désigne les sensations conscientes éveillées par la stimulation des tissus du corps, sensations qui ne sont ni visuelles, ni auditives, ni gustatives, ni olfactives. Elles sont provoquées par l'excitation de terminaisons nerveuses réceptrices de types variés, localisées dans le revêtement cutané et divers tissus situés plus profondément : conjonctif viscéral, capsules et ligaments articulaires. Ces récepteurs sont sensibles à des stimuli spécifiques : mécanique, thermique et douloureux. On distingue au sein de la somesthésie une sensibilité extéroceptive (tactile, thermique et douloureuse) et une sensibilité proprioceptive provenant des articulations et fournissant des indications sur la position et le déplacement des membres. Dans cette partie des rappels bibliographiques, nous nous intéresserons uniquement à la sensibilité tactile, les sensibilités proprioceptive, thermique et douloureuse n'ayant pas été abordées dans ce travail. De plus, l'ensemble de l'organisation du système somesthésique sera documenté uniquement avec des travaux réalisés chez le rat.

L'information captée par les récepteurs de la peau est transformée en un code neuronal, conduite par des fibres afférentes vers la moelle épinière et le tronc cérébral, puis relayée par le thalamus somatosensoriel pour aboutir au cortex somesthésique. Un principe fondamental de l'organisation des systèmes sensoriels est qu'il existe une topographie, c'est-à-dire une cartographie bi- ou tridimensionnelle, nommée somatotopie pour le système somesthésique. A chaque relais de la voie somesthésique, des aires peuvent être préférentiellement affecter pour représenter les sources d'influx périphériques qui sont proportionnellement les plus utilisées.

1.1. Les mécanorécepteurs

Les mécanorécepteurs correspondent aux terminaisons périphériques des neurones afférents primaires. Le corps cellulaire de ces récepteurs se situe dans les ganglions rachidiens de la racine dorsale de la moelle épinière. Ils sont sensibles à la pression, au toucher, à la vibration. Leur localisation dans la peau et leur morphologie sont spécifiques (Iggo & Andres 1982).

Les stimuli appliqués à la peau déforment ou activent les terminaisons nerveuses, ce qui affecte la perméabilité ionique de la membrane du récepteur et déclenche l'émission d'un potentiel d'action qui se propage le long des fibres sensorielles afférentes. La conversion de l'énergie d'un stimulus mécanique en un signal électrique constitue la transduction sensorielle. Les fibres afférentes des mécanorécepteurs sont myélinisées (type A α et A β) et assurent une transmission rapide des informations tactiles vers les centres supérieurs. Il existe aussi des fibres afférentes amyéliniques (type C) excitées par des stimulations mécaniques de faible intensité (Lynn & Carpenter 1982). Les mécanorécepteurs ont une sensibilité élevée car ils sont activés par des stimuli de faible intensité. Ils sont alors dits de bas seuil.

De manière générale, les mécanorécepteurs sont associés à des structures accessoires ou des cellules qui affectent le taux d'adaptation des récepteurs à un stimulus constant. On peut alors discerner deux catégories de récepteurs : (1) les récepteurs à adaptation lente, ou récepteurs toniques, qui continuent de décharger pendant toute la durée du stimulus ; (2) les récepteurs à adaptation rapide, ou récepteurs phasiques, qui répondent au stimulus par une décharge maximale, mais brève ; leur réponse diminue si le stimulus est maintenu. Les récepteurs sont classés d'une part selon leur taux d'adaptation (lent (« *Slow Adapting* » ou SA) / rapide (« *Fast Adapting* » ou FA)) et d'autre part selon leur champ récepteur (type I : petit ; type II : grand). On distingue quatre récepteurs : les disques de Merkel (SAI), les corpuscules de Ruffini (SAII), les corpuscules de Meissner (FAI) et les corpuscules de Pacini (FAII) (Lynn & Carpenter 1982 ; Sanders & Zimmermann 1986 ; Leem et coll. 1993b ; Hamann 1995 ; Reznik 1996) (**figure 1**). Les afférences des unités SAI et FAI et FAII innervant la peau glabre interviennent dans la discrimination tactile fine. Les afférences des unités SAI sont sensibles aux mouvements des articulations, leur conférant un rôle possible dans la proprioception (Leem et coll. 1993a).

1.1.1. Les disques de Merkel (SAI)

Les disques de Merkel sont localisés dans l'épiderme de la peau glabre et pileuse, en dessous des crêtes dermiques. Leurs terminaisons nerveuses sont associées à des cellules spécialisées libérant des peptides : les cellules de Merkel. Les champs récepteurs des unités SAI sont principalement localisés à l'extrémité des orteils (Leem et coll. 1993a).

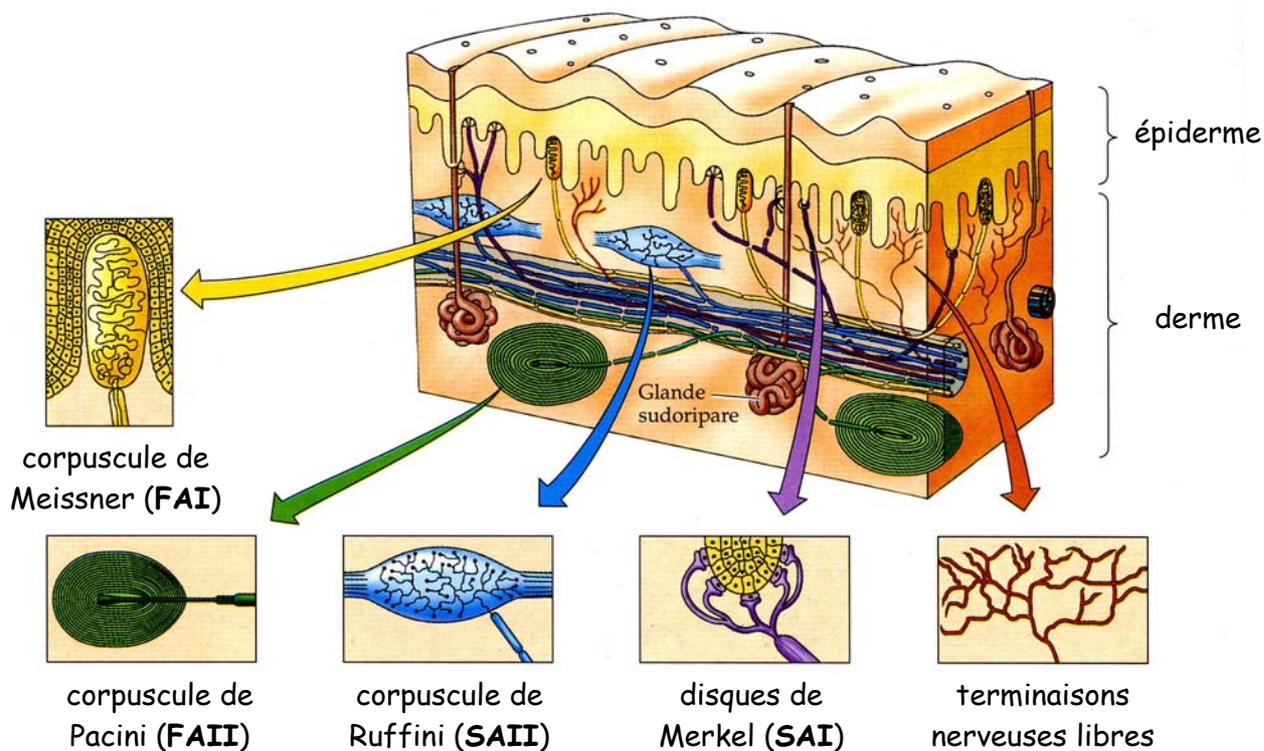


Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe de peau glabre mettant en évidence les différents mécanorécepteurs (d'après Purves et coll. 1997).

1.1.2. Les corpuscules de Ruffini (SAII)

Les corpuscules de Ruffini sont trouvés dans le derme de la peau glabre et pileuse, ainsi que dans les ligaments et les tendons (Uhr 1993). Leurs branches terminales non myélinisées sont entrelacées avec des paquets de fibres de collagène. L'ensemble de cette structure est entouré d'une capsule. Les corpuscules de Ruffini sont des mécanorécepteurs qui répondent à des étirements tissulaires et articulaires. Les champs récepteurs des unités SAI sont principalement localisés sur la peau au niveau des articulations des orteils et de la cheville (Leem et coll. 1993a).

1.1.3. Les corpuscules de Meissner (FAI)

Les corpuscules de Meissner sont présents entre les papilles dermiques juste sous l'épiderme des doigts et de la sole plantaire. Leurs terminaisons nerveuses sont encapsulées par des tissus fibreux enfermant plusieurs lamelles de cellules de Schwann (Leem et coll. 1993a).

1.1.4. Les corpuscules de Pacini (FAII)

Les corpuscules de Pacini sont localisés dans les couches profondes de la peau et sont aussi associés avec les membranes interosseuses. Ce sont des récepteurs encapsulés en lamelles d'oignon (20 à 70 lamelles). Les corpuscules de Pacini sont des mécanorécepteurs extrêmement sensibles à la vibration. Ils ont de très grands champs récepteurs (Leem et coll. 1993a).

1.1.5. Les follicules pileux

Les terminaisons nerveuses des follicules pileux sont constituées principalement par deux unités : les unités « *G-hair* » et « *D-hair* » (G pour « *Guard* » et D pour « *Down* ») (Hamann 1995). Les unités des follicules pileux sont rencontrées au niveau de l'innervation surale de la peau des pattes du rat. Ces unités répondent aux mouvements des poils et à la vibration. Il existe aussi les unités « *field* » (unités de champs) qui ont une activité évoquée par le déplacement d'un groupe de poils. Les unités « *D-hair* » ont une sensibilité mécanique plus grande que les unités « *G-hair* » ou « *field* » (Millard & Woolf 1988 ; Leem et coll. 1993a).

1.1.6. Les mécanorécepteurs de type C

Ces mécanorécepteurs sont présents uniquement sur la surface pileuse de la patte. Ils sont très sensibles au toucher. Lynn & Carpenter (1982) ont enregistré un seuil d'excitabilité à 25 mg avec des filaments de Von Frey. Ces mécanorécepteurs sont innervés par des fibres amyéliniques de type C. Ce sont des récepteurs à adaptation rapide (Leem et coll. 1993a,b ; Hamann 1995).

1.2. Les nerfs rachidiens

1.2.1. Les afférences cutanées

Les corps cellulaires des récepteurs somatosensoriels des pattes postérieures (neurones de 1^{er} ordre) sont localisés dans les ganglions rachidiens de la corne dorsale de la moelle épinière (Giuffrida & Rustioni 1992). Les pattes postérieures du rat sont innervées par les nerfs sciatique et saphène. La distribution cutanée de l'innervation des fibres sensorielles des deux nerfs est constante et spécifique chez le rat (Wall & Cusick 1984 ; Barbay et coll. 1999) (**figure 2**). Le nerf sciatique innerve la majeure partie de la surface cutanée de la patte postérieure. Le territoire innervé est composé de la surface plantaire entière, du tiers dorso-latéral de la surface pileuse, de la partie latérale et d'une partie postéro-médiane de la cheville. Les corps cellulaires des neurones du nerf sciatique se situent dans les ganglions spinaux L4 à L6. Le nerf saphène innerve la surface pileuse qui s'étend de la partie dorsale des orteils 1 à 3 jusqu'à la partie dorso-médiane du pied, et la cheville. Les corps cellulaires des neurones du nerf saphène se situent dans les ganglions spinaux L2 à L4. Il y a en général peu de recouvrement dans l'innervation des différentes régions cutanées de la patte (Wall & Cusick 1984).

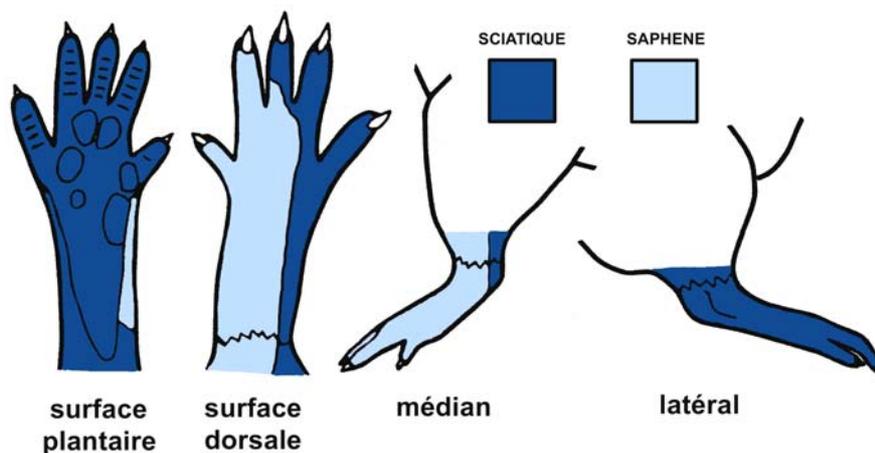


Figure 2 : Innervation de la patte postérieure de rat par les nerfs sciatique et saphène. Cette innervation s'étend du pied à la cheville. Ce schéma est adapté de Wall & Cusick 1984.

1.2.2. Organisation somatotopique

Prats-Galino et collaborateurs (1999) ont réalisé une cartographie des orteils du rat dans les ganglions des racines dorsales de la moelle épinière. Les neurones de ces ganglions sont marqués par l'injection dans les orteils de traceurs fluorescents. Les neurones marqués se trouvent essentiellement dans les ganglions L3 à L5. Le ganglion L4 contient le plus grand nombre de neurones marqués. Les neurones du ganglion L3 innervent les doigts médians et ceux du ganglion L5 innervent les doigts latéraux. Dans le ganglion L4 de rat, Puigdemoll-Sanchez et collaborateurs (1998) ont observé un chevauchement des représentations des nerfs sciatique et fémoral (à l'origine du nerf saphène). Bien qu'il existe dans les ganglions des racines dorsales un chevauchement de la représentation des différents doigts, ces auteurs observent que les neurones sont distribués en territoires restreints.

1.3. La moelle épinière

1.3.1. Anatomie de la moelle épinière

La substance grise de la moelle épinière est divisée en dix régions cytoarchitectoniques : lames I à IX et une aire autour du canal central (aire X) (**figure 3**). Cette classification a été établie par Rexed en 1954 chez le chat puis confirmée chez le rat (Fukuyama 1955 ; Molander et coll. 1984, 1989). Tout d'abord, les lames I à VI constituent la corne dorsale de la moelle épinière. Ces lames sont constituées d'interneurones et de neurones de projection ascendante qui relaient des informations sensorielles vers les centres supérieurs du système nerveux. Ensuite, la lame VII correspond à la zone intermédiaire de la moelle épinière. Elle reçoit les projections des nerfs associés aux muscles. Enfin, les lames VIII et IX constituent la corne ventrale. Elles sont composées d'interneurones et de neurones moteurs qui contrôlent les muscles du tronc et des membres.

1.3.2. Afférences cutanées

Les fibres afférentes cutanées provenant des membres postérieurs se projettent vers les segments lombaires de la moelle épinière (L1 à L6). Woolf (1987) a analysé l'étendue des arborisations terminales dans la moelle épinière de trois types de récepteurs cutanés à bas seuil d'activation : (1) les afférences des follicules pileux s'étendent des couches II à IV ; (Scheibel & Scheibel 1968) ; (2) les mécanorécepteurs à adaptation rapide (FAI : corpuscules de Meissner) de la peau glabre dans les couches II à V ; (3) les fibres afférentes

de type I à adaptation lente (SAI : disques de Merkel) dans les couches II à VI. Ces fibres émettent des collatérales qui pénètrent dans la corne dorsale de la moelle épinière et font synapse avec des neurones situés dans la substance grise spinale. De plus, les neurones des ganglions de la corne dorsale de la moelle épinière sont à l'origine de branches ascendantes qui se terminent dans les noyaux des colonnes dorsales (Giuffrida & Rustioni 1992).

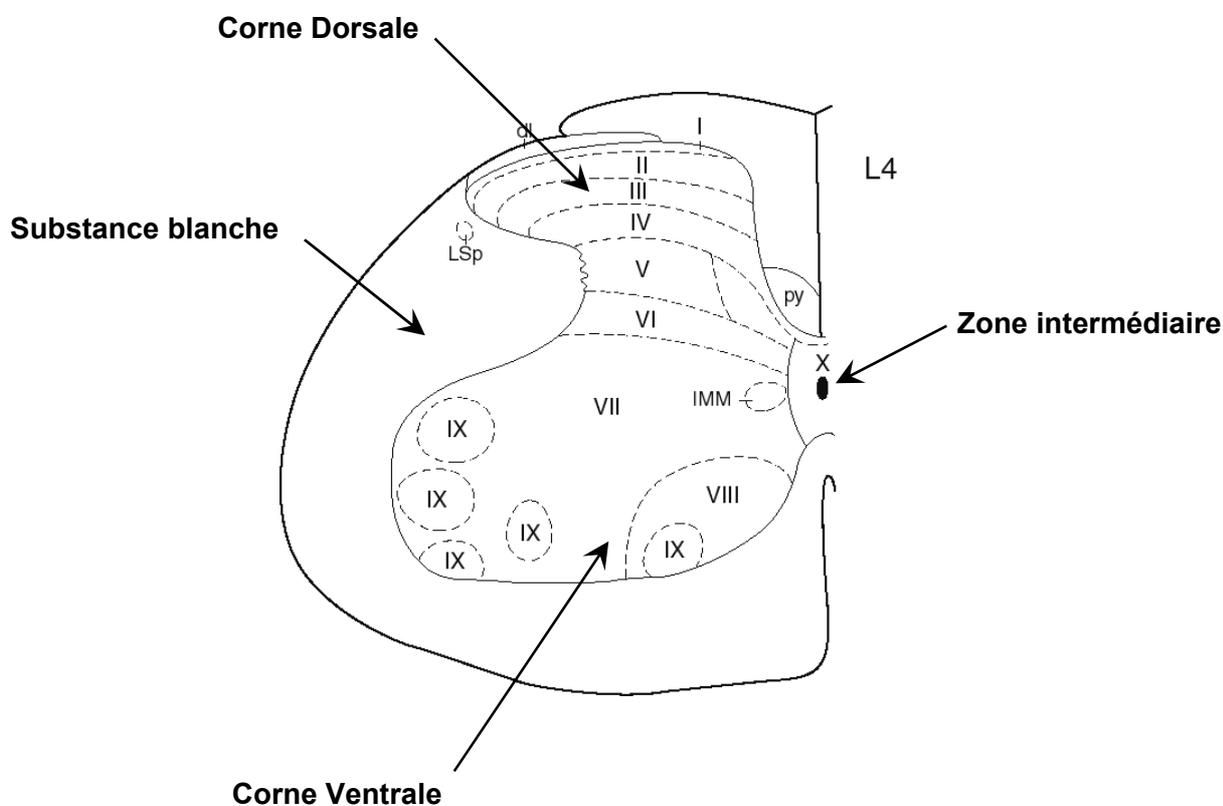


Figure 3 : Schéma représentatif d'une coupe de moelle épinière au niveau de la racine L4. I-X : lames médullaires ; py : faisceau pyramidal ; LSp : noyau spinal latéral ; IMM : noyau intermédiaire ; dl : fascicule dorsolatéral (d'après Paxinos & Watson 1986).

1.3.3. Organisation somatotopique de la moelle épinière

Chez le chat, des études électrophysiologiques (Koerber & Brown 1982 ; Brown et coll. 1991) et anatomiques (Ygge & Grant 1983) ont permis de mettre en évidence, dans la corne dorsale de la moelle épinière, l'existence d'une organisation somatotopique des cellules activées par les fibres afférentes cutanées à bas seuil. D'autres études de marquage cellulaire à la HRP (« *Horse Radish Peroxydase* » ou peroxydase de Raifort) réalisées chez le rat ont permis d'étendre nos connaissances sur la complexité de cette organisation (Sweet & Woolf 1985 ; Molander & Grant 1985, 1986 ; Woolf & Fitzgerald 1986 ; Rivero-Melian & Grant 1991 ; Maslany et coll. 1992). Au niveau thoracique, la somatotopie du corps est clairement établie dans la substance grise. Au niveau lombaire (**figure 4**), les afférences des régions cutanées des pattes postérieures sont organisées somatotopiquement dans le compartiment médio-latéral de la corne dorsale.

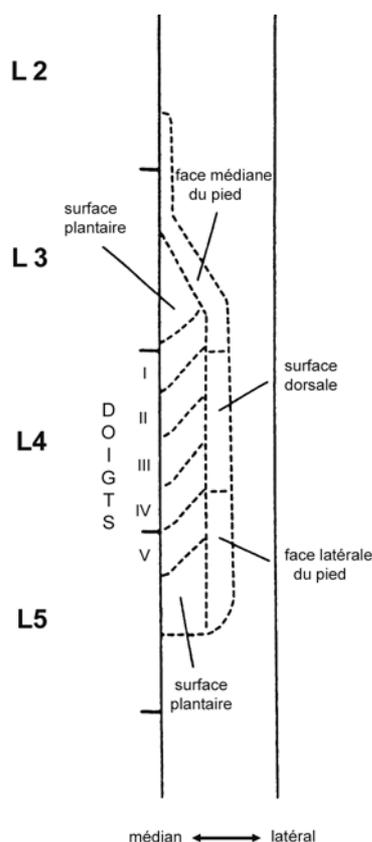


Figure 4 : Organisation somatotopique de la patte postérieure de rat dans la lame II des segments lombaires (L2 à L5) de la moelle épinière (adaptée de Ygge & Grant 1983).

1.4. La voie des colonnes dorsales

1.4.1. Les afférences

La voie des colonnes dorsales propage les informations issues des mécanorécepteurs de la sensibilité discriminative tactile des membres postérieurs et du tronc vers le cerveau. Les colonnes dorsales sont constituées par deux groupes de fibres ascendantes. Le premier groupe correspond aux collatérales des afférences primaires dont les corps cellulaires sont dans les ganglions des cornes dorsales. C'est la voie directe des colonnes dorsales (Giuffrida & Rustioni 1992). Le second groupe est formé par les axones de neurones localisés directement dans la moelle épinière. Ce sont des neurones post-synaptiques localisés principalement dans la lame IV (De Pommery et coll. 1984). C'est la voie post-synaptique des colonnes dorsales.

1.4.2. Organisation somatotopique de la voie des colonnes dorsales

Les fibres de la voie directe des colonnes dorsales présentent une organisation somatotopique. Les fibres contenant les axones provenant des récepteurs cutanés des membres supérieurs, du tronc et du cou forment le faisceau cunéiforme dans la partie latérale et se projettent vers le noyau cunéiforme (Scheurer et coll. 1983 ; Ygge 1989 ; Bolton & Tracey 1992). Les afférences musculaires de ces régions se terminent quant à elles dans le noyau cunéiforme externe (Mysicka & Zenker 1981 ; Ammann et coll. 1983 ; Bolton & Tracey 1992). Les afférences cutanées et musculaires provenant des membres inférieurs constituent le faisceau gracile dans la partie médiane des colonnes dorsales. Ces afférences ne se projettent pas vers les mêmes noyaux ; les premières se projettent vers le noyau gracile alors que les secondes se projettent vers le noyau Z via les voies spinocérébelleuses dorsales (Low et coll. 1986). Les fibres afférentes du noyau Z véhiculent les influx proprioceptifs de la patte postérieure (**figure 5A**).

Il existe aussi une organisation somatotopique des cellules post-synaptiques des colonnes dorsales. Celles des niveaux lombaires de la moelle épinière se projettent vers le noyau gracile, et celles des niveaux cervicaux se projettent vers le noyau cunéiforme (Giesler et coll. 1984).

1.4.3. Les efférences

Les axones de la voie directe des colonnes dorsales montent ipsilatéralement par ces colonnes (ou cordons postérieurs) et directement vers les noyaux des colonnes dorsales situés dans la région inférieure du bulbe rachidien (Basbaum & Hand 1973).

Les axones spinaux de la voie post-synaptique des colonnes dorsales se projettent vers d'autres segments spinaux, les noyaux des colonnes dorsales, le noyau trigéminale sensoriel et la formation réticulée (Cliffer & Gisler 1989).

1.5. Les noyaux des colonnes dorsales

Les noyaux des colonnes dorsales sont composés par le noyau gracile (ou noyau de Goll), le noyau cunéiforme (ou noyau de Burdach), le noyau cunéiforme externe, et le noyau Z. Les neurones présents dans ces noyaux constituent les neurones de 2nd ordre.

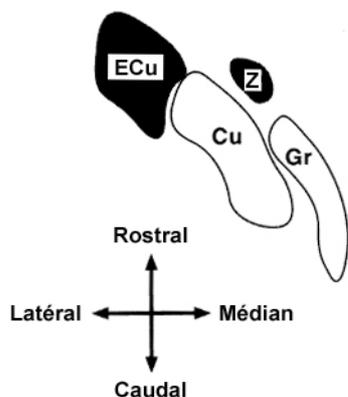
1.5.1. Les afférences

Les noyaux des colonnes dorsales reçoivent des influx majeurs excitateurs qui contrôlent leur fonction : (1) des fibres somatosensorielles ascendantes via les colonnes dorsales, qui se connectent à des neurones de projection thalamique et à des interneurons inhibiteurs (Rustioni & Weinberg 1989 ; DeBiasi et coll. 1995 ; Lue et coll. 1996) ; (2) des fibres corticofuges descendantes, originaires principalement des régions des pattes postérieures et antérieures du cortex sensorimoteur (Weisberg & Rustioni 1976).

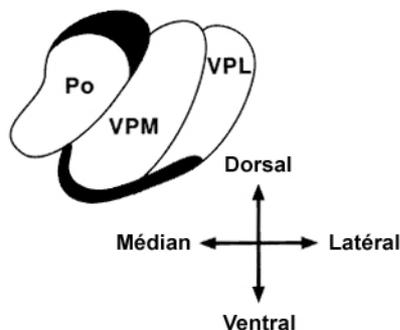
1.5.2. Organisation somatotopique des noyaux

Les noyaux des colonnes dorsales présentent une organisation somatotopique (**figure 6**). La représentation somatotopique des pattes est bien plus grande que le reste du corps, ce qui est en accord avec la densité d'innervation par les fibres sensorielles. La représentation des coussinets des pattes est complexe puisqu'ils sont représentés ventralement dans le noyau cunéiforme et dorsalement dans le noyau gracile. Maslany et collaborateurs (1991) ont montré que la queue du rat était représentée dans la partie médiane du noyau gracile et que les épaules, le cou et les oreilles étaient représentés dans la partie latérale du noyau cunéiforme.

A Noyaux des colonnes dorsales
(section horizontale)



B Thalamus
(section coronale)



C Cortex somatosensoriel
(surface corticale)

■ influx provenant des muscles et des articulations
□ influx provenant de la peau

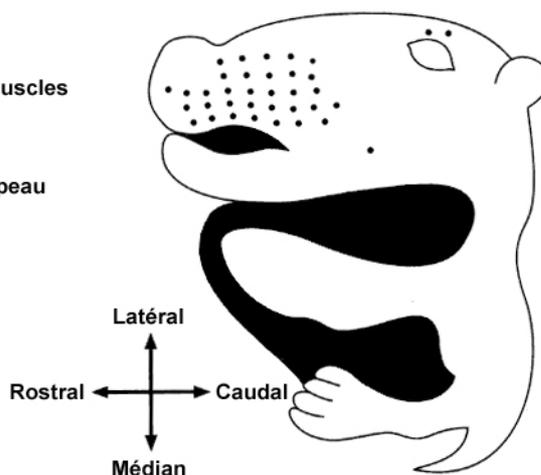


Figure 5 : Localisation des influx sensoriels cutanés et proprioceptifs dans les noyaux des colonnes dorsales (A), le thalamus (B) et le cortex somatosensoriel (C). D'après Tracey & Waite 1995.

1.5.3. Les connexions efférentes vers le thalamus

Après avoir établi un relais dans les noyaux des colonnes dorsales, les neurones de la voie sensorielle somesthésique forment les fibres arquées internes. Ils franchissent alors la ligne médiane et forment un gros faisceau constituant le lemnisque médian. Les fibres du lemnisque médian aboutissent dans le noyau ventro-basal du thalamus.

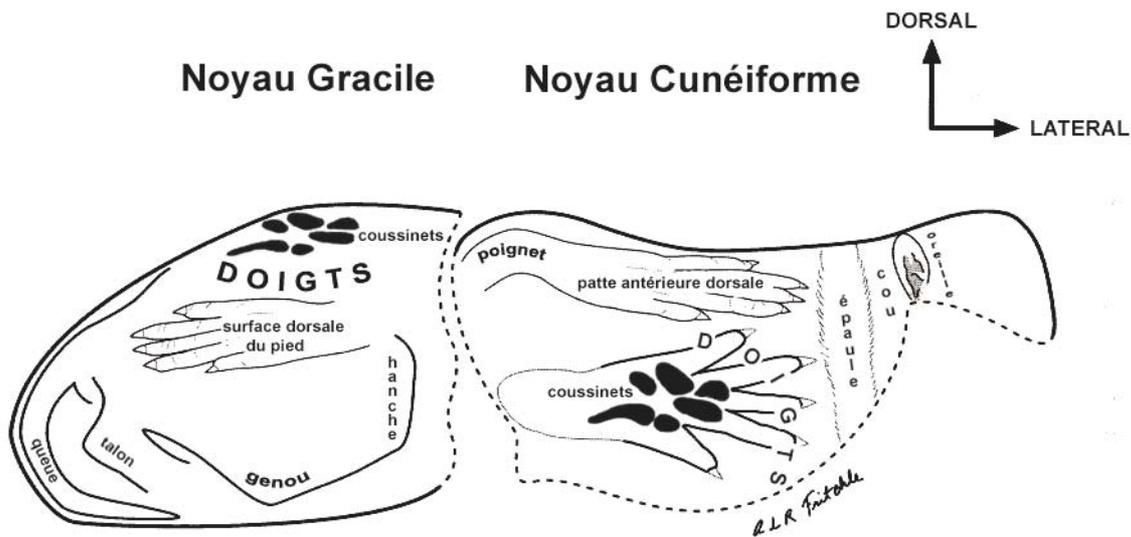


Figure 6 : Organisation somatotopique des noyaux des colonnes dorsales. Cette représentation est basée sur un transport transganglionnaire de HRP injectée dans les différentes régions de la peau (adaptée de Maslany et coll. 1991).

1.6. Le thalamus somatosensoriel

1.6.1. Les afférences sensorielles

Les voies somesthésiques en provenance du lemnisque médian se projettent dans la partie ventro-basale (VB) du thalamus, composée des noyaux ventro-postéro-latéral (VPL) et ventro-postéro-médian (VPM) (**figure 5B**). Le VPL reçoit les influx tactiles provenant des pattes et du tronc via les noyaux des colonnes dorsales (Lund & Webster 1967a ; McAllister & Wells 1981 ; Peschanski et coll. 1983). Le VPM, quant à lui, reçoit des influx tactiles de la face et de la tête via le noyau trigéminal.

Le second système bénéficiant d'afférences somesthésiques est le groupe postérieur du thalamus (Po), situé en arrière et dorsalement par rapport au complexe ventro-basal du thalamus. Il reçoit aussi des afférences somesthésiques provenant des noyaux des colonnes dorsales (Lund & Webster 1967a ; Feldman & Kruger 1980), du noyau trigéminal (Lund & Webster 1967b ; Cadusseau & Roger 1992), et de la moelle épinière (Lund & Webster 1967b ; Cliffer et coll. 1991).

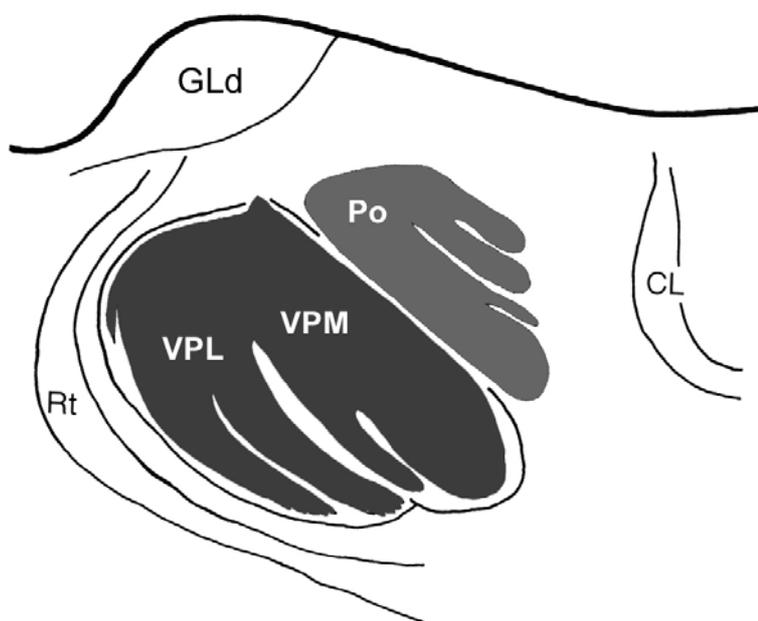


Figure 7 : Représentation somatotopique du corps du rat dans les noyaux VPL, VPM et Po du thalamus. VPL : noyau ventro-postéro-latéral ; VPM : noyau ventro-postéro-médian ; Po : noyau thalamique postérieur ; GLd : noyau géniculé dorso-latéral ; Rt : noyau réticulaire thalamique ; CL : noyau centro-latéral (adaptée de Fabri & Burton 1991b).

1.6.2. Organisation somatotopique du thalamus somatosensoriel

Le noyau ventro-basal présente une organisation somatotopique. Les pattes antérieures et postérieures sont présentées dans le VPM et la face dans le VPL (**figure 7**). Le groupe postérieur du thalamus (Po) présente une organisation somatotopique en miroir par rapport à celle observée pour le VPL et le VPM.

1.6.3. Les connexions efférentes vers le cortex somesthésique

Chez le rat, tous les neurones du thalamus ventro-basal envoient leur axone vers le cortex somatosensoriel granulaire (Saporta & Kruger 1977). Les neurones du groupe postérieur du thalamus se projettent aussi vers le cortex somatosensoriel et forment des connexions avec les zones périgranulaires et dysgranulaires (Koralek et coll. 1988 ; Lu & Lin 1993).

1.7. Le cortex somesthésique

Le néocortex de rat, relais final de la voie somesthésique, est composé de trois régions somatosensorielles : le cortex somesthésique primaire (SI), le cortex somesthésique secondaire (SII) et l'aire pariétale ventrale (PV) en position latérale par rapport au SII (Li et coll. 1990 ; Fabri & Burton 1991a) (**figure 9**).

1.7.1. Cytoarchitecture

Le cortex somatosensoriel du rat est composé de six couches, commençant par la couche I, la plus proche de la surface et s'étendant en profondeur jusque la couche VI. Leur organisation générale est la suivante (**figure 8**) :

- I : couche moléculaire
- II : couche granulaire externe
- III : couche des cellules pyramidales externes
- IV : couche granulaire interne
- V : couche des cellules pyramidales internes
- VI : couche des cellules fusiformes ou polymorphes

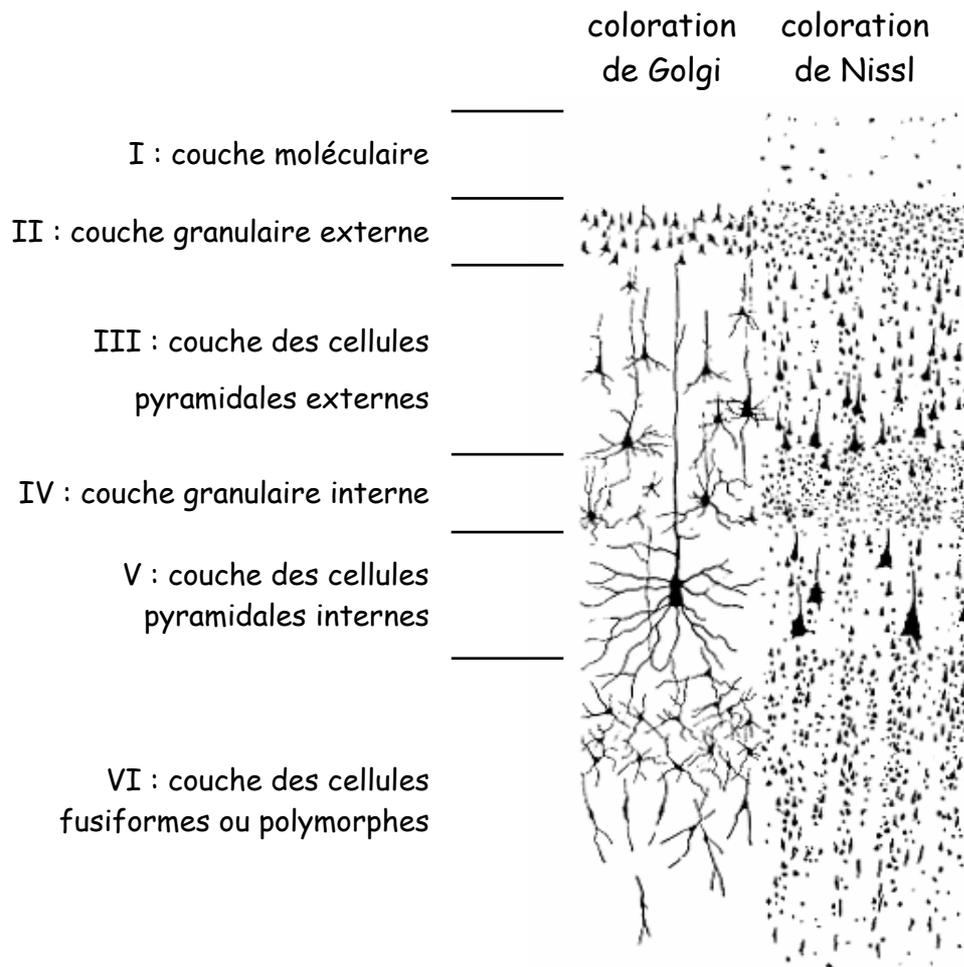


Figure 8 : Caractérisation des six couches corticales et de leur composition par les colorations de Golgi et de Nissl (adaptée d'après Ranson & Clark 1959).

Le cortex SI contient des agrégats granulaires dans les régions des vibrisses, des pattes antérieures et postérieures. Ces zones granulaires se situent dans la couche IV (Dawson & Killackey 1987). Il existe, autour des zones granulaires, des zones périgranulaires formant des bandes de cortex moins granulaire, larges de 100 à 300 μm . Enfin, une zone dysgranulaire est intercalée entre la représentation de la face et celle des membres (*figure 10*).

1.7.2. Les afférences

Les informations sensorielles sont transmises au cortex à partir des noyaux thalamiques via les axones des neurones thalamocorticaux. Ces axones se projettent premièrement dans la couche IV, mais aussi, en plus faible proportion, dans les couches III et VI (LeVay & Gilbert 1976 ; Hubel et coll. 1978 ; Landry & Deschenes 1981 ; Garraghty & Sur 1990 ; Lübke et coll. 2000 ; Staiger et coll. 2000). Les cellules de la couche IV montrent la plus courte latence en réponse à des stimuli sensoriels (Armstrong-James et coll. 1992 ; Welker et coll. 1993). Des études anatomiques, pharmacologiques et électrophysiologiques ont permis d'établir le trajet du flux d'information vertical principal à travers le cortex. L'information sensorielle est acheminée dans les couches corticales selon les modèles suivants : (1) couche IV → couches II/III → couche V → couche VI (Bolz et coll. 1989 ; Schwark & Jones 1989) ou (2) couche IV → couches II/III/V → couche VI (Armstrong-James et coll. 1992).

En plus du flux d'information vertical, il existe des interconnexions horizontales qui intègrent les différentes informations des régions avoisinantes et de zones corticales plus spécifiques ou plus distantes. Les projections horizontales excitatrices s'établissent principalement à partir des cellules pyramidales des couches II/III et V et se projettent préférentiellement vers les couches supra- infragranulaires (Schwark & Jones 1989 ; Tanifuji et coll. 1994).

1.7.3. Le cortex somesthésique primaire

1.7.3.1. Afférences thalamiques

Le cortex somesthésique primaire (SI) reçoit la majorité des afférences sensorielles du thalamus ventro-basal (**figures 5C et 9**). Les neurones du VPM se projettent vers les neurones granulaires de la zone de représentation de la face et des vibrisses. Les neurones du VPL se projettent vers les aires de représentation des pattes postérieures et antérieures (**figure 10**). Les zones dysgranulaires (DZ) et périgranulaires (PGZ) de SI reçoivent en outre des afférences en provenance du groupe postérieur du thalamus (Po) (Koralek et coll. 1988 ; Fabri & Burton 1991b ; Lu & Lin 1993). Les neurones des zones dysgranulaires sont activés par la stimulation des récepteurs des tissus profonds (articulations et muscles).

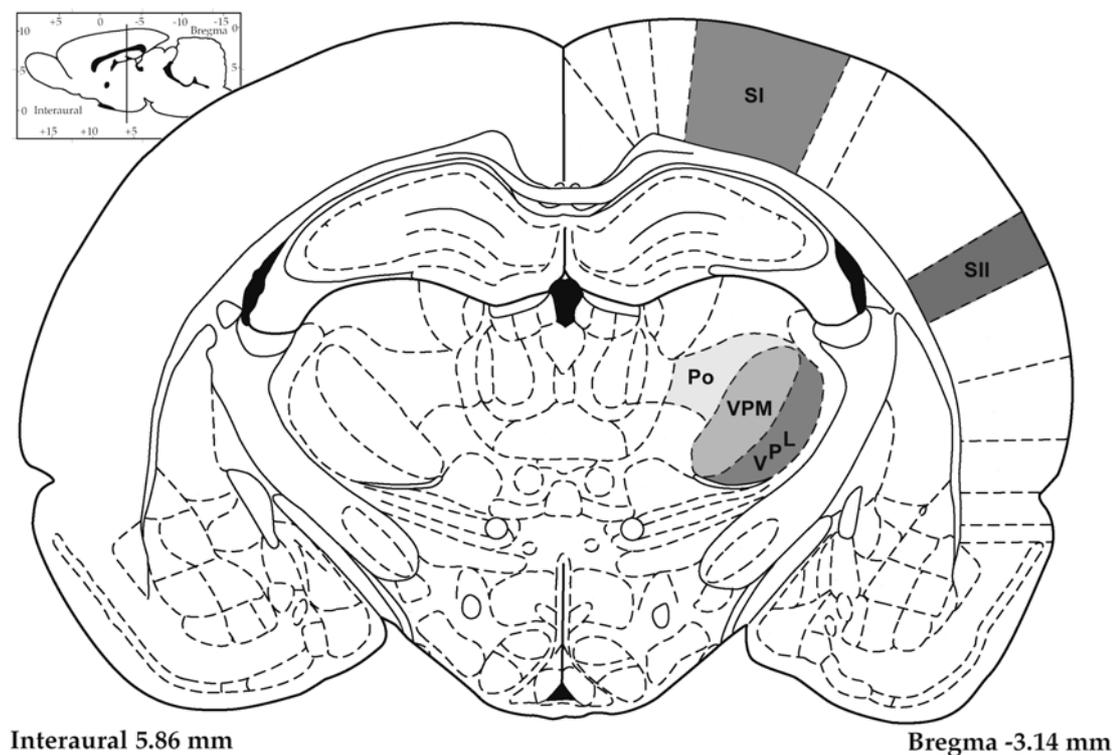


Figure 9 : Localisation sur une coupe frontale de rat des noyaux du thalamus et du cortex somesthésique. SI : cortex somesthésique primaire ; SII : cortex somesthésique secondaire ; VPL : noyau ventro-postéro-latéral ; VPM : noyau ventro-postéro-médian ; Po : noyau thalamique postérieur (d'après Paxinos & Watson 1986).

Chez le rat, le cortex moteur et le cortex SI se chevauchent partiellement (**figure 11**). Cette région de chevauchement est définie comme la zone dans laquelle (1) un mouvement est obtenu par une stimulation électrique de faible intensité, et (2) où des réponses neuronales peuvent être enregistrées en réponse à une stimulation cutanée. Cette partie occupe une bande de 1 mm de large contenant une représentation du pied et de la main (Sanderson et coll. 1984). Cette zone de chevauchement reçoit des afférences thalamocorticales du VPL mais aussi du noyau ventro-latéral du thalamus (Donoghue et coll. 1979).

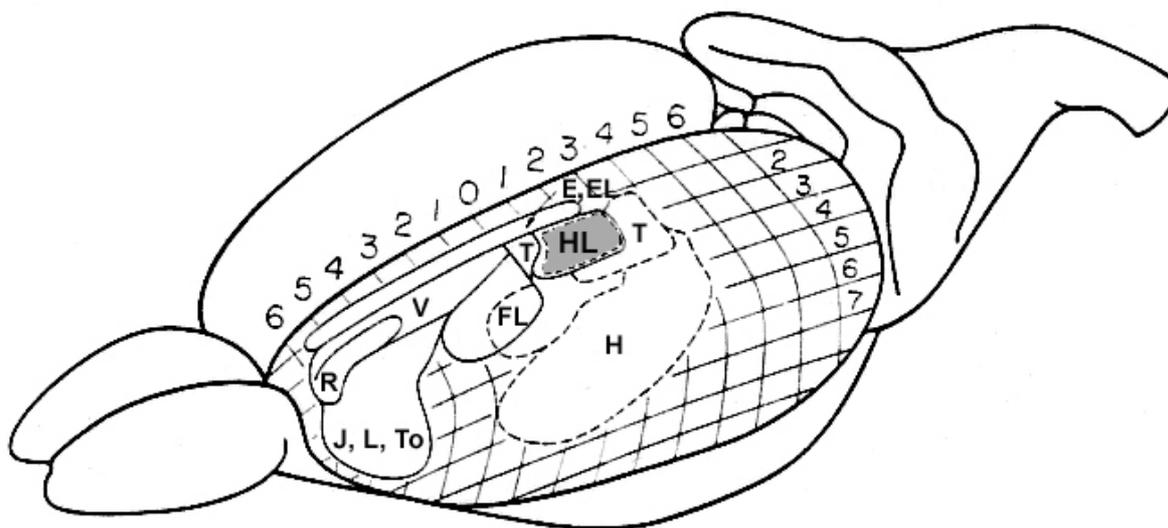


Figure 11 : Représentation somatotopique du corps de rat dans l'aire motrice primaire (lignes pleines) et l'aire somesthésique primaire (lignes pointillées). La région en gris (HL) correspond à l'aire de représentation des membres postérieurs. E : œil; EL : paupière ; FL : patte antérieure ; HL : patte postérieure ; T : tronc ; H : tête ; V : vibrisses ; J : mâchoire ; L : lèvre ; To : langue ; R : museau (d'après Hall & Lindholm 1974).

1.7.4. Le cortex somesthésique secondaire

Le cortex somesthésique secondaire (SII) est localisé caudalement et latéralement par rapport à SI (**figure 10**). Il contient une autre représentation somatotopique complète du corps et de la face (Carvell & Simons 1986). SII reçoit les terminaisons axonales du noyau ventral postérieur et du groupe postérieur du thalamus (Carvell & Simons 1987). Les terminaisons provenant du noyau postérieur du thalamus se projettent dans les couches I et IV (Herkenham 1980). Il existe des connexions réciproques entre SI et SII (Koralek et coll. 1990).

1.7.5. Les efférences corticales

Le cortex somatosensoriel envoie des axones vers le thalamus, les noyaux des colonnes dorsales et d'autres régions corticales. Les neurones corticothalamiques sont localisés dans les couches pyramidales V et VI. Ils se projettent vers le complexe ventro-basal, le groupe postérieur du thalamus et le noyau réticulé thalamique (Chmielowska et coll. 1989 ; Felmeyer & Sakmann 2000 ; Veinante et coll. 2000). Des neurones localisés dans la couche V du cortex se projettent vers les noyaux gracile et cunéiforme.

Les neurones des couches II, III et Va des zones granulaires et des couches II à VI des zones dysgranulaires de SI envoient des axones vers le cortex SII (Koralek et coll. 1990). Il existe aussi des connexions réciproques entre SI et SII (Koralek et coll. 1990). Les neurones des cortex SI et SII se projettent vers le cortex moteur ipsilatéral (Akers & Killackey 1978 ; Reep et coll. 1990).

2. La plasticité du système somesthésique

L'expérience sensorielle est essentielle à l'établissement et au maintien d'une organisation topographique de notre corps dans le système somesthésique. Bien que longtemps considérée comme fixée pour la vie, cette organisation topographique est dynamique et susceptible de profonds changements en fonction de l'expérience sensorielle. La plasticité topographique, ou représentationnelle, est un terme utilisé pour définir des changements induits dans l'organisation des cartes topographiques sensorielles ou motrices. Cette organisation, dite idiosyncrasique, est propre à chaque organisme : elle reflète l'expérience individuelle.

Chez l'animal adulte, les données de la littérature visant à caractériser la plasticité du système nerveux induite par une modification de l'expérience sensorielle sont abondantes. Tous les systèmes sensoriels sont concernés : somesthésique, auditif et visuel (Buonomano & Merzenich 1998 ; Gilbert 1998 ; Jain et coll. 1998 ; Jones 2000 ; Calford 2002). Cette partie du mémoire n'est pas une revue exhaustive ; elle s'attache à examiner des études en relation étroite avec nos propres travaux de recherche. Par conséquent, les effets d'une modification du message sensoriel afférent sur l'organisation des cartes de représentation topographiques corticales et sous-corticales seront décrits, qu'il s'agisse d'une diminution du flux d'informations sensorielles (amputation, section de nerf, anesthésie locale, hypodynamie-hypokinésie, immobilisation) ou d'une augmentation (stimulation cutanée ou nerveuse).

2.1. Plasticité corticale

2.1.1. Conséquences de l'amputation

L'amputation d'un doigt ou d'un membre induit des perturbations irréversibles du flux d'informations sensorielles vers le cortex somesthésique et les zones sous-corticales. La plasticité du système nerveux à court et à long terme a été étudiée avec ce modèle de déafférentation fonctionnelle chez de nombreuses espèces animales.

Merzenich et collaborateurs (1984) ont examiné la représentation corticale de la main dans l'aire sensorielle 3b du cortex somesthésique primaire du singe adulte après l'amputation d'un ou deux doigts. La représentation topographique dans l'aire 3b des doigts adjacents au(x) doigt(s) amputé(s) s'étend de quelques millimètres dans la zone

déafférentée. Les changements topographiques majeurs sont limités à une zone corticale de 500 à 700 μm de chaque côté des limites initiales de la représentation du doigt déafférenté. Ils sont observés à long terme : entre deux et huit mois après l'amputation.

Byrne & Calford (1991) ont réalisé l'amputation d'un ou plusieurs doigts chez le rat adulte (**Figure 12**). Immédiatement après l'amputation, les neurones de l'aire corticale recevant à l'origine les influx du doigt déafférenté ne sont pas silencieux, mais répondent à la stimulation de régions cutanées adjacentes, telles que les autres doigts et la patte. Ceci met en évidence l'émergence d'une plasticité à court terme, de l'ordre de quelques minutes, dans le système nerveux somesthésique. Cet envahissement de la zone déafférentée se traduit par un élargissement des champs récepteurs corticaux. Il existe deux types d'évolution dans l'organisation des champs récepteurs : dans le premier cas, les champs récepteurs s'élargissent fortement et leur taille reste anormalement élevée jusqu'à la fin de l'expérience ; dans le deuxième cas, après une période où la taille des champs récepteurs augmente considérablement, on observe un rétrécissement de celle-ci après 30 à 45 minutes, la taille finale restant cependant supérieure à celle d'origine. De telles observations de réorganisation à court terme ont aussi été observées après l'amputation d'un doigt chez la chauve-souris ou le singe (Calford & Tweedale 1988, 1991). Pour la chauve-souris, bien que l'élargissement des champs récepteurs soit immédiat, leur rétrécissement éventuel n'est observé que dans la semaine suivant l'amputation.

2.1.2. Conséquences de la section de nerf

La section de nerf induit des modifications irréversibles du flux d'informations afférentes. La déafférentation par section nerveuse est différente de l'amputation, car les membres sont innervés par plusieurs nerfs, et il est possible d'étudier l'influence d'un nerf par rapport à un autre sur l'organisation du système nerveux.

Chez le rat, les nerfs sciatique et saphène innervent les pattes postérieures. Dans le cortex somesthésique primaire, environ 85 % de la représentation de la patte répond à des influx cutanés provenant du nerf sciatique, et 15 % à des influx provenant du nerf saphène. Un à deux jours après la section du nerf sciatique, la représentation des influx du nerf saphène s'élargit dans la région allouée à l'origine au nerf sciatique. Au bout de 5 mois, la projection des influx cutanés du nerf saphène représente 50 % de l'aire corticale correspondant à la patte (Wall & Cusick 1984).

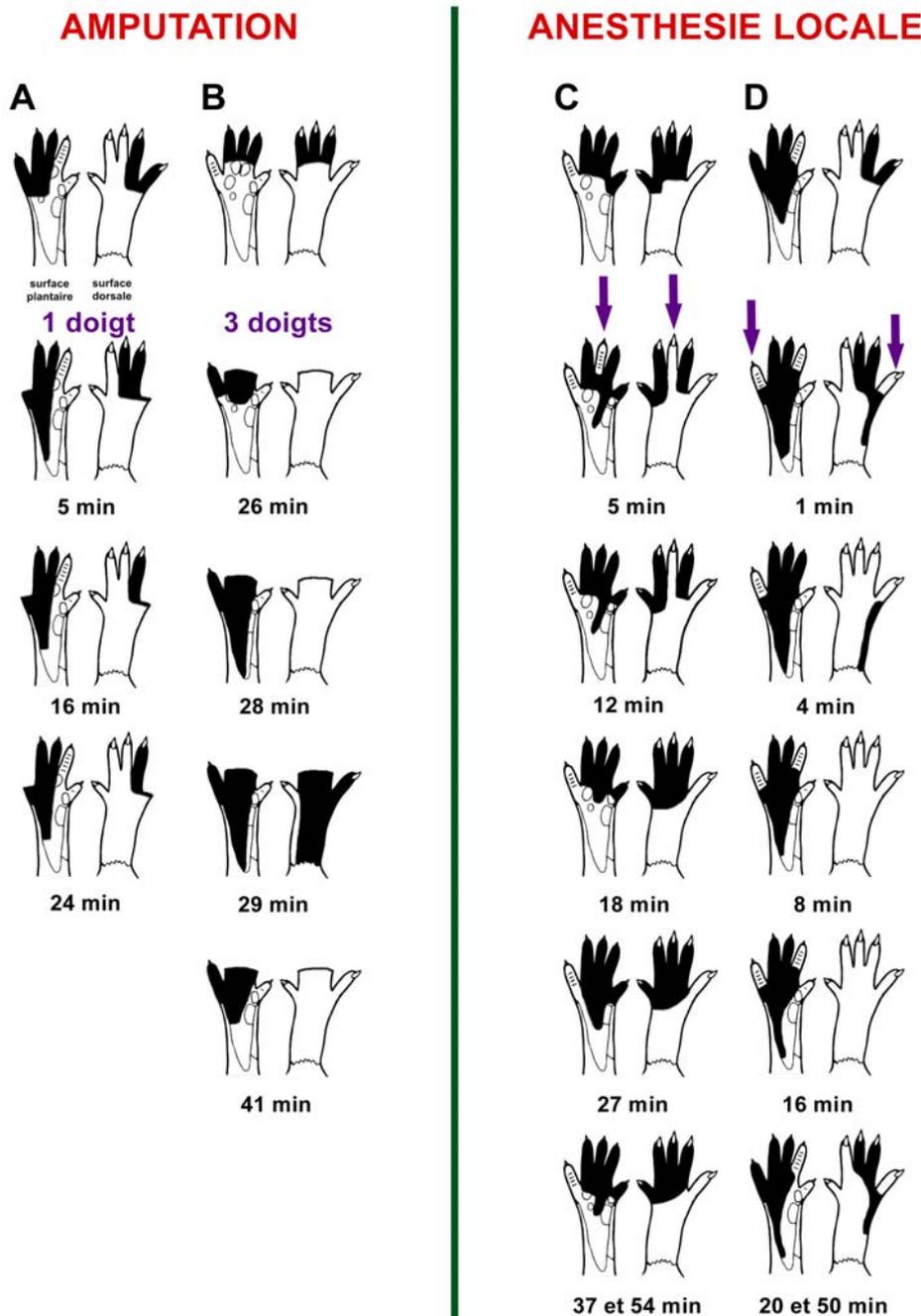


Figure 12 : Effets de l'amputation ou de l'anesthésie locale de un ou plusieurs doigts sur la taille, la topographie et la localisation des champs récepteurs des neurones déafférentés chez le rat. A. Un doigt est amputé. Au bout de 16 min, le nouveau champ récepteur est définitif. B. Trois doigts sont amputés. Le champ récepteur s'élargit jusqu'à 29 minutes après l'amputation, puis rétrécit pour présenter une taille et une localisation finales après 41 minutes. C. Un doigt est anesthésié. Après l'effet de l'anesthésie, le champ récepteur retrouve ses caractéristiques de base. Par contre, en D, le champ récepteur reste plus grand. Les flèches indiquent le doigt anesthésié. D'après Byrne & Calford 1991.

Chez le singe adulte, une section périphérique de nerf entraîne une réorganisation de la représentation somatotopique du cortex somesthésique primaire (Merzenich et coll. 1983a,b, 1984 ; Kaas et coll. 1983 ; Turnbull & Rasmusson 1990 ; Kaas 1991 ; Jain et coll. 1998 ; Jones et coll. 2002). Si la cartographie du cortex est réalisée immédiatement après la section du nerf, l'aire corticale dénervée est réduite. Elle est envahie par les représentations des surfaces cutanées adjacentes, dont l'innervation est maintenue. Cependant, des zones « non-répondantes » sont observées dans le cortex déafférenté. Après trois semaines, ces zones silencieuses sont complètement réactivées (Merzenich et coll. 1983b). Initialement, les champs récepteurs sont grands dans le cortex réorganisé. La somatotopie est peu discernable. Par contre, après plusieurs semaines, ils deviennent plus petits et une somatotopie est rétablie (Merzenich et coll. 1983b).

A plus long terme (plusieurs mois à plusieurs années), la représentation corticale de la surface cutanée déafférentée est occupée par l'étendue des représentations des surfaces cutanées adjacentes (Merzenich et coll. 1983a). En fait, la réinnervation des zones silencieuses au cours des mois suivants induit un remodelage des représentations topographiques (Merzenich et coll. 1983b).

Enfin, chez le singe, Florence et collaborateurs (1994) ont étudié les conséquences de la régénération d'un nerf préalablement sectionné, puis suturé. Après plusieurs mois, la régénération nerveuse s'est établie. Le nerf régénéré est capable de réactiver une grande partie du territoire cortical d'origine. Néanmoins, l'organisation somatotopique reste fortement anormale et les champs récepteurs sont plus grands.

2.1.3. Conséquences de l'anesthésie locale

L'avantage de réaliser l'anesthésie locale d'une région cutanée est que l'on peut établir la représentation topographique d'un membre ou ses champs récepteurs corticaux avant, pendant, et après l'anesthésie. L'anesthésie permet d'étudier l'effet à court terme d'une suppression du message afférent. En outre, ce système de déafférentation présente l'avantage d'être facilement réversible.

L'injection sous-cutanée d'anesthésiques locaux comme la lidocaïne induit une réorganisation corticale très rapide de la surface cutanée anesthésiée. En quelques minutes, les zones adjacentes non-anesthésiées envahissent la région corticale déafférentée et les champs récepteurs corticaux sont plus grands (Byrne & Calford 1991 ; Calford & Tweedale 1991). Cependant, une fois l'action de l'anesthésie locale terminée, la taille des champs récepteurs diminue, soit pour retrouver leur taille et leur localisation de départ, soit pour

rester quelquefois légèrement plus grande (**figure 12**). Dans de rares cas, l'expansion est maintenue une heure après l'anesthésie (Byrne & Calford 1991).

2.1.4. Conséquences de l'hypodynamie-hypokinésie

Chez le rat, les conditions d'hypodynamie (absence de charge corporelle sur les membres postérieurs) et d'hypokinésie (réduction de l'activité motrice) sont obtenues par l'élévation du train postérieur de l'animal selon le modèle de Morey (1979). En condition d'hypodynamie-hypokinésie (HH), les pattes postérieures ne sont plus en contact avec le sol. Par conséquent, l'activation des récepteurs cutanés des membres postérieurs est réduite. Ce modèle induit alors une perturbation prolongée et continue du flux d'informations sensorielles provenant des pattes postérieures vers le cortex somesthésique.

Chez le rat, la réorganisation corticale de la représentation des pattes postérieures, après 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie, a été démontrée au laboratoire par Langlet et collaborateurs (1999). Après 14 jours d'HH, la taille de la représentation corticale des pattes postérieures diminue (de -25 à -45 %). La proportion de champs récepteurs de petite taille diminue également au profit de celle des champs récepteurs de grande taille (+34 %). Le développement de cette plasticité corticale a aussi été étudié après 7 jours d'HH. Les résultats sont plus complexes : (1) pour quatre rats, l'aire corticale de représentation des membres postérieurs et les champs récepteurs ne sont pas modifiés ; (2) pour les cinq autres rats, il existe une augmentation considérable du nombre de sites non-répondants à la stimulation tactile légère (< 400 mg), ceci rendant impossible l'établissement de la carte de projection du membre postérieur.

Ce modèle, qui sera présenté dans le « *chapitre 3 des rappels bibliographiques* », offre plusieurs avantages. Par rapport à la section de nerf ou l'amputation, la voie nerveuse sensorielle n'est pas lésée ou interrompue. Par rapport à l'anesthésie, on peut étudier les effets à plus long terme d'une déafférentation. Dans ces conditions, il est aussi possible d'étudier la réversibilité des effets de l'HH sur la plasticité corticale. Cependant, aucun travail n'a été réalisé pour déterminer l'influence d'un retour aux conditions sensorielles normales après une période d'HH. Cette étude fera l'objet du premier chapitre des résultats de ce mémoire.

2.1.5. Conséquences de l'immobilisation

Coq & Xerri (1999) ont plâtré une patte antérieure de rat pendant 7 à 14 jours. Cette privation sensorimotrice induit une réduction importante (-50 %) de la zone de représentation corticale allouée au membre plâtré. Par contre, la taille des champs récepteurs cutanés dans cette zone n'est pas modifiée. Ces auteurs observent l'expansion de zones non-cutanées (c'est-à-dire répondant à des stimulations fortes) intercalées topographiquement entre les zones cutanées de la carte de représentation de la patte antérieure. Si le plâtre est retiré après 7 jours, et que la cartographie est réalisée après 7 jours de récupération fonctionnelle, les modifications de représentation corticale persistent.

2.1.6. Conséquences de stimulations périphériques

Chez le chat adulte, la stimulation électrique de la branche dorsale du nerf ulnaire innervant la patte antérieure induit, au niveau de la zone de représentation corticale des pattes antérieure et postérieure, une augmentation (x3) de la taille des champs récepteurs cutanés (Recanzone et coll. 1990). Les champs récepteurs s'élargissent de manière continue au cours des premières heures de stimulation puis se stabilisent au bout de 6 à 7 heures de stimulation électrique. Des résultats identiques ont été observés par Jenkins et collaborateurs (1990). Chez le rat adulte, l'expansion corticale à court terme de la représentation cutanée du doigt 3 de la patte postérieure dans la couche IV du cortex somesthésique primaire a également été attestée par la stimulation électrique de ce doigt pendant deux heures (Li et coll. 1996).

Chez le rat, l'application synchrone de stimulations tactiles sur deux régions cutanées restreintes de la patte postérieure (orteil + coussinet palmaire) induit en quelques heures une réorganisation réversible dans le cortex somesthésique primaire qui se caractérise par : (1) une augmentation de la représentation corticale des sites cutanés stimulés, (2) l'apparition de champs récepteurs multiples avec un déplacement de leurs frontières vers les territoires cutanés stimulés (Godde et coll. 1996).

Une stimulation tactile délivrée dans des contextes comportementaux correspondant au registre naturel des animaux peut aussi induire un remodelage des cartes dans le cortex somesthésique primaire. Tout d'abord, chez le singe, la fusion chirurgicale de la peau de deux doigts adjacents (syndactylie) entraîne, après plusieurs mois d'utilisation couplée, une unification de la représentation corticale des territoires cutanés fusionnés. Des champs récepteurs englobant les régions cutanées accolées apparaissent (Allard et coll. 1991). Cette plasticité corticale est réversible car la séparation des doigts accolés provoque un retour à l'individualisation de leur représentation spatiale, liée à la ségrégation spatiale des champs

récepteurs correspondants. Recanzone et collaborateurs (1992a) ont appliqué des stimulations tactiles à différentes fréquences sur un doigt dans une épreuve de discrimination de fréquence (détection d'un écart de fréquence par rapport à une fréquence standard) durant une période de 3 à 20 semaines. La cartographie de l'aire de représentation de la main, dans l'aire 3b du cortex somesthésique primaire, a révélé une expansion sélective de la zone corticale dévolue au territoire cutané stimulé. L'organisation topographique de cette zone est plus complexe. Ces auteurs ont également observé une augmentation de la taille des champs récepteurs (Recanzone et coll. 1992b,c,d). Dans une autre étude, des singes sont entraînés 30 minutes par jour durant plusieurs jours à une tâche naturelle de dextérité digitale. Cette tâche consiste à récupérer des boulettes de banane dans des puits de profondeur et de diamètre différents. Xerri et collaborateurs (1996, 1999) ont observé dans l'aire somesthésique 3b une expansion topographique (x2) de la zone de représentation corticale des surfaces cutanées des phalanges distales principalement engagées dans la tâche comportementale, et une réduction ($\div 2$) de la taille des champs récepteurs localisés sur ces surfaces. Enfin, une étude concerne les effets du comportement d'allaitement chez la rate sur le remodelage des cartes corticales (Xerri et coll. 1994). L'allaitement induit des stimulations naturelles intenses et épisodiques des surfaces ventrales pileuses entourant les tétines. Ces stimulations entraînent, au niveau de SI, une expansion sélective de la représentation des territoires ventraux antérieur et postérieur.

2.1.7. Conséquences de modifications de l'environnement

L'exposition à des environnements enrichis ou appauvris induit différentes expériences sensorimotrices qui peuvent altérer les représentations topographiques corticales chez les mammifères adultes.

En environnement enrichi, plusieurs rats sont placés dans une même cage pour favoriser les interactions sociales. La cage est de grande taille et contient de nombreux objets de forme et de texture différentes, des tunnels et des roues, pour favoriser l'expérience tactile (Coq & Xerri 1998). Pour des rats placés dans cet environnement pendant plusieurs mois, l'aire de représentation des membres antérieurs (voués à de nombreuses manipulations et interactions avec l'environnement) dans le cortex somesthésique primaire est élargie (x1,5). De plus, cette carte topographique présente une meilleure résolution spatiale, car les champs récepteurs de la surface glabre sont plus petits (Xerri et coll. 1996 ; Coq & Xerri 1998).

En environnement appauvri, les relations sociales et sensorielles sont abolies. Les rats sont placés en cage individuelle, dénuée de tout objet ou structure de jeux. Pour des

rats placés dans cette situation pendant deux à quatre mois, il se produit une altération de la représentation corticale des membres antérieurs, qui se caractérise par des champs récepteurs de la peau glabre plus grands alors que ceux de la surface pileuse de la patte restent inchangés, et par l'émergence de réponses non-cutanées (Xerri et coll. 1996 ; Coq & Xerri 1999).

2.2. Plasticité dans les structures sous-corticales

La plasticité topographique du cortex somesthésique en réponse à une modification de l'expérience sensorielle a été démontrée dans les paragraphes précédents. L'influence des influx périphériques sur la plasticité n'est cependant pas réservée au cortex cérébral mais intervient à des niveaux multiples tels que la moelle épinière, le tronc cérébral, le thalamus.

2.2.1. Plasticité au niveau de la moelle épinière

La plasticité des cartes de représentation somatotopique a été étudiée dans la moelle épinière, mais les données sont peu nombreuses et parfois controversées.

La section des nerfs sciatique et saphène chez le rat se caractérise par l'absence de champs récepteurs dans la corne dorsale de la région lombaire de la moelle épinière (Devor & Wall 1981). Ces nerfs innervent essentiellement les pieds et les orteils. Cependant, quatre à cinq jours après la section, de nombreuses cellules déafférentées présentent de nouveaux champs récepteurs qui englobent la cuisse ou le bas du dos. Ces cellules de la moelle épinière sont en fait innervées par des terminaisons nerveuses intactes de zones cutanées adjacentes. Si le nerf est ensuite suturé et que la régénération s'établit au cours des mois suivant, la réorganisation spinale est réversible. Les afférences du pied et des orteils sont réintégrées dans la représentation somatotopique de la corne dorsale de la moelle épinière (Devor & Wall 1981 ; Lisney 1983).

Ces deux études ont été remises en cause par Pubols (1984), qui n'observe pas cette réorganisation somatotopique dans la corne dorsale de la moelle épinière. Son étude a été réalisée chez le chat, 1 à 98 jours après la section de nerf. Les mêmes conclusions ont été faites par Brown et collaborateurs (1984) après la section des nerfs sciatique et saphène chez le chat. Dans toutes ces expériences, il apparaît que les neurones de la corne dorsale n'ont aucun champ récepteur cutané discernable entre 19 et 55 jours après la section des nerfs.

Cependant, des études plus récentes réalisées après section de nerf (Wilson & Snow 1987 ; LaMotte et coll. 1989) ou après régénération (Koerber & Mirnicks 1996) témoignent en faveur d'une réorganisation de la taille, de la topographie et de la localisation des champs récepteurs, et de changements dans l'organisation somatotopique des zones cutanées déafférentées.

2.2.2. Plasticité au niveau du tronc cérébral

La plasticité dans le tronc cérébral a été étudiée dans les noyaux des colonnes dorsales et dans les noyaux trigéminaux, qui sont les relais de l'information sensorielle du corps et de la face. Différentes expériences de déafférentation fonctionnelle obtenues après section de nerf (Dostrovsky et coll. 1976 ; Kalaska & Pomeranz 1982), amputation (Florence & Kaas 1995), lésion chimique (Rhoades et coll. 1987) et anesthésie locale (Pettit & Schwark 1993) ont été réalisées respectivement chez le poulet, le singe et le chat. Ces expériences présentent les mêmes conclusions : les cellules déafférentées présentent des champs récepteurs périphériques plus grands (Millar et coll. 1976) ou nouveaux (Pettit & Schwark 1993). Quelquefois, des cellules auparavant silencieuses répondent à des influx de régions situées à proximité de celles déafférentées (Dostrovsky et coll. 1976 ; Kalaska & Pomeranz 1982).

2.2.3. Plasticité au niveau du thalamus

Les expansions de la taille des champs récepteurs et de la représentation de zones cutanées déafférentées ont aussi été caractérisées dans le thalamus chez de nombreuses espèces animales (Nicoletis et coll. 1993 ; Jain et coll. 1998 ; Parker et coll. 1998 ; Jones 2000).

Chez le rat, des lésions réalisées dans le noyau gracile au niveau des zones de projection des influx sensoriels provenant de la patte postérieure, entraînent l'expansion de la représentation de la patte antérieure dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus. Cette expansion atteint 25 %, que ce soit une semaine ou un mois après la déafférentation (Parker et coll. 1998).

La déafférentation sensorielle périphérique par l'anesthésie locale de la face induit chez le rat une réorganisation immédiate et réversible d'une grande partie de la carte de représentation dans le noyau ventro-postéro-médian du thalamus (VPM). Les modifications concernent aussi les champs récepteurs qui deviennent plus grands. De plus, les propriétés de réponse spatiotemporelle des neurones unitaires du VPM associés à la face sont

différentes. En effet, il existe dans le VPM des neurones présentant des réponses de courte latence (4-6 ms : SLRs pour « *short latency responses* ») et d'autres présentant des réponses de longue latence (15-25 ms : LLRs pour « *long latency responses* »). L'anesthésie de la face provoque immédiatement le démasquage des neurones à SLRs en réponse à la stimulation des régions cutanées adjacentes, et le maintien ou l'augmentation de LLRs en réponse à la stimulation de zones entourant la région anesthésiée (Nicoletis et coll. 1993).

Chez le rat, le chat, et le singe, des résultats identiques ont été observés après amputation (Shin et coll. 1995 ; Florence et coll. 2000), section de nerf périphérique (Garraghty & Kaas 1991), blocage réversible des influx des noyaux des colonnes dorsales par le froid (Fadiga et coll. 1978) ou anesthésie locale par injection sous-cutanée de lidocaïne (Faggin et coll. 1997). L'ensemble de ces résultats démontre en fait que le thalamus présente les mêmes phénomènes de plasticité à court et à long terme que le cortex somatosensoriel en réponse à une diminution de l'information sensorielle.

2.3. Origine de la plasticité

Comme nous l'avons vu depuis le début de ce chapitre, des stimulations ou des lésions périphériques induisent une plasticité aux niveaux sous-corticaux et corticaux. Cependant, dans quelle structure la plasticité s'établit-elle à l'origine ? S'agit-il de modifications indépendantes dans les aires sensorielles corticales (1) ou sous-corticales (2) ? S'agit-il d'un mécanisme de type « *bottom-up* » (3), qui serait initié dans les zones sous-corticales puis remonterait au cortex ? S'agit-il d'un mécanisme de type « *top-down* » (4), qui débiterait dans le cortex et se répercuterait ensuite aux niveaux inférieurs ? Enfin, la plasticité dépendante de l'expérience sensorielle se développerait-elle de manière simultanée aux différents niveaux de la voie somatosensorielle (5) ?

2.3.1. Plasticité uniquement corticale

Quand Merzenich et collaborateurs (1983a) ont décrit des modifications de la représentation des cartes somatosensorielles corticales chez le singe adulte à la suite d'une déafférentation, il a été naturel de penser que l'origine de la plasticité était le cortex cérébral. Plus récemment, des études ont montré que le fait de couper toutes les vibrisses d'un rat sauf une (Fox 1994), ou l'inverse (Glazewski et coll. 1998), entraîne l'expression d'une plasticité corticale qui dépend de connexions intracorticales, puisque les modalités de réponse dans le thalamus ne sont pas affectées. Cette plasticité n'est pas accompagnée par des changements de la taille des champs récepteurs au niveau des zones sous-corticales

(Glazewski et coll. 1998 ; Wallace & Fox 1999a,b). Ces auteurs en ont conclu que la plasticité était strictement corticale.

2.3.2. Plasticité uniquement sous-corticale

Chez le chat, l'injection d'anesthésique local (lidocaïne) dans les noyaux des colonnes dorsales entraîne l'émergence rapide de nouveaux champs récepteurs dans ces noyaux (Pettit & Schwark 1993). Cette plasticité est observée même si les influences corticales sont supprimées. Ainsi, cette étude suggère que le cortex n'intervient pas dans l'induction de nouveaux champs récepteurs, et que la plasticité toucherait uniquement les structures sous-corticales.

2.3.3. Les mécanismes de type « *bottum-up* »

Un des arguments en faveur d'un mécanisme de type « *bottum-up* » est que, dans la voie sensorielle, le traitement de l'information est séquentiel puisque les influx sensoriels parcourent d'abord les noyaux des colonnes dorsales, puis le thalamus et enfin le cortex. La plasticité ayant lieu dans les zones sous-corticales serait alors relayée au cortex par l'étendue importante des réseaux neuronaux sous-corticaux.

Xu & Wall (1999) ont étudié les effets d'une section de nerf sur l'organisation topographique et des champs récepteurs dans le noyau cunéiforme (noyau des colonnes dorsales) et le cortex somesthésique de singe adulte. Dans les quelques minutes qui suivent la déafférentation, la localisation des champs récepteurs, l'organisation somatotopique, et les propriétés spatiales de représentation (localisation, continuité, taille) sont changées dans le noyau cunéiforme. Pour ces auteurs, la réorganisation corticale est en partie dépendante des mécanismes qui induisent des changements dans les noyaux des colonnes dorsales. De tels résultats ont également été observés par Jain et collaborateurs (1997). Au niveau thalamique, la section de nerfs périphériques chez le singe entraîne un élargissement des champs récepteurs et une réorganisation somatotopique de la main dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL). Cette réorganisation a aussi lieu dans le cortex (Garraghty & kaas 1991).

Pons et collaborateurs (1991) ont observé des modifications à plus long terme à la suite d'une déafférentation sensorielle par section de nerf au niveau d'un membre supérieur chez des singes. Douze ans plus tard, la cartographie corticale montre que l'aire associée au membre supérieur est fortement envahie (environ 14 mm) par l'aire de représentation de la face. Habituellement, l'expansion des zones corticales adjacentes s'étend sur 1 à 2 mm dans

la zone déafférentée. Cette expansion est expliquée par l'étendue et le chevauchement limités à cette distance des zones de projections thalamocorticales (Merzenich et coll. 1983a,b). Dans le cas présent, l'influence unique des zones de projections thalamocorticales est insuffisante. Il faut alors tenir compte de la divergence des connexions entre le tronc cérébral et le thalamus, puis entre le thalamus et le cortex. Les cartes de représentation du corps sont restreintes à de plus petites surfaces dans le tronc cérébral et dans le thalamus que dans le cortex. Par conséquent, la réorganisation extensive des cartes corticales somatosensorielles peut être produite par de petites expansions et réductions des aires de représentation dans le tronc cérébral et le thalamus. Un petit changement dans la représentation résultant de modifications d'influx provenant des afférences primaires des noyaux des colonnes dorsales peut être amplifié dans le cortex par la divergence des projections thalamocorticales (Pons et coll. 1991 ; Jones 2000).

Cependant, tous les mécanismes thalamocorticaux qui conduisent à la réorganisation corticale ne sont pas forcément liés à la divergence. L'étude de la plasticité thalamique et corticale a été faite chez le singe après l'amputation d'un bras (Florence et coll. 2000). Les enregistrements électrophysiologiques sont réalisés dans les noyaux ventro-postérieurs du thalamus et dans l'aire 3b du cortex. Plusieurs années après l'amputation, la zone de représentation de la face envahit celle de la main et les champs récepteurs s'élargissent. Cependant, les modifications sont beaucoup plus importantes dans le thalamus : (1) environ 47 % des neurones du thalamus répondent à la face contre 30 % dans le cortex ; (2) la taille des champs est supérieure dans le thalamus (+32 %) par rapport au cortex. Par conséquent, les changements sous-corticaux fournissent un substrat pour la réorganisation corticale mais l'ensemble des changements qui ont lieu dans le thalamus ne se répercute pas forcément dans le cortex.

2.3.4. Les mécanismes de type « *top-down* »

De nombreuses voies corticofuges assurent un lien important entre le cortex et les régions sous-corticales : ce sont les connexions corticothalamiques et corticobulbaires (Chmielowska et coll. 1989 ; Bourassa et coll. 1995).

Ergenzinger et collaborateurs (1998) ont montré, chez le singe, que l'inactivation du cortex par des agonistes des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) pendant une période prolongée entraîne l'expansion des champs récepteurs thalamiques. Cela suggère que le cortex pourrait exercer un effet inhibiteur tonique sur le thalamus, et que le maintien de l'organisation des champs récepteurs dépend de l'intégrité du cortex.

La perfusion de muscimol (agoniste GABAergique), au niveau de la zone corticale de représentation des vibrisses, inactive cette zone du cortex pendant plusieurs heures. Pendant ce temps, des injections sous-cutanées de lidocaine sont réalisées pour bloquer les influx provenant des fibres nerveuses innervant les vibrisses. Dans ces conditions, le démasquage de nouvelles réponses sensorielles et l'expansion de la taille des champs récepteurs dans le noyau ventro-postéro-médian (VPM) du thalamus sont réduits. Ceci implique un rôle du cortex dans la plasticité thalamique (Krupa et coll. 1999). Les projections corticothalamiques ne contribuent pas seulement à la définition des champs récepteurs spatiotemporels dans le VPM, mais donnent aussi une composante fondamentale qui conduit à la réorganisation thalamique immédiate observée après une déafférentation sensorielle. Les signaux originaires du cortex sont capables de moduler les volées sensorielles provenant des récepteurs périphériques.

Une conclusion similaire a été faite par Parker & Dostrovsky (1999), qui ont montré que la plasticité thalamique pouvait être induite par l'ablation du noyau gracile mais uniquement si le cortex était initialement intact. Cependant, une fois que la plasticité est induite, il n'y a pas de différence dans l'expression de la plasticité, que le cortex soit présent ou non. Ces deux études renforcent l'idée que le cortex est essentiel à l'induction d'une plasticité thalamique mais ne joue aucun rôle dans son maintien.

2.3.5. La réorganisation simultanée aux niveaux sous-corticaux et corticaux

On peut aussi penser qu'il n'y a pas forcément une origine spécifique à la plasticité dépendante de l'expérience sensorielle. La rapidité des interactions entre les différents relais par boucles interconnectées (« feedback » et « feedforward ») est susceptible de favoriser une réorganisation simultanée dans les différents niveaux.

Deux études vont dans ce sens. Chez le rat, l'anesthésie locale par injection sous-cutanée de lidocaine induit une réorganisation sensorielle simultanée et immédiate dans les noyaux des colonnes dorsales et dans le cortex (Panetsos et coll. 1995), et dans le thalamus et le cortex (Faggin et coll. 1997). La déafférentation sensorielle établie dans ces deux cas ne présente pas de séquence ascendante ou descendante pour l'établissement de la réorganisation dans les différents niveaux. Ces auteurs émettent l'hypothèse que la déafférentation déclenche des modifications très rapides de l'équilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs à travers l'ensemble du système somatosensoriel.

L'exposé des différentes expériences, visant à déterminer le point d'origine de la plasticité induite par l'expérience, montre bien la complexité des mécanismes mis en jeu dans la voie somesthésique. Il apparaît difficile de conclure de manière certaine quant à l'origine de la plasticité neuronale. Néanmoins, la multiplicité des hypothèses éveille l'envie d'aller plus loin.

3. L'hypodynamie-hypokinésie

3.1. Définition

L'hypodynamie-hypokinésie (HH) se définit par une diminution de la charge s'exerçant sur les muscles posturaux (*hypodynamie*) et par une réduction de l'activité motrice (*hypokinésie*). Différentes situations, naturelles ou expérimentales, caractérisent cet état. On peut notamment citer : la modification du champ gravitationnel (apesanteur, encore appelée impesanteur ou microgravité), la position assise, l'alitement prolongé, l'immersion, et la suspension partielle du corps. Dans tous les cas, il s'agit de conditions non traumatiques, sans lésion cutanée ou nerveuse.

3.2. Les différents modèles d'hypodynamie-hypokinésie

Les conditions d'hypodynamie et d'hypokinésie sont naturellement bien réunies au cours d'un vol spatial. Dans les conditions terrestres, l'organisme est constamment soumis à la force de gravitation (1G). Au cours du développement phylogénétique, notre organisme a développé des systèmes nous permettant de lutter contre l'attraction terrestre. En revanche, lors d'un vol spatial, la force de gravité est fortement diminuée. Le corps du spationaute se trouve en état d'apesanteur.

Du fait de contraintes expérimentales, des nombres limités de vols spatiaux chez l'Homme et/ou de biosatellites qui permettent l'utilisation d'animaux embarqués, des modèles terrestres mimant les effets de la microgravité ont été mis au point. Ces modèles, développés chez l'Homme et chez l'animal, permettent d'étudier les effets de l'hypodynamie-hypokinésie sur différents systèmes physiologiques (cardiovasculaire, musculo-squelettique et nerveux). Leur utilisation a permis d'apporter des éléments de réponse pour l'interprétation de phénomènes observés en microgravité spatiale.

3.2.1. La microgravité réelle

Lors d'un vol spatial, l'organisme humain est soumis à de nouvelles conditions : aucune charge corporelle ne s'exerce sur les membres postérieurs et leur activité motrice est

fortement réduite. De plus, les soles plantaires ne sont plus en contact avec le sol. Ce nouvel état va perturber les références fondamentales de notre organisme établies sur Terre, l'amenant alors à s'adapter progressivement face à ce nouveau contexte corporel ou environnemental.

Lors des premiers vols, il s'agissait plutôt de surveiller la santé des spationautes que d'étudier l'adaptation physiologique. Après cette première période caractérisée par l'observation scientifique des effets globaux du vol spatial, la recherche biomédicale spatiale a abordé deux nouvelles phases qui sont (1) l'explication (recherche fondamentale) et (2) la maîtrise des phénomènes physiopathologiques liés à la microgravité (médecine spatiale) (Güell 1997). Cependant, plusieurs problèmes se sont posés pour l'expérimentation animale ou humaine en microgravité. Premièrement, comme nous l'avons dit auparavant, les vols spatiaux sont peu nombreux et très coûteux, et deuxièmement, le nombre de tâches scientifiques à effectuer par l'équipage est très important. Ainsi, les expériences en vol doivent être ciblées et d'une relative simplicité. D'autres moyens ont ainsi été utilisés pour étudier les effets de la microgravité réelle sur l'organisme : il s'agit des vols paraboliques, des fusées sondes et des tours d'apesanteur. Les conditions de microgravité sont alors réelles mais de courte durée, puisque les périodes d'apesanteur obtenues varient de quelques secondes à une vingtaine de minutes seulement. Ces conditions sont utiles pour des études ponctuelles et ciblées, mais ne peuvent être utilisées pour observer des modifications physiologiques complexes ainsi que les adaptations de l'organisme à court ou à long terme, que ce soit pour le règne animal ou le règne végétal.

3.2.2. L'alitement prolongé (« *bed rest* »)

L'alitement est souvent utilisé pour permettre aux malades de recouvrer la santé. Lors de fractures ou de lésions musculaires, cette position permet d'ôter les tensions liées à la posture verticale et de réduire considérablement les dépenses énergétiques. Les agences spatiales européenne (ESA), française (CNES) et japonaise (NASDA) utilisent ce modèle dans le but de mimer les effets de la microgravité sur l'Homme. L'alitement prolongé consiste à placer les sujets en position anti-orthostatique, tête plus basse que les pieds, pour une durée de quelques heures à plusieurs mois. Le lit a une inclinaison de -6° par rapport à l'horizontale. Le sujet peut bouger et se retourner mais à aucun moment la tête ne doit être plus élevée que les pieds. La mise en position anti-orthostatique provoque (1) un transfert des liquides de l'organisme vers la partie thoraco-céphalique du corps dû à la disparition de la pression hydrostatique ; (2) une réduction de l'activité physique. Ce modèle a d'abord été utilisé pour étudier certains aspects de l'adaptation et du déconditionnement cardiovasculaire

en microgravité. Des expériences d'une durée de 30 jours chez des sujets masculins et féminins ont été ou sont programmées prochainement à Toulouse (dans les locaux du MEDES, programme ESA) pour étudier plus spécifiquement les modifications musculo-squelettiques liées à l'alitement prolongé.

3.2.3. L'immersion sèche (« *dry immersion* »)

L'immersion sèche des sujets en piscine pendant des périodes allant de quelques jours à plusieurs mois est utilisée uniquement par les scientifiques russes. Dans cette situation, le corps repose sur une bûche à la surface d'une piscine remplie d'eau dont la température est maintenue à 37 °C. Cette situation permet de réduire de façon considérable la charge imposée aux muscles posturaux puisque la surface d'appui du corps est soumise uniquement à l'action de la poussée d'Archimède qui exerce ses effets dans le sens contraire de la force d'attraction terrestre.

3.2.4. La natation

Au cours du déplacement d'un homme ou d'un animal, il existe des ajustements posturaux déclenchés sur la base des informations recueillies à partir des pressions exercées au sol. Robert et collaborateurs (2002) ont émis l'hypothèse qu'un entraînement de longue durée en milieu aquatique (15 à 20 heures par semaine), caractérisé par une stimulation différente des récepteurs plantaires, pouvait modifier la perception des conditions initiales d'appui sur le sol. En fait, comme cela est le cas en microgravité réelle, les nageurs se trouvent dans un milieu sensoriel appauvri, et on peut étudier notamment les modifications du seuil de détection des pressions plantaires.

3.2.5. La suspension des membres postérieurs

3.2.5.1. *Modèle humain*

Un modèle de suspension du membre inférieur chez l'Homme a été mis au point par Tesch et collaborateurs (1991). Il s'agit d'un modèle de suspension unilatérale de la jambe vers l'arrière, au moyen d'un harnais. La semelle de la chaussure de l'autre jambe est fortement épaissie afin de permettre l'extension du membre suspendu. Le sujet se déplace au moyen de béquilles. Ce modèle permet de supprimer la charge corporelle s'exerçant sur un membre et de limiter les mouvements, sans pour autant bloquer totalement l'articulation.

Il entraîne également le développement des perturbations musculaires (atrophie, diminution de la force de contraction) comparables à celles observées à la suite d'un alitement prolongé (Berg et coll. 1991).

3.2.5.2. Modèles animaux

Deux modèles ont été développés : (1) le modèle de suspension du train arrière du rat par la queue (Morey 1979) et (2) le modèle de suspension du rat avec harnais (Mussachia et coll. 1980). Dans ces situations, les pattes postérieures de l'animal ne sont plus en contact avec le sol, ce qui modifie le flux d'informations cutanées et proprioceptives. L'activité locomotrice est réservée aux pattes antérieures. Ce modèle a l'avantage de reproduire, chez le rat, le déplacement des liquides corporels vers la partie thoraco-céphalique du corps observé normalement lors d'un séjour en microgravité réelle.

3.3. Modifications structurales et fonctionnelles en réponse à l'HH

L'HH induit chez l'Homme et chez l'animal des perturbations au niveau de nombreux systèmes physiologiques, que ce soit au niveau tissulaire ou au niveau fonctionnel. Des modifications ont ainsi été décrites en ce qui concerne la régulation des réflexes vestibulo-oculaires, cardiovasculaires et posturaux. Les modifications des tissus musculaires, osseux et nerveux, ainsi que des systèmes immunitaire et hormonal ont également été rapportées (Nicogossian 1994). Mes travaux de doctorat sont basés essentiellement sur les modifications du système somesthésique en réponse à une période d'hypodynamie-hypokinésie. Par conséquent, le premier paragraphe ne sera qu'un bref rappel des modifications observées pour les grandes fonctions physiologiques. Le deuxième paragraphe décrira de manière plus spécifique les modifications décrites au sein des différents éléments du système nerveux.

3.3.1. Vue d'ensemble des modifications dans l'organisme en HH

L'HH induit de nombreuses modifications au niveau des réflexes vestibulo-oculaires. En microgravité, le dysfonctionnement de ce système est caractérisé par des illusions d'orientation visuelle, des sensations d'auto-inversion (impression que le corps ou le véhicule spatial change subitement d'orientation), le mal de l'espace, des sensations de vertiges et

d'étourdissement (Young et coll. 1986 ; Nicogossian 1994). L'origine de ces phénomènes résulte de l'existence d'un conflit au niveau du vestibule : les récepteurs qui détectent normalement le facteur gravité ne sont évidemment pas stimulés en condition d'apesanteur.

Les spationautes font également part d'illusions proprioceptives. Ces phénomènes sont assez surprenants. Par exemple, lorsque les spationautes s'agrippent aux parois du véhicule spatial et qu'ils se propulsent vers l'avant ou se repoussent vers l'arrière, ils se sentent immobiles et ont l'impression que c'est le véhicule spatial qui se déplace. Ils perçoivent avec difficulté les mouvements car leur organisme n'a plus la gravité comme référence (verticalité subjective) (Resche & Parker 1987 ; Nicogossian 1994 ; Correia 1998).

Le passage en apesanteur, du fait de l'absence de pression hydrostatique, induit une nouvelle répartition de la masse sanguine veineuse et des liquides extracellulaires de la moitié inférieure du corps vers la région thoraco-céphalique. Ce transfert liquidien est alors responsable d'une stase veineuse au niveau de la moitié supérieure du corps qui va être à l'origine de perturbations cardiovasculaires. Sur le plan clinique, les spationautes présentent une série de troubles subjectifs et objectifs en relation avec la stase veineuse : sensation de tête pleine, d'hypoacousie, de rhume permanent, de céphalées, d'œdèmes facial et palpébral (Blomquist & Stone 1983). La fréquence cardiaque au repos tend à diminuer et les pressions artérielles systoliques et diastoliques ne sont pas modifiées de manière significative. Il a également été démontré une augmentation transitoire du débit cardiaque suivie d'un retour à la normale, puis d'une diminution (Arbeille et coll. 1996). Le système cardiovasculaire s'adapte donc rapidement à la microgravité sans conséquence néfaste.

Enfin, il faut rappeler que l'hypodynamie-hypokinésie entraîne de nombreuses perturbations au niveau des systèmes musculaire et squelettique. Pour les altérations musculaires, il faut signaler : (1) une atrophie des muscles des membres postérieurs, avec un impact plus important sur les muscles à contraction lente (extenseurs de la cheville tel le muscle soléaire) (Stevens et coll. 1990 ; Ohira et coll. 1992 ; Roy et coll. 1991) ; (2) une réduction de la surface et du volume des fibres musculaires (Falempin et coll. 1990) ; (3) l'altération des capacités contractiles (Holy & Mounier 1993 ; Fitts et coll. 2000) ; (4) une diminution de la résistance à l'exercice (Desplanches et coll. 1987 ; Woodmann et coll. 1993) et de la consommation maximale d'oxygène (Tipton 1996), et (5) une évolution des cinétiques pendant la contraction : muscle lent → muscle rapide (Leterme & Falempin 1994 ; Leterme et coll. 1994). Cette évolution est confirmée par l'analyse des teneurs des isoformes de myosine (chaînes lourdes), d'actine et des protéines régulatrices (Stevens et coll. 2002). Cette plasticité est également démontrée quand on étudie l'évolution des teneurs en ARN messagers (Stevens et coll. 1999). Pour terminer, il faut ajouter que l'altération osseuse se caractérise principalement par une diminution de la formation osseuse entraînant une

décalcification et une réduction de la masse des os porteurs (Morey-Holton & Wronski 1981 ; Wronski & Morey-Holton 1987 ; Vico & Alexandre 1992).

3.3.2. Modifications dans les différentes structures du système nerveux

3.3.2.1. Les récepteurs cutanés plantaires

D'un point de vue fonctionnel, des expériences visant à caractériser la sensibilité des récepteurs de Pacini ont été réalisées, chez des spationautes, en déterminant le seuil de sensibilité à la vibration de ces récepteurs après 140 à 175 jours de vol spatial. Trois fréquences de stimulation (63, 125 et 250 Hz) ont été testées. Après le vol, le seuil d'activation des récepteurs est diminué pour ces fréquences de vibration (Kozlovskaya et coll. 1981).

Des résultats portant sur la perception sensorielle chez les spationautes ont été rapportés pour une durée du vol spatial supérieure à 14 jours (Nicogossian 1989). Ces spationautes témoignent de sensations de picotement au niveau des pieds.

Enfin, une diminution de la sensibilité plantaire des nageurs après un entraînement de longue durée en milieu aquatique a été démontrée par Robert et collaborateurs (2002). Les hypothèses exposées pour expliquer ce phénomène sont soit une augmentation du seuil de détection des mécanorécepteurs, soit un changement des propriétés viscoélastiques de la peau.

3.3.2.2. Les nerfs périphériques

Chez la tortue, des analyses structurales ont été réalisées sur les terminaisons nerveuses extéro- et proprioceptives provenant de la peau, des muscles, des ligaments et des articulations après 19,5 à 90 jours de vol en biosatellites (*Cosmos-782* et *Soyuz-20*). Les changements de réactivité concernent particulièrement les terminaisons nerveuses de gros diamètre après 19,5 jours de vol (*Cosmos-782*). Après 90 jours de vol, les observations sont contradictoires : d'une part, des fibres nerveuses et leur terminaisons semblent être détruites, et d'autre part, des fibres nerveuses se développent et des branches neuronales croissent en grand nombre. Cependant, cette croissance est chaotique puisque les fibres se développent en formant des spirales (Krasnov 1994).

Une étude fonctionnelle réalisée dans le laboratoire par Canu et collaborateurs (2003) a permis de mettre en évidence, chez le rat, une diminution de la vitesse de

conduction de l'influx nerveux dans le nerf sciatique après 14 jours de suspension. Par ailleurs, l'analyse par microscopie photonique de coupes transversales de nerf soléaire mettrait en évidence une diminution de l'épaisseur de la gaine de myéline entourant les fibres (Canu et coll., données non publiées). Cette observation anatomique pourrait ainsi en partie expliquer la diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans le nerf sciatique de rats soumis à 14 jours de suspension.

3.3.2.3. *Les ganglions spinaux*

Des rats ont été embarqués en biosatellite (*Cosmos-1514*, *Cosmos-1887* et *Cosmos-2044*) pendant 14 jours. De retour sur Terre, les résultats structuraux des expériences menées sur les ganglions spinaux ont permis de mettre en évidence une diminution des volumes du nucléole, du noyau et du corps cellulaire des neurones de gros diamètre et une diminution du nombre de cellules gliales (Krasnov 1994). Ces modifications neuronales résulteraient d'un état d'hypoactivité au niveau des ganglions spinaux, dont l'origine serait une diminution du flux des afférences extéro- et proprioceptives en microgravité. Des résultats identiques ont été obtenus chez cette même espèce après 14 jours de suspension (Polyakov et coll. 1991).

3.3.2.4. *La moelle épinière*

Après 14 jours de vol en biosatellite (*Cosmos-2044*), on observe, au niveau des segments lombaires et cervicaux de la moelle épinière de rat, une diminution du volume du nucléole, du noyau (uniquement au niveau cervical) et du taux d'ARN cytoplasmique dans les corps cellulaires des motoneurones (Jiang et coll. 1992 ; Krasnov 1993). Ces résultats démontreraient également une hypoactivité des motoneurones de la moelle épinière. Cependant, les mêmes auteurs ont observé, après 14 jours de suspension, une augmentation des volumes du nucléole, du noyau et du corps cellulaire des motoneurones. Selon ces auteurs, ces résultats reflèteraient au contraire une hyperactivité des motoneurones due à l'augmentation d'influx sur les pattes antérieures du rat pendant la suspension.

3.3.2.5. *Le cortex cérébral*

Après 7 jours de vol en biosatellite (*Cosmos-1667*), des changements ultrastructuraux ont été observés au niveau des cellules pyramidales (couche III) et des cellules granulaires (couche IV) chez le rat. Ces modifications sont caractérisées par une

diminution importante du nombre de synapses axo-dendritiques dans les couches III-IV et une augmentation de la dégénérescence des terminaisons axonales. Ces données témoigneraient d'une diminution du flux d'information afférente se projetant dans le cortex au cours de la microgravité réelle (Krasnov et coll. 1990 ; Belichenko & Krasnov 1991).

Pour les rats exposés à 14 jours de microgravité (*Cosmos-2044*), les modifications du nombre de synapses axo-dendritiques dans les couches III-IV ainsi que la dégénérescence des terminaisons axonales sont beaucoup importantes que celles observées après 7 jours de microgravité (Dyachkova 1991). Selon cet auteur, ceci s'expliquerait par le fait d'une restauration de l'activité axonale induite par le développement de nouvelles connexions dans la couche III.

Chez le rat, des enregistrements électrophysiologiques corticaux ont été effectués après 7 jours de vol spatial (*Cosmos-1667*). Après 4 à 8 h de retour sur Terre, environ 20 % des terminaisons axonales des couches III-IV ont une excitabilité et une sensibilité accrues. Ces accroissements seraient dus à l'augmentation des influx extéro- et proprioceptifs arrivant à nouveau au cortex somatosensoriel (Krasnov et coll. 1990 ; Belichenko & Krasnov 1991).

Langlet et collaborateurs (2001) ont réalisé la détection par immunocytochimie de la protéine Fos dans le cortex somesthésique de rat à la suite de la stimulation du nerf sciatique. La protéine Fos est le produit du gène à expression précoce *c-fos*. Ce gène est un facteur de transcription intervenant dans la régulation de l'expression des gènes dans le système nerveux central. La protéine Fos est en fait un marqueur fonctionnel dont l'expression peut être modulée par de nombreux stimuli mécaniques (Melzer & Steiner 1997) ou électriques (Sgambato et coll. 1997). Après 14 jours de suspension, la stimulation du nerf sciatique entraîne un accroissement du nombre de neurones immunoréactifs à la protéine Fos dans le cortex somesthésique primaire et secondaire. Par conséquent, ces résultats indiquent une activation accrue des cellules corticales chez les rats soumis à la suspension en comparaison avec les rats contrôles.

Après 14 jours de suspension, D'Amelio et collaborateurs (1998) ont montré une diminution du nombre de cellules immunoréactives au GABA (acide gamma amino butyrique) dans les couches Va et Vb du cortex somesthésique primaire associé à la patte postérieure. Ces changements auraient pour origine une modulation de l'activité neuronale en réponse à l'altération des informations sensorielles.

L'analyse des potentiels évoqués somesthésiques (PES) chez le rat soumis à 14 jours de suspension montre une diminution de l'amplitude des PES en réponse à une stimulation du nerf sciatique. En ce qui concerne la latence des PES, elle augmente après

7 jours de suspension, mais, après 14 jours de suspension, elle redevient comparable à celle mesurée chez des rats contrôles (Canu et coll., 2003).

Enfin, une période de suspension de 14 jours entraîne une réorganisation corticale de la représentation des pattes postérieures de rat (Langlet et coll. 1999). Ces auteurs ont mis en évidence une diminution de la taille de la représentation corticale des pattes postérieures et une augmentation de la taille des champs récepteurs cutanés des pattes postérieures.

L'ensemble des données obtenues aussi bien chez l'Homme que chez l'animal montre que la microgravité entraîne d'importantes modifications d'ordre physiologique, morphologique, électrophysiologique sur l'organisme, et également sur le système nerveux central. L'analyse bibliographique montre que les modifications fonctionnelles de la voie somesthésique ont été peu étudiées chez l'Homme après un vol spatial. Seules quelques données concernent les récepteurs cutanés. Chez l'animal, la plupart des études fonctionnelles ont été obtenues en microgravité simulée, c'est-à-dire par la suspension du train postérieur. Enfin, les données concernant les modifications structurales du système somesthésique sont déterminées le plus souvent après un vol spatial. Or, lors de l'atterrissage, les sujets sont soumis à une phase d'hypergravité qui peut avoir des conséquences non négligeables sur l'interprétation des résultats des expériences réalisées en situation post-vol.

La nature des mécanismes fonctionnels et structuraux entraînant ces changements ne sont pas encore tous connus. Cependant, une hypothèse intéressante serait la manifestation de processus actifs de plasticité neuronale en réponse à l'hypodynamie-hypokinésie. L'objectif de mes travaux de doctorat a donc été d'une part d'approfondir nos connaissances sur les effets de l'HH sur l'organisation du cortex somesthésique primaire, et d'autre part de déceler les mécanismes mis en jeu au cours de la plasticité neuronale induite par une modification de l'expérience sensorielle.

MATERIELS ET METHODES

Les études sont réalisées sur des rats mâles adultes de souche Wistar (Iffa Credo). Après leur réception au laboratoire, les animaux sont placés en cage individuelle pour une période d'acclimatation de trois jours. Les rats sont soumis aux mêmes conditions d'éclairage (cycle éclairage/obscurité : 12/12 h), et de température ambiante (23 °C). Ils ont accès à l'eau et à la nourriture *ad libitum*.

Les expérimentations sont réalisées sous couvert du Ministère de l'Agriculture et de la Forêt (Service Vétérinaire de la Santé et de la Protection des Animaux) et du Ministère de l'Education Nationale (autorisation n°59-00980).

1. Conditions d'Hypodynamie-Hypokinésie (HH)

Les conditions d'HH sont obtenues par l'élévation du train postérieur du rat pendant 14 jours selon le modèle de Morey (1979). Ce modèle est représenté sur la **figure 13**. Le protocole expérimental est le suivant : la queue des rats est lavée à l'eau savonneuse, rincée, séchée, puis passée successivement à l'alcool et à l'éther. Elle est ensuite enduite avec une solution de collodion 4 % (Merck). Une fois sèche, la queue est entourée sur son tiers proximal d'une bande adhésive hypoallergénique (Elastoplaste) sur laquelle un crochet de suspension est fixé. Ce crochet est raccordé à une potence munie d'un système de rotation sur 360°. La hauteur de la potence est ajustée de manière à ce que l'inclinaison du corps du rat forme un angle de 30° avec l'horizontale. L'inclinaison du rat est vérifiée chaque jour. Dans cette position, les pattes postérieures n'étant plus en contact avec le sol, les récepteurs cutanés ne sont plus activés. On observe une absence de charge corporelle (hypodynamie), et une activité motrice réduite (hypokinésie) au niveau des membres postérieurs. Le rat peut se déplacer et avoir accès librement à l'eau et à la nourriture à l'aide de ses pattes antérieures.

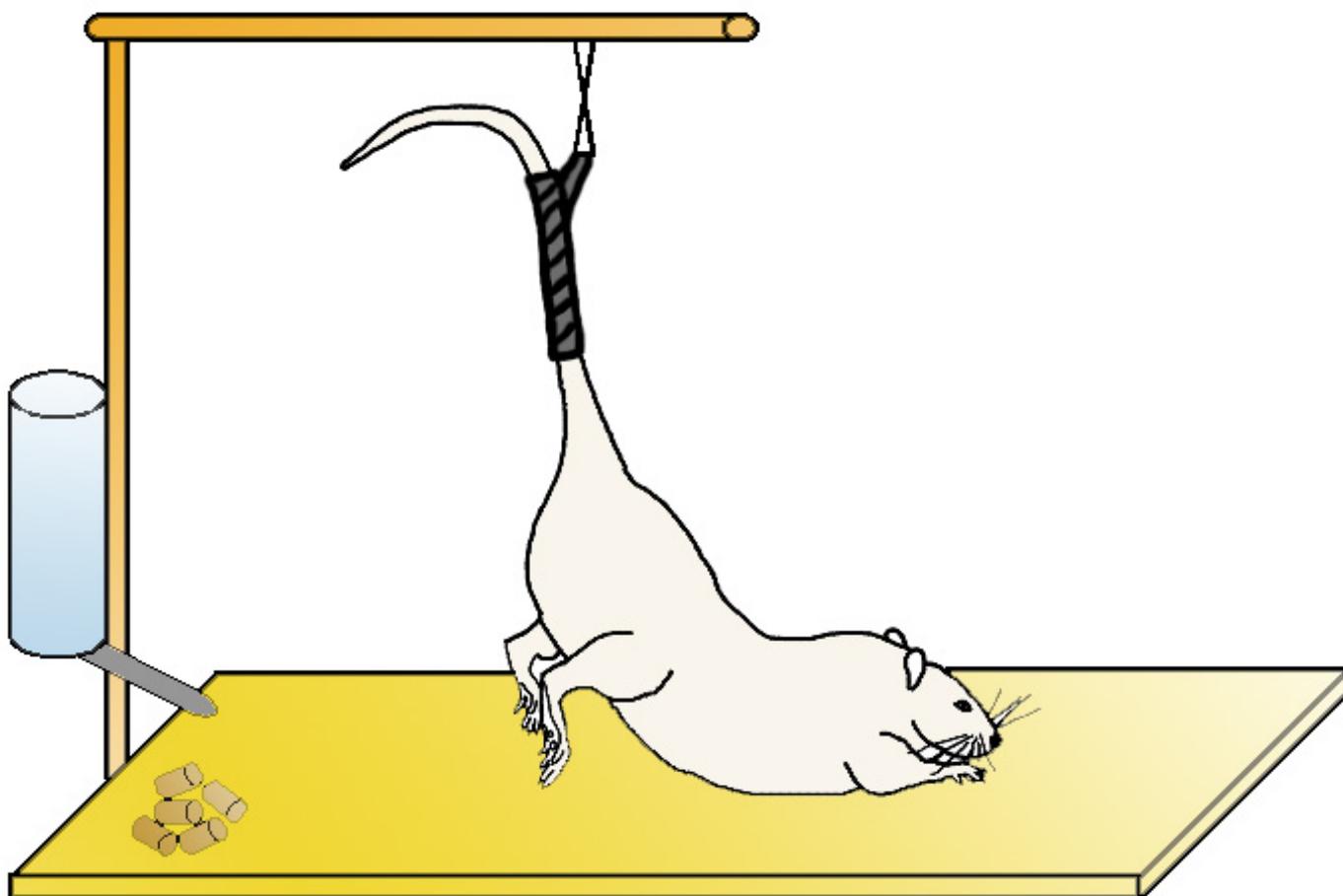


Figure 13 : Représentation schématique du modèle d'hypodynamie-hypokinésie (adaptée du modèle de Morey 1979).

2. La récupération

Après la période de 14 jours d'HH, les rats sont anesthésiés transitoirement par l'inhalation d'isoflurane (Forene, Abbot). La bande adhésive qui entoure la queue est découpée, puis enlevée délicatement. La queue est nettoyée et les rats sont placés dans des cages individuelles pour une période de récupération de 3 à 24 h. Pendant cette période, les pattes postérieures se retrouvent en contact avec le sol.

3. Perfusion corticale chronique

3.1. Utilisation d'une pompe osmotique

Une pompe osmotique Alzet (modèle 2002, Charles River) est utilisée pour délivrer une solution au niveau cortical. Le schéma de la pompe est détaillé dans la **figure 14**. Cette pompe osmotique dispose d'un réservoir de 200 μl et permet une perfusion constante et continue de substance pendant 14 jours avec un débit de $0,5 \mu\text{l}\cdot\text{hr}^{-1}$. Le réservoir est associé à un cathéter relié à une canule. Cette dernière est positionnée sur le crâne (**figure 15**).

Le fonctionnement de la pompe osmotique est le suivant : du liquide physiologique provenant du rat pénètre dans la pompe par une membrane semi-perméable selon le gradient osmotique, comprime le réservoir flexible imperméable contenant la substance et permet la diffusion de celle-ci dans le cathéter. La solution est ainsi délivrée par la canule.

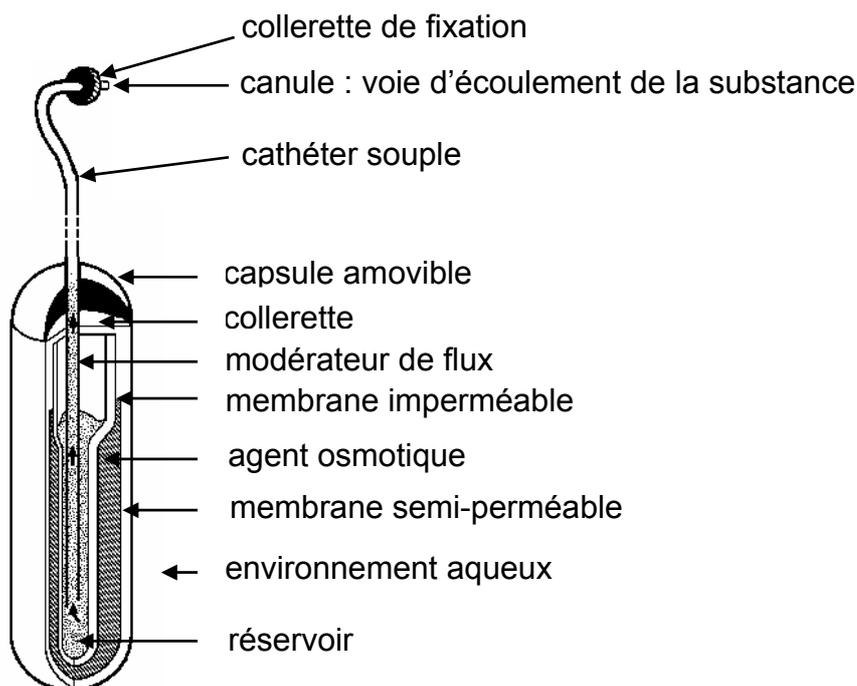


Figure 14 : Schéma de la pompe osmotique Alzet associée à une canule par un cathéter.

3.2. Implantation de la pompe osmotique

L'intervention chirurgicale est réalisée en conditions aseptiques sous anesthésie profonde obtenue après une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique (60 mg.kg^{-1} , Sanofi). Des doses supplémentaires sont injectées si nécessaire selon la durée de l'intervention à la dose de 30 mg.kg^{-1} .

La mise en place de la pompe osmotique et le positionnement de la canule sur le crâne du rat sont représentés sur la **figure 15**. Le rat est placé dans un appareil stéréotaxique, sa température corporelle est maintenue constante ($37 \text{ }^\circ\text{C}$) grâce à une couverture chauffante (Phymep). La peau recouvrant le crâne est rasée, passée à la bétadine (Asta Medica), puis incisée longitudinalement sur 2 cm. La fine couche musculaire recouvrant le crâne est écartée avec une rugine. Au moyen d'un foret ($\varnothing 0,8 \text{ mm}$), un orifice est percé sur la partie gauche de la boîte crânienne aux coordonnées stéréotaxiques A -5 , L 3, par rapport au repère osseux Bregma. L'orifice se situe légèrement en arrière de la zone corticale représentant la patte postérieure du rat. La canule est positionnée dans cet orifice de manière à ce que l'extrémité de celle-ci arrive à fleur de la surface interne du crâne. Ce positionnement est réalisé pour éviter tout contact de la canule avec la dure-mère. La substance est ainsi délivrée au niveau épidual sur une large surface, s'étendant jusqu'à 10 mm du site de perfusion, incluant la zone corticale de la patte postérieure (Kasamatsu et coll. 1981). Deux vis d'ancrage situées de part et d'autre de la canule permettent de la maintenir au moyen de ciment dentaire (TAB 2000, Kerr). Le conjonctif associant la peau et les muscles du cou est incisé afin de placer la pompe osmotique sous la peau du dos de l'animal. La peau est recousue avec de la soie tressée noire (Seracap, Autosuture). La plaie est à nouveau badigeonnée à la bétadine. Un traitement antibiotique (Trisulmix, Coophavet) est administré pendant sept jours.

3.3. Solutions utilisées pour la perfusion corticale

Pour notre étude, les pompes osmotiques sont remplies soit avec du liquide céphalo-rachidien artificiel (LCR artificiel, composition d'après ALZA Scientific Products), soit avec du sulfate d'atropine (70 mM , Sigma) dissout dans du LCR. Le sulfate d'atropine a été choisi comme antagoniste muscarinique parce que cette molécule passe la barrière hémato-encéphalique. De plus, l'application topique de sulfate d'atropine permet son absorption par le cortex cérébral.

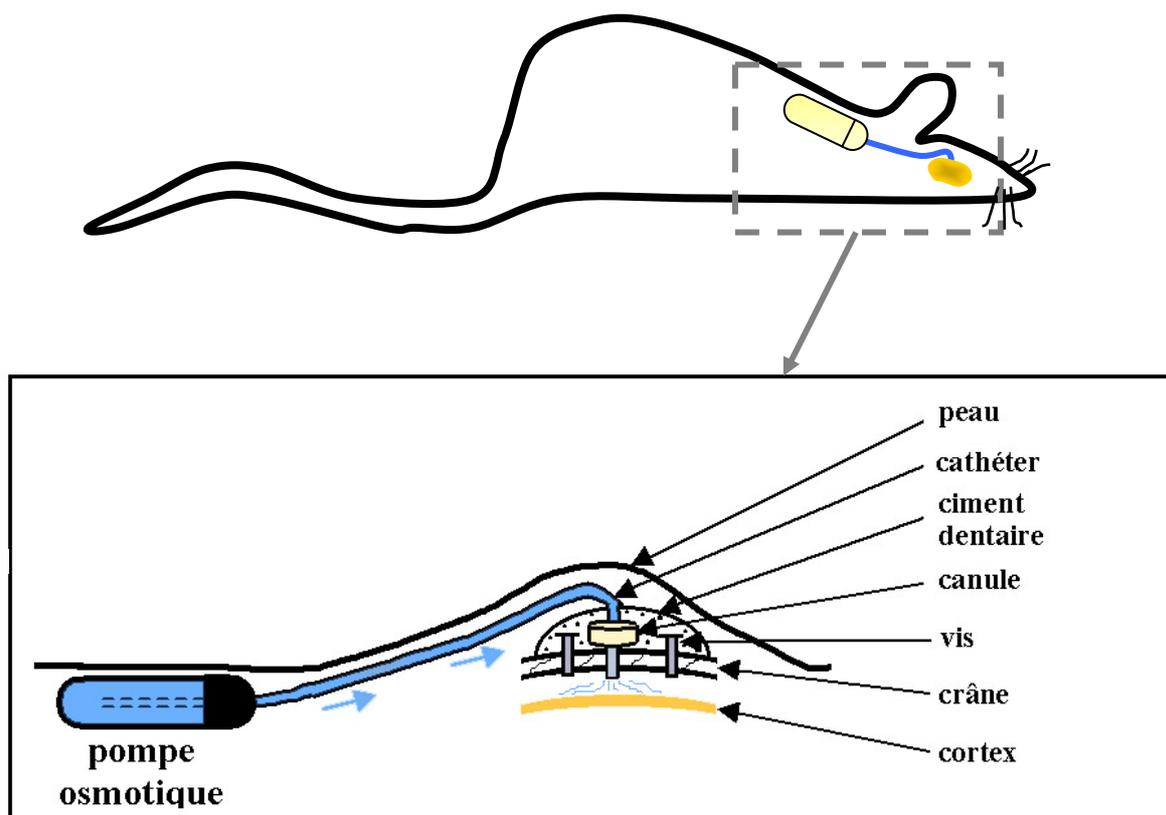


Figure 15 : Implantation de la pompe osmotique dans le dos du rat, et de la canule associée sur le crâne au dessus du cortex somesthésique primaire.

4. Cartographie corticale

4.1 Procédure chirurgicale

L'intervention chirurgicale est réalisée en conditions aseptiques sous anesthésie générale après une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique (60 mg.kg^{-1} , Sanofi). La profondeur de l'anesthésie (stade III-4) est contrôlée pendant l'expérience selon les critères suivants : perte de réflexe oculopalpebral, absence de mouvements spontanés des vibrisses, suppression des réflexes moteurs en réponse à une stimulation nociceptive (Friedberg et coll. 1999). Des doses supplémentaires sont injectées périodiquement pendant l'expérience à la dose de 30 mg.kg^{-1} . La durée totale de la cartographie n'excède pas 90 minutes.

L'animal est ensuite placé dans un appareil stéréotaxique. Sa température corporelle est maintenue constante à 37 °C pendant l'expérience grâce à une couverture chauffante (Phymep). La peau du crâne est incisée longitudinalement. Une craniotomie est effectuée sur le côté gauche sur une surface d'environ 9 mm², entre les repères osseux Bregma et Lambda aux coordonnées A 0,5 à -3, L 1,5 à 4,5 (A : antérieur ; L : latéral). La dure-mère est enlevée à l'aide de pinces fines. La surface corticale mise à nu est protégée grâce à du liquide céphalo-rachidien artificiel maintenu à 37 °C dans un bain-marie.

4.2. Enregistrements électrophysiologiques de l'activité cellulaire corticale

Le montage expérimental général est présenté sur la **figure 16**. Les enregistrements de l'activité de neurones individuels ou de petits groupes de neurones corticaux sont réalisés à l'aide d'une microélectrode de Tungstène (5 M Ω , WPI). Une électrode de référence est positionnée sur la peau au dessus du sinus frontal, et l'électrode de masse se situe au niveau de l'oreille. L'électrode d'enregistrement est fixée sur un micromanipulateur. Elle est descendue dans le cortex somesthésique primaire de l'hémisphère gauche, aux coordonnées A 0 à -2,5 et L 2 à 4 par rapport au Bregma. Les pénétrations d'électrode sont réalisées à une profondeur comprise entre 700 et 1100 μ m en dessous de la surface corticale (zone supposée de la couche IV selon l'atlas de Paxinos & Watson 1986). La position de l'électrode est ajustée de 10 à 20 μ m pour optimiser la discrimination. L'électrode d'enregistrement est reliée à un amplificateur (gain 10 000, bande passante 300 Hz à 10 KHz) (A-M SYSTEMS, model 1800). L'activité cellulaire est visualisée sur un oscilloscope (Tektronix, model 5113).

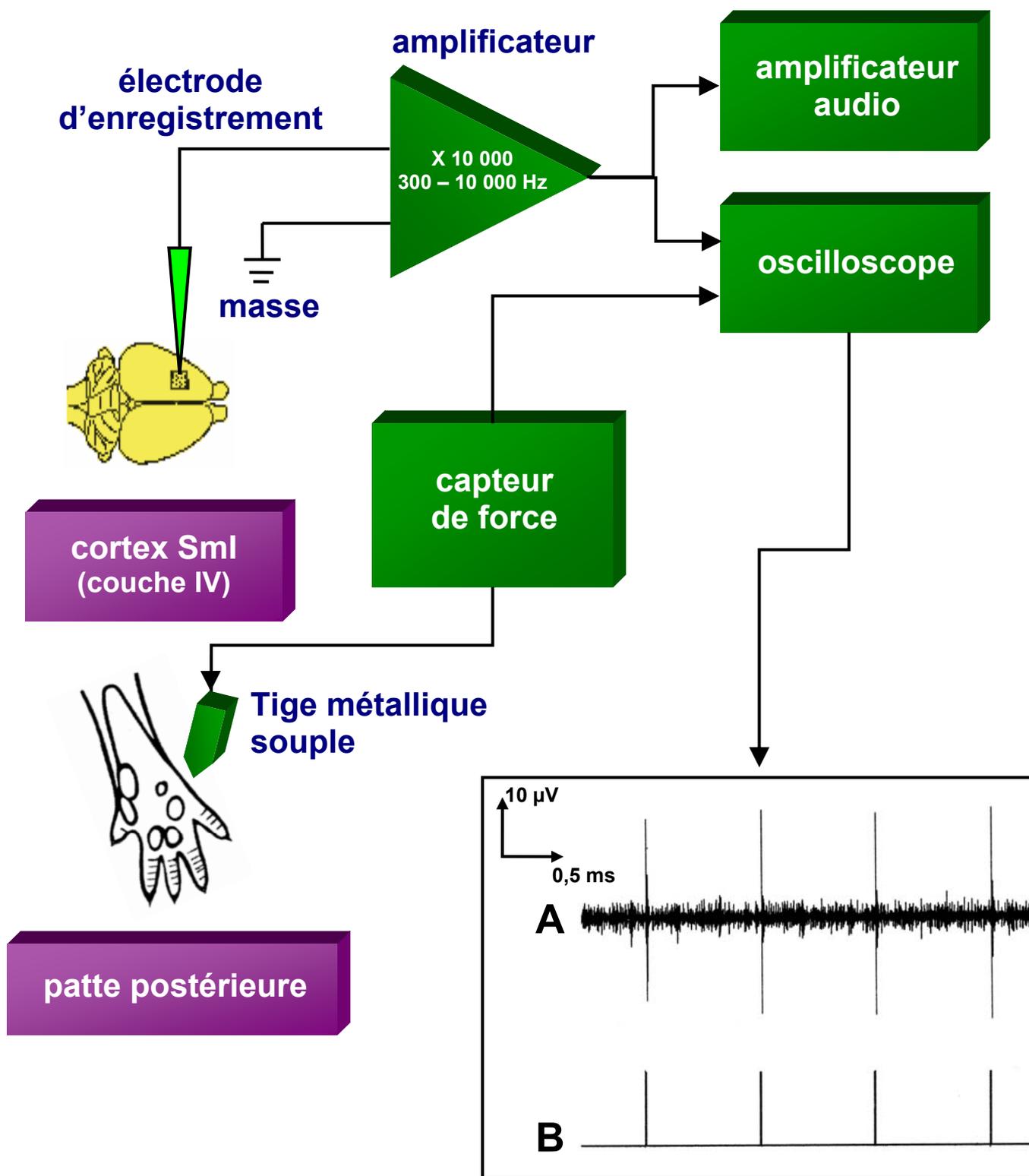


Figure 16 : Montage expérimental permettant l'enregistrement des activités spontanée et évoquée (A) des neurones corticaux de la couche IV en réponse à la stimulation de la patte postérieure par une tige métallique souple (B).

4.3. Stimulation cutanée

Dans un premier temps, les stimulations cutanées sont réalisées grâce à une tige métallique souple reliée à un capteur de force. La force des stimulations cutanées appliquées est de 400 mg. Elle correspond à une stimulation tactile légère sur les surfaces cutanées.

Afin de contrôler plus finement les stimulations, celles-ci ont ensuite été réalisées grâce à des jets d'air. Les jets d'air permettent de stimuler sélectivement les récepteurs cutanés. Avec ce système, la stimulation tactile est reproductible et offre plusieurs avantages : (1) une pression constante sur la surface de la peau, (2) un court temps d'application et de retrait du jet d'air, et (3) une petite aire de stimulation innervée par quelques mécanorécepteurs (Mizobuchi et coll. 2000). Les jets d'air sont de courte (10 ms) ou de longue durée (300 ms). Les stimulations avec des jets d'air de longue durée (300 ms) sont réalisées pour déterminer le taux d'adaptation des réponses neuronales (Panetsos et coll. 1997). Les jets d'air sont délivrés à travers une pipette en métal (0,5 mm de diamètre interne) dirigée perpendiculairement sur le centre fonctionnel du champ récepteur. La surface de la peau stimulée par le jet d'air est de 5 mm². La fréquence et la force des jets d'air (1 Hz, 0,4 kg/cm²) sont ajustées grâce à un régulateur de pression. Les réponses aux stimulations sont contrôlées grâce à un amplificateur audio puis sauvegardées sur un enregistreur numérique pour une étude ultérieure (DTR 1802, Biologic).

4.4. Représentation de l'aire corticale de la patte postérieure

La carte corticale est délimitée par 110 à 130 pénétrations de l'électrode. On réalise des déplacements longitudinaux et latéraux de l'électrode espacés de 100 µm. L'électrode est descendue dans la couche IV du cortex somesthésique. Pour chaque pénétration, on détermine si la stimulation tactile légère (400 mg) de la patte postérieure droite entraîne une bouffée d'activité au niveau du cortex somesthésique primaire de l'hémisphère gauche. Si c'est le cas, on reporte un rond sur un repère quadrillé aux coordonnées d'enregistrement (**figure 17**). Si pour une autre pénétration, aucune bouffée de potentiels d'action n'est enregistrée à la suite de la stimulation, le point est considéré comme ne faisant pas partie de l'aire corticale associée à la patte postérieure. Il est défini comme « non-répondant », et représenté par un triangle sur le repère quadrillé.

Les déplacements de l'électrode permettent de visualiser une limite entre les points « répondants » et « non-répondants ». Le tracé de la carte corticale est donc réalisé en délimitant la zone qui ne contient que des pénétrations où l'on a enregistré une activité corticale en réponse à la stimulation tactile légère de la patte postérieure.

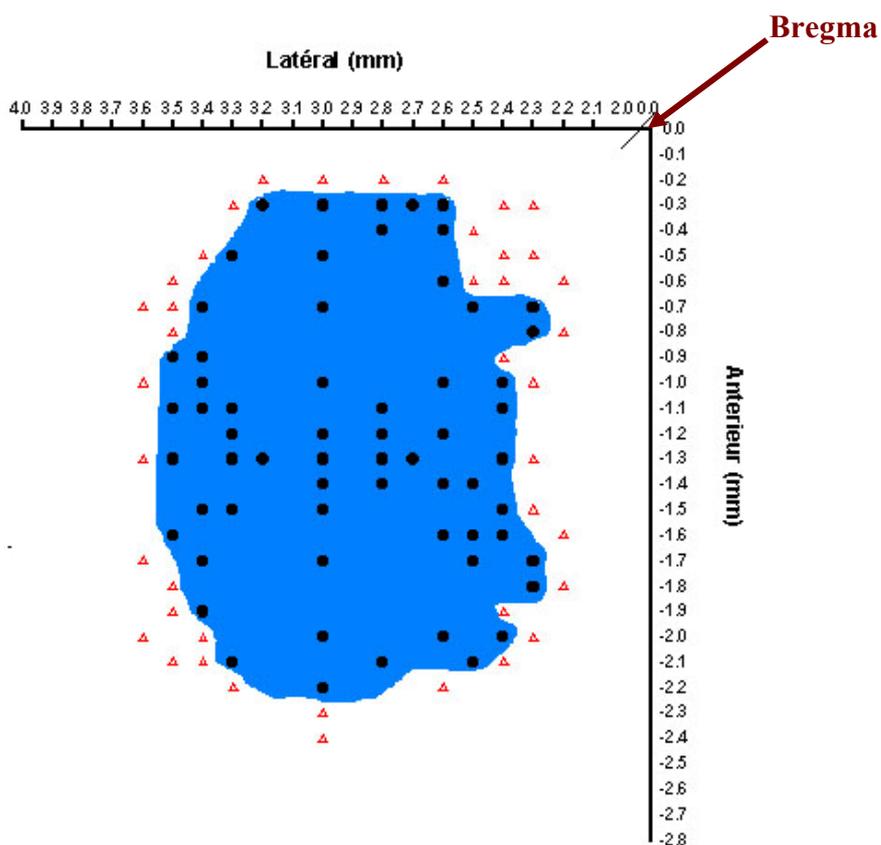


Figure 17 : Représentation corticale de la patte postérieure dans le cortex somesthésique primaire du rat. L'aire corticale (1,98 mm²) est délimitée entre les sites « répondants » (ronds bleu foncé) à la stimulation tactile (400 mg) du pied et les sites « non-répondants » (triangles rouges).

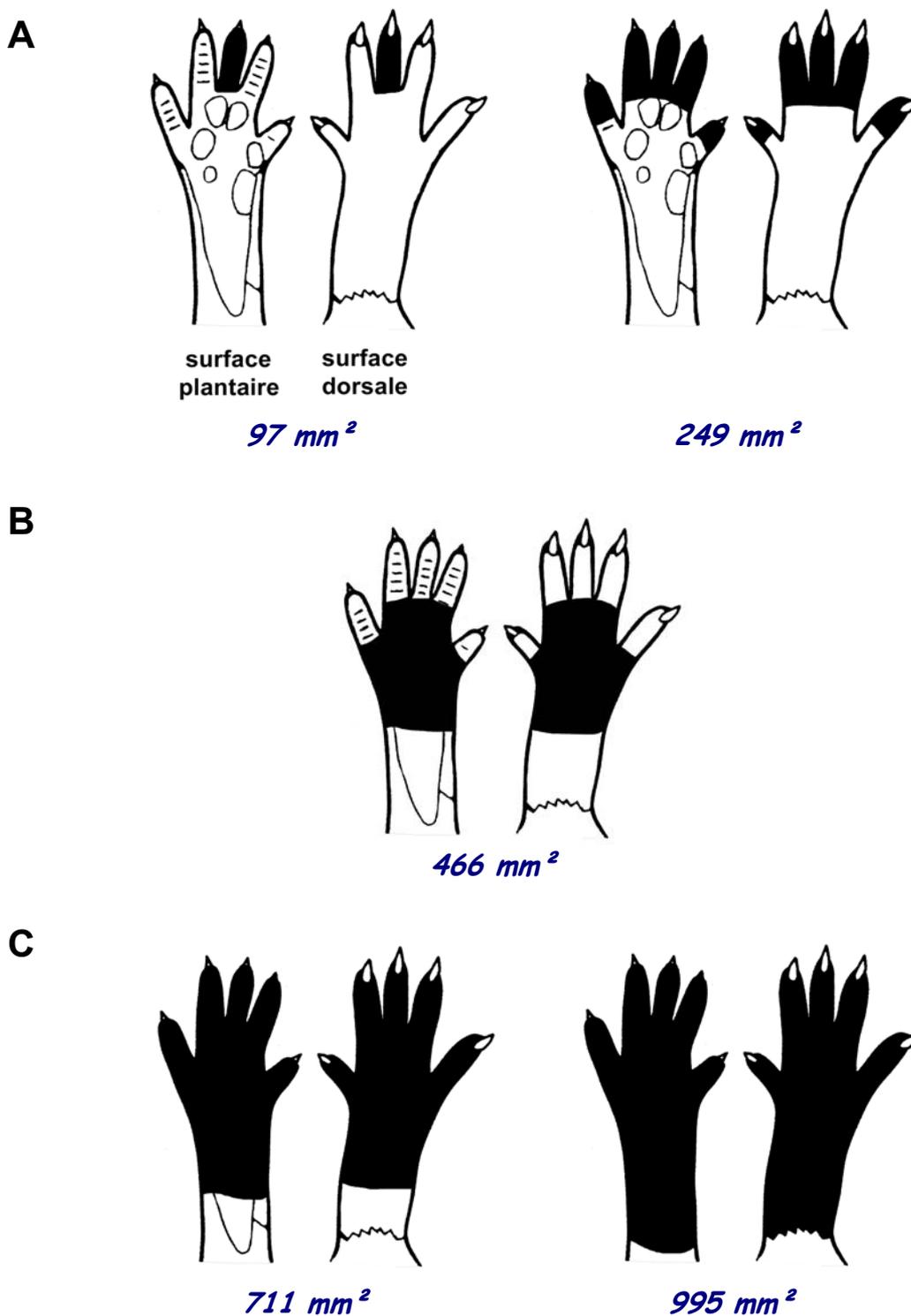


Figure 18 : Exemples de localisation et de taille de champs récepteurs cutanés sur les surfaces plantaire et pileuse de pieds de rat. A. Champs récepteurs de petite taille (0 à 400 mm²) ; **B.** Champ récepteur de taille intermédiaire (400 à 700 mm²) ; **C.** Champs récepteurs de grande taille (700 à 1000 mm²).

5. Taille des champs récepteurs cutanés

La taille des champs récepteurs cutanés est déterminée en utilisant une intensité standard de stimulation de 400 mg au moyen d'un filament de Semmes-Weinstein calibré (Stoelting Co). On délimite le champ récepteur cutané qui correspond à la zone du pied dont la stimulation tactile légère entraîne systématiquement une bouffée de potentiels d'action au niveau des cellules corticales. La zone cutanée produisant la meilleure réponse est définie comme le centre fonctionnel du champ récepteur. Les champs récepteurs sont reproduits sur un schéma des surfaces dorsale et plantaire du pied. Les schémas sont numérisés, et la taille des champs récepteurs est alors déterminée grâce au logiciel d'analyse d'image Footprint (Klapdor et coll. 1997). Elle s'étend entre 0 et 1000 mm². On détermine trois classes de champs récepteurs (**figure 18**) :

- (1) les petits champs récepteurs (0 à 400 mm²)** ; ils correspondent à un ou plusieurs doigts ;
- (2) les champs récepteurs intermédiaires (400 à 700 mm²)** ;
- (3) les grands champs récepteurs (700 à 1000 mm²)** ; ils s'étendent sur la majeure partie du pied.

6. Recueil et analyse des données

Lorsque l'activité unitaire d'un neurone est isolée, nous recueillons plusieurs données :

- (1) la profondeur du neurone**
- (2) la taille du champ récepteur et sa localisation sur la patte postérieure**
- (3) le seuil d'excitation neuronale**

A partir des enregistrements numériques, les potentiels d'action unitaires sont discriminés par les différences de forme et d'amplitude (logiciel SPIKE2, CED). L'extraction des potentiels d'action n'est pas réalisée lorsque le signal brut enregistré comprend plus de trois neurones. On recueille ainsi pour chaque cellule:

- (4) la durée et la forme du potentiel d'action**

Les potentiels d'action extraits sont transformés en signaux numériques. A partir de ces points temporels, les analyses suivantes sont réalisées :

(5) activité spontanée

(6) activité évoquée par une stimulation tactile par jets d'air.

6.1. Le seuil d'excitation neuronale

Pour déterminer le seuil mécanique, c'est-à-dire la sensibilité naturelle, les stimuli tactiles sont délivrés sur la patte avec des filaments de Semmes-Weinstein calibrés en force (Stoelting Co). Le seuil cutané, déterminé pour des forces comprises entre 8 et 400 mg, correspond à la force requise pour obtenir une réponse distincte (bouffée d'activité) au niveau de l'amplificateur audio. Lorsqu'une réponse est obtenue pour une force supérieure à 400 mg, elle est considérée comme non-cutanée et est rejetée de l'étude. Chaque filament est identifié par une valeur correspondant à la valeur logarithmique de la force appliquée (valeur du filament = \log_{10} [force en mg]). Ainsi, la valeur logarithmique du filament peut être directement utilisée pour une analyse statistique (Zar 1984).

6.2. La forme et la durée des potentiels d'action

La durée des potentiels d'action est mesurée. Elle est prise entre le début de la phase positive et la fin de la phase négative. Cette valeur nous permet de différencier les potentiels d'action de courte durée (« PA bref », < 1 ms), qui sont supposés correspondre à des interneurons (Dykes et coll. 1988), et les potentiels d'action de longue durée (« PA long », > 1 ms) correspondant à des cellules pyramidales (Mountcastle et coll. 1969). Les PA brefs sont plus symétriques que les PA longs si l'on compare les durées des phases positives et négatives (**figure 19A**). De plus, la distribution représentant la durée des potentiels d'action chez les rats contrôles (C) et soumis à 14 jours d'hypodynamie-hypokibésie (HH) est caractérisé par un antimode à 1 ms qui sépare les deux types de PA (**figure 19B**).

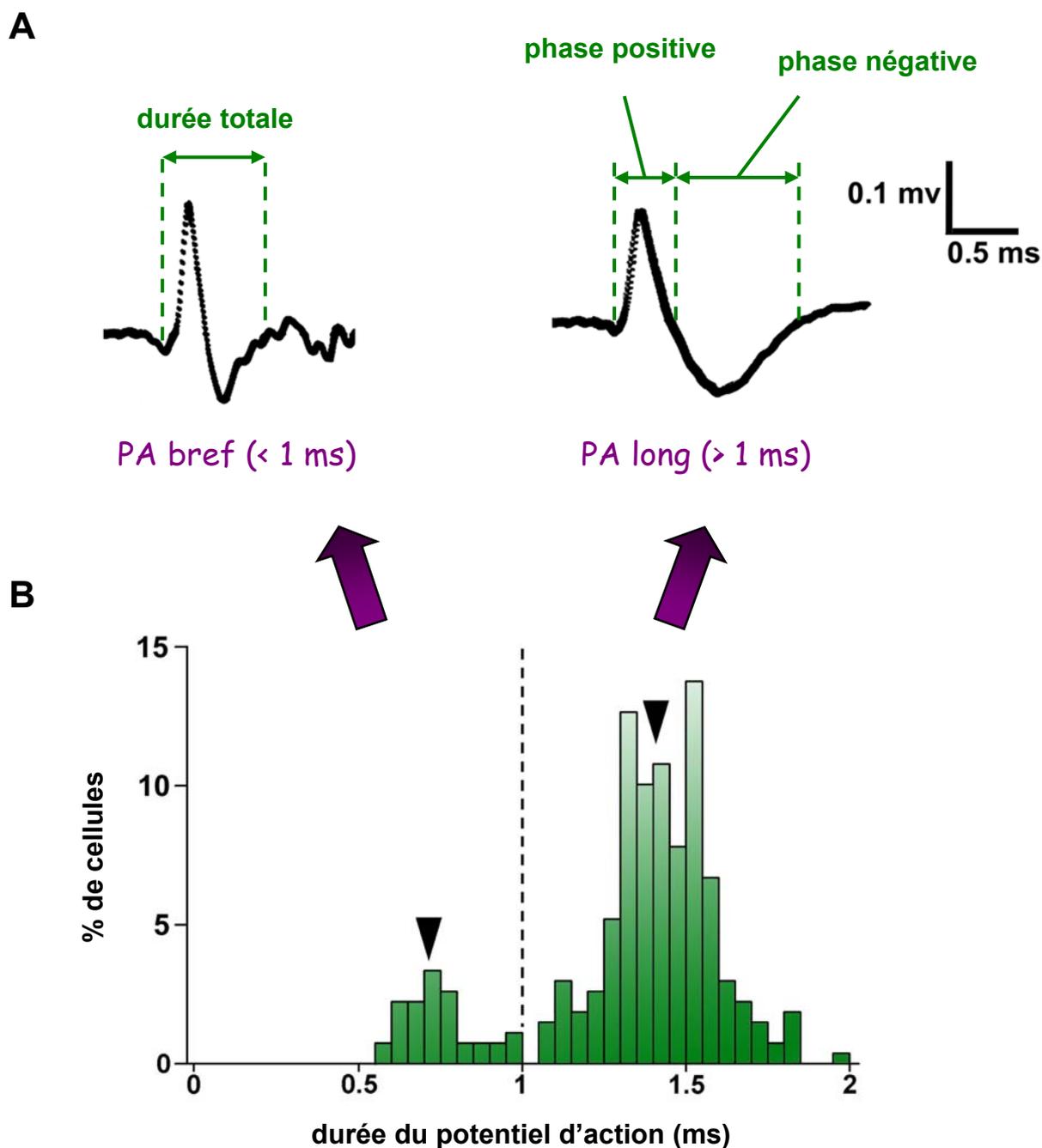


Figure 19 : Caractérisation de la durée des potentiels d'action enregistrés.
A. Représentation d'un PA bref (< 1 ms) et d'un PA long (> 1 ms) recueillis dans la couche IV du cortex somesthésique. **B.** distribution représentant la durée des PA enregistrés chez les rats C et HH. Les flèches noires représentent la durée moyenne des PA pour chaque groupe.

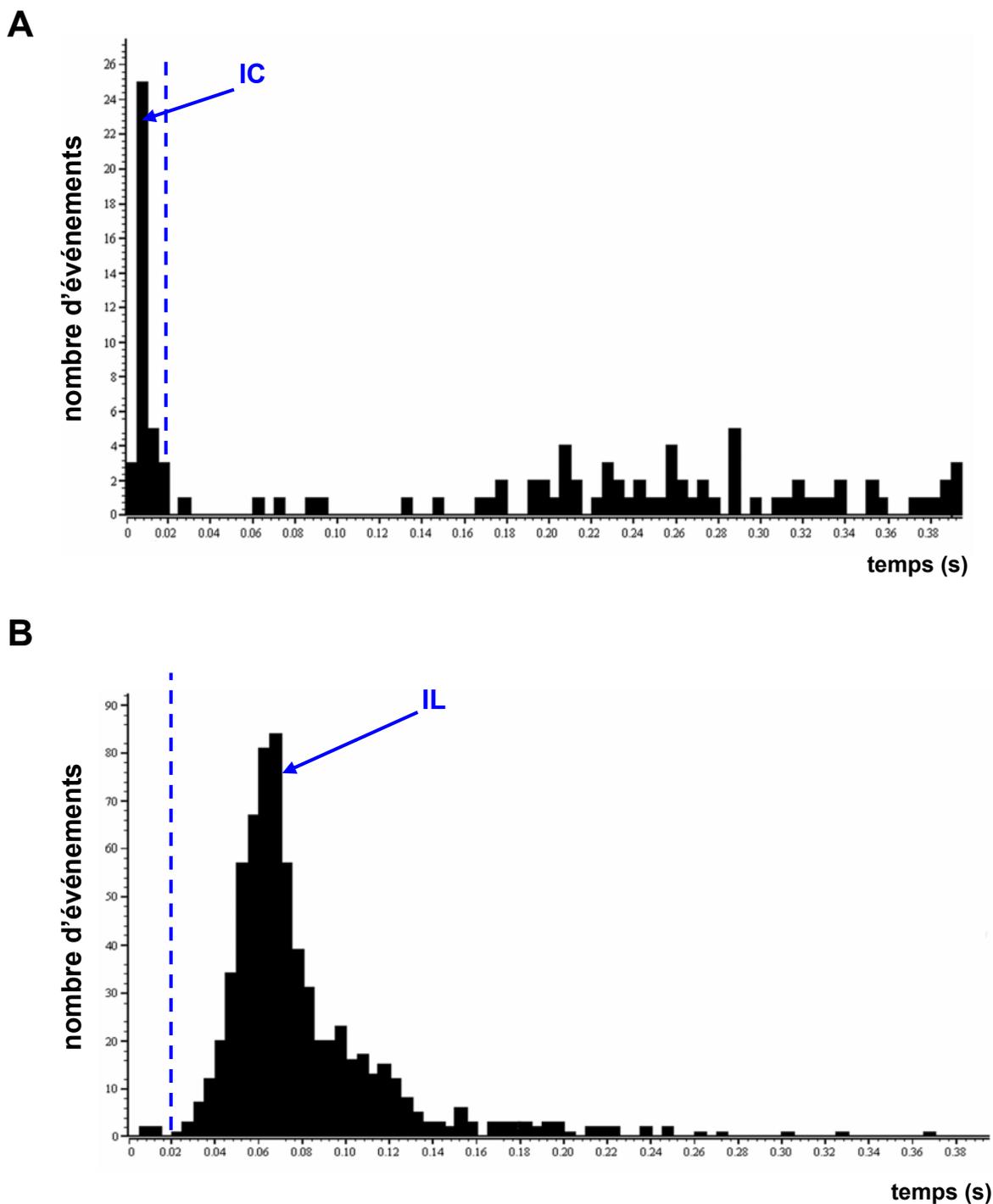


Figure 20 : Histogrammes représentant la distribution des intervalles de temps entre les potentiels d'action pendant l'activité spontanée des neurones corticaux. A. L'histogramme, constitué par un pic d'intervalles court (IC), est caractéristique d'une cellule déchargeant en bursts. **B.** L'histogramme, présentant principalement des intervalles longs (IL), est caractéristique d'une cellule déchargeant sans burst.

6.3. L'activité spontanée

L'activité spontanée est analysée sur des périodes de 45 s. Deux paramètres sont calculés : le taux de décharge et la fréquence instantanée.

Le taux de décharge correspond au nombre de potentiels d'action divisé par la durée d'analyse.

La **fréquence instantanée** est calculée avec le logiciel d'analyse SPIKE2, qui mesure le temps entre deux potentiels d'action successifs et calcule l'inverse. Des histogrammes présentant l'intervalle entre les PA sont générés pour chaque cellule (**figure 20**). Les histogrammes présentent le plus souvent un pic précoce, correspondant aux intervalles courts. Il témoigne de la présence de bursts. Un seuil est placé par l'expérimentateur après ce pic. Il permet de séparer les intervalles courts également appelé intra-bursts, des intervalles longs ou inter-bursts, et de déterminer les proportions relatives de ces deux types d'intervalles. Pour aider au positionnement du seuil, on réalise une autocorrélation ; le mode du premier pic sur l'autocorrélogramme est choisi comme seuil (Martinson et coll. 1997 ; Miasnikov et coll. 1999). On détermine ainsi deux catégories de neurones : (1) les neurones de type I (**figure 20A**) qui déchargent en bursts et dont l'histogramme présente un pic précoce d'intervalles courts. Leur fréquence instantanée est élevée ; et (2) les neurones de type II (**figure 20B**) ne déchargent pas en bursts. Il n'y a pas de pic précoce sur l'histogramme et leur fréquence instantanée est faible.

6.4. L'activité évoquée

Les données discriminées sont aussi utilisées pour générer des PSTH (« *PeriStimulus Time Histograms* » ; **figure 21**) et des diagrammes de points (« *raster display* » ; **figure 22**). Les PSTH sont construits à partir de 45 stimulations. On sélectionne alors une période d'analyse de 500 ms après le stimulus avec des classes d'une taille de 2 ms. L'activité de base est mesurée dans une fenêtre de 100 ms précédant la stimulation. Le pic de réponse est défini avec les critères suivants : un seuil est établi à 5 fois l'activité de base. Deux classes successives au dessus de ce seuil sont nécessaires pour déterminer le début du pic de réponse, et deux classes successives en dessous de ce seuil pour en déterminer la fin. De plus, le début du pic doit être situé dans une période comprise entre 10 et 50 ms après la stimulation (Doetsch et coll. 1996). Le nombre total de potentiels d'action dans le pic de réponse (SP_{count}) est alors mesuré. Le nombre moyen de potentiels d'action par stimulus ($SP/Stim$) correspond au SP_{count} divisé par le nombre de stimuli moins l'activité de base pendant une période de temps identique. La cellule est considérée comme non-répondante lorsque la valeur du $SP/Stim$ est inférieure à 0,2.

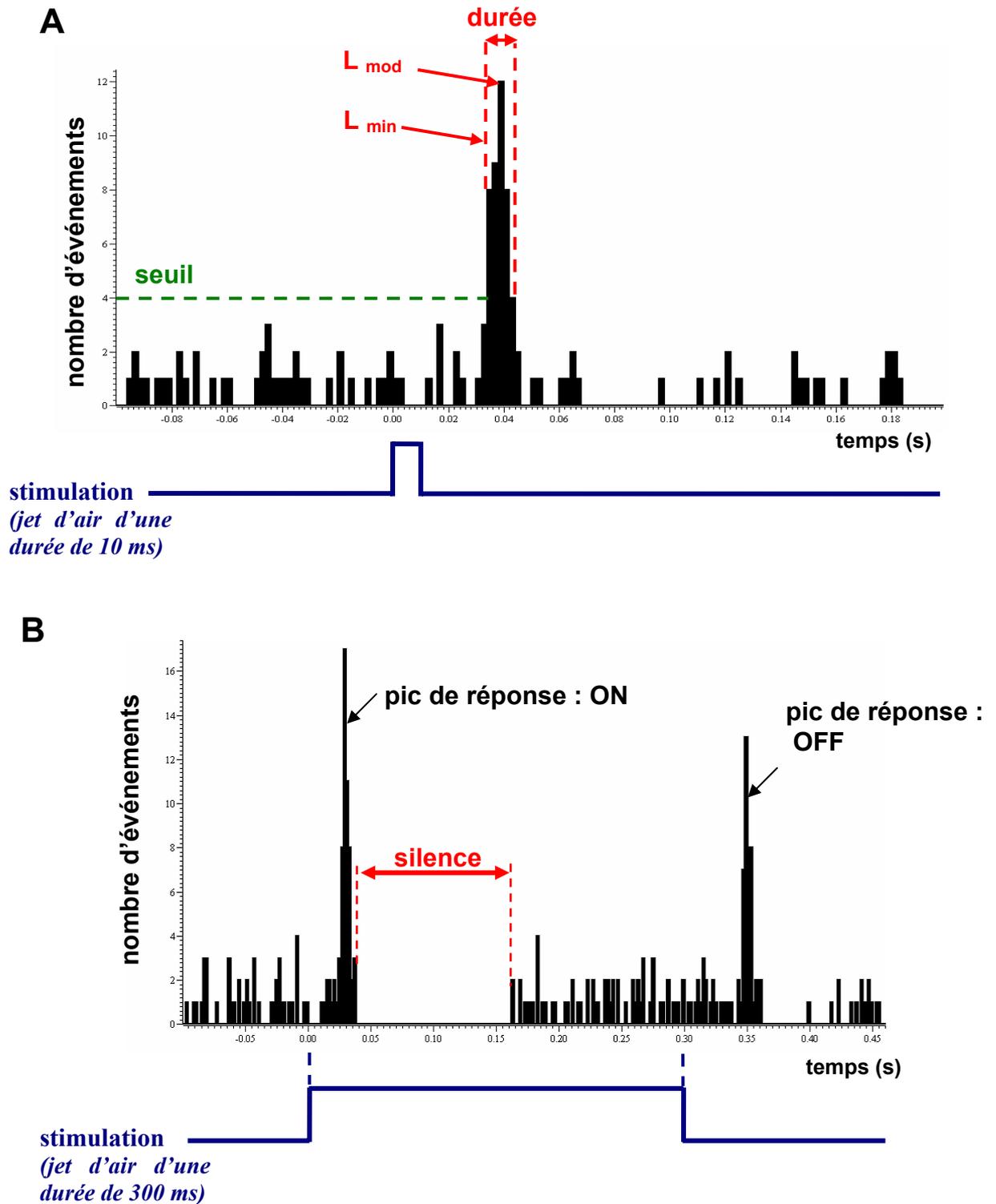


Figure 21 : Caractérisation par l'analyse des PSTH des propriétés des réponses évoquées. A. Le seuil correspond à 5 fois l'activité de base (ici de 0.8 évènements). L_{min} : latence de la réponse ; L_{mod} : mode du pic de réponse (*cellule S10C2*). **B.** Les jets d'air (300 ms, 1 Hz, 0,4 kg/cm²) entraînent une réponse de type ON-OFF, et un silence de 120 ms après le pic initial (*cellule S15C8*).

Deux mesures de latence sont relevées à partir du pic d'activité sur les PSTH : la latence minimale du pic de la réponse (L_{\min}) est définie comme la latence de la première classe du pic de réponse, et la latence modale du potentiel d'action (L_{mod}) comme la latence de la classe modale (**figure 21**). Nous avons effectué une analyse de corrélation entre ces deux valeurs ; elle montre qu'elles sont fortement corrélées pour les deux groupes ($r=0,79$; $P<0,0001$) ; par conséquent, nous avons analysé et présenté uniquement les valeurs de L_{\min} pour la suite de l'exposé.

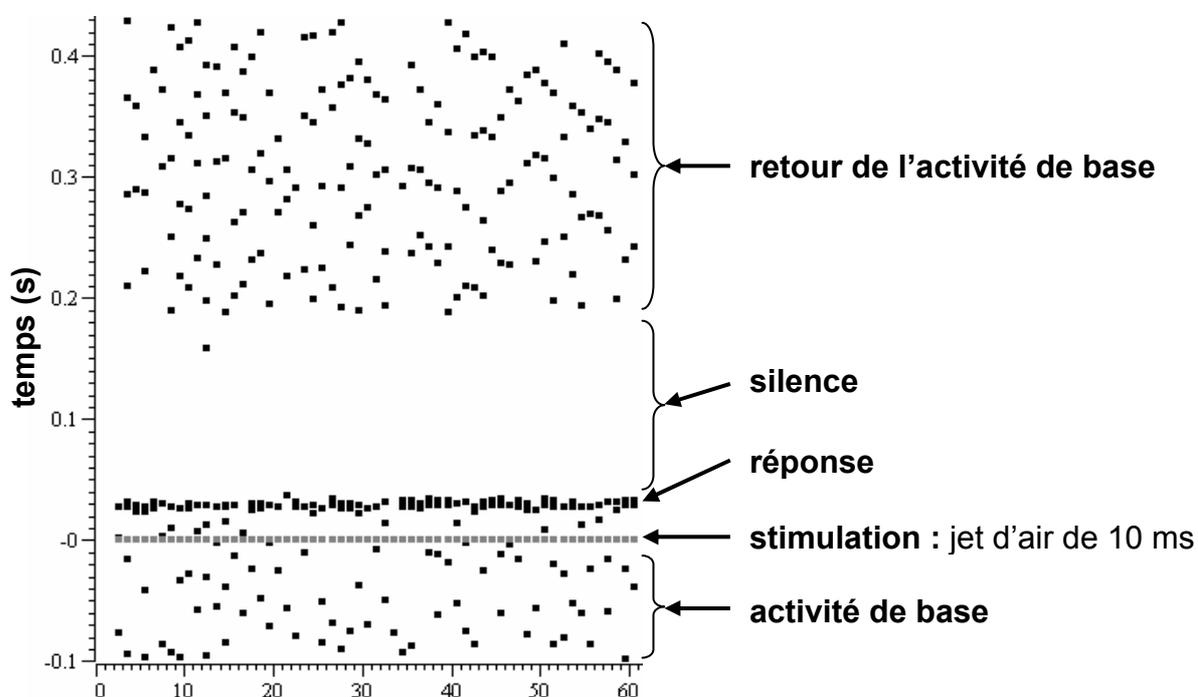


Figure 22 : Analyse avec un diagramme de points (« raster display ») de l'activité évoquée d'une cellule après stimulation de la patte postérieure par des jets d'air d'une durée de 10 ms. On observe la réponse des neurones corticaux suivie d'un silence d'environ 120 ms, puis une reprise de l'activité de base (cellule S15C8).

Le pic de réponse est quelquefois suivi d'un silence (**figures 21 et 22**). La procédure pour déterminer le début du silence est la même que celle utilisée pour le pic, à l'exception du seuil qui est placé au niveau de l'activité de base. Nous n'avons pris en compte que les silences d'une durée comprise entre 25 et 250 ms. De plus, le silence devait survenir entre 0 et 30 ms après la fin du pic.

7. Histologie

A la fin des enregistrements corticaux, deux sites de pénétration d'électrode sont marqués par passage d'un courant (150 à 250 μ A, 4 à 10 s) à travers l'électrode d'enregistrement. Ensuite, une perfusion intracardiaque de solution de NaCl à 0,9 % est réalisée, suivi d'une solution de paraformaldéhyde (PFA) à 4 % dans 0,1 % de tampon phosphate. Le cerveau est prélevé, subit une post-fixation de 4 h dans du PFA suivie d'une cryoprotection dans du sucrose à 20 % pendant 12 h. Des coupes de 50 μ m sont effectuées à l'aide d'un microtome à congélation (Leitz, Wetzlar). Les coupes obtenues sont montées sur lames gélatinées et sont colorées au crésyl violet (coloration de Nissl). La localisation du point de pénétration de l'électrode est effectuée grâce à un microscope photonique. Un exemple de ce marquage cortical est présenté **figure 23**. La délimitation des différentes couches corticales permet de confirmer le positionnement de l'électrode dans la couche IV du cortex somesthésique.

8. Typologie du muscle soléaire

8.1. Prélèvements musculaires

Le muscle soléaire est prélevé, pesé et congelé dans un bain d'isopentane (Acros Organics) refroidi par l'azote liquide, puis conservé à -80°C en vue de l'analyse ultérieure. Les rapports poids du muscle / poids de l'animal sont calculés pour les différents groupes de rats.

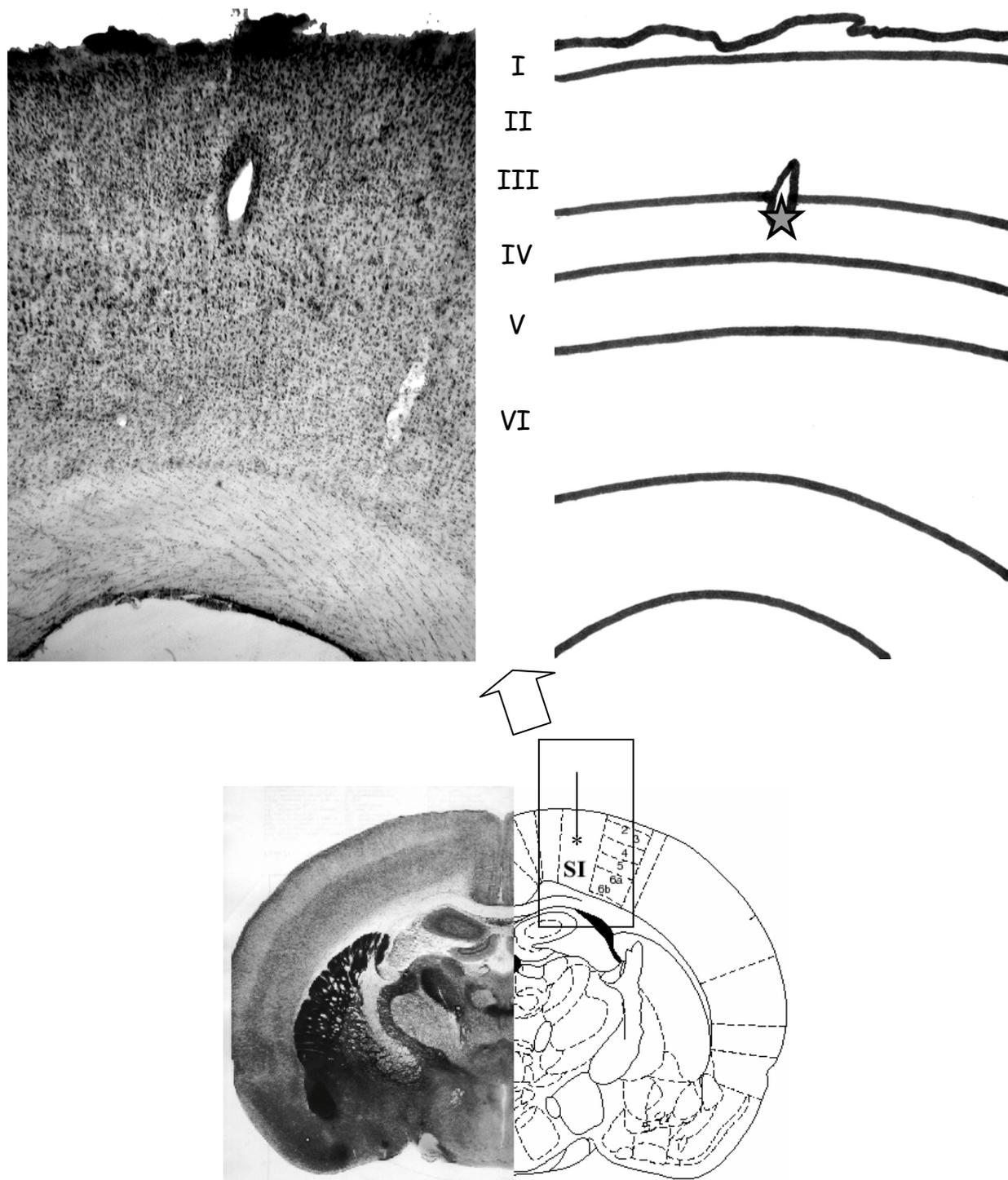


Figure 23 : Détermination du site d'enregistrement de l'activité corticale dans la couche IV du cortex somesthésique. Le marquage est obtenu par le passage d'un courant (150 à 250 μ A, 4 à 10 s) à travers l'électrode d'enregistrement. Ce marquage est localisé sous microscope photonique après une coloration de Nissl sur des coupes longitudinales de 50 μ m. Les chiffres I à VI correspondent aux couches corticales. L'étoile noire marque le site de stimulation.

8.2. Mesure de l'activité enzymatique de l'adénosine triphosphate

Les soléaires sont utilisés pour analyser la composition fine des différents types de fibres musculaires qui les composent. Pour ce faire, nous avons réalisé un marquage histochimique par réaction ATPasique.

On effectue des sections transversales du muscle (épaisseur de 10 μm), à -22°C à l'aide d'un cryostat (Leica). L'activité enzymatique de l'ATPase myofibrillaire est détectée pour l'analyse colorimétrique de 3 pH (Guth & Samaha 1969 ; Brooke & Kaiser 1970). Les coupes sont conservées à -20°C pour être observées et analysées.

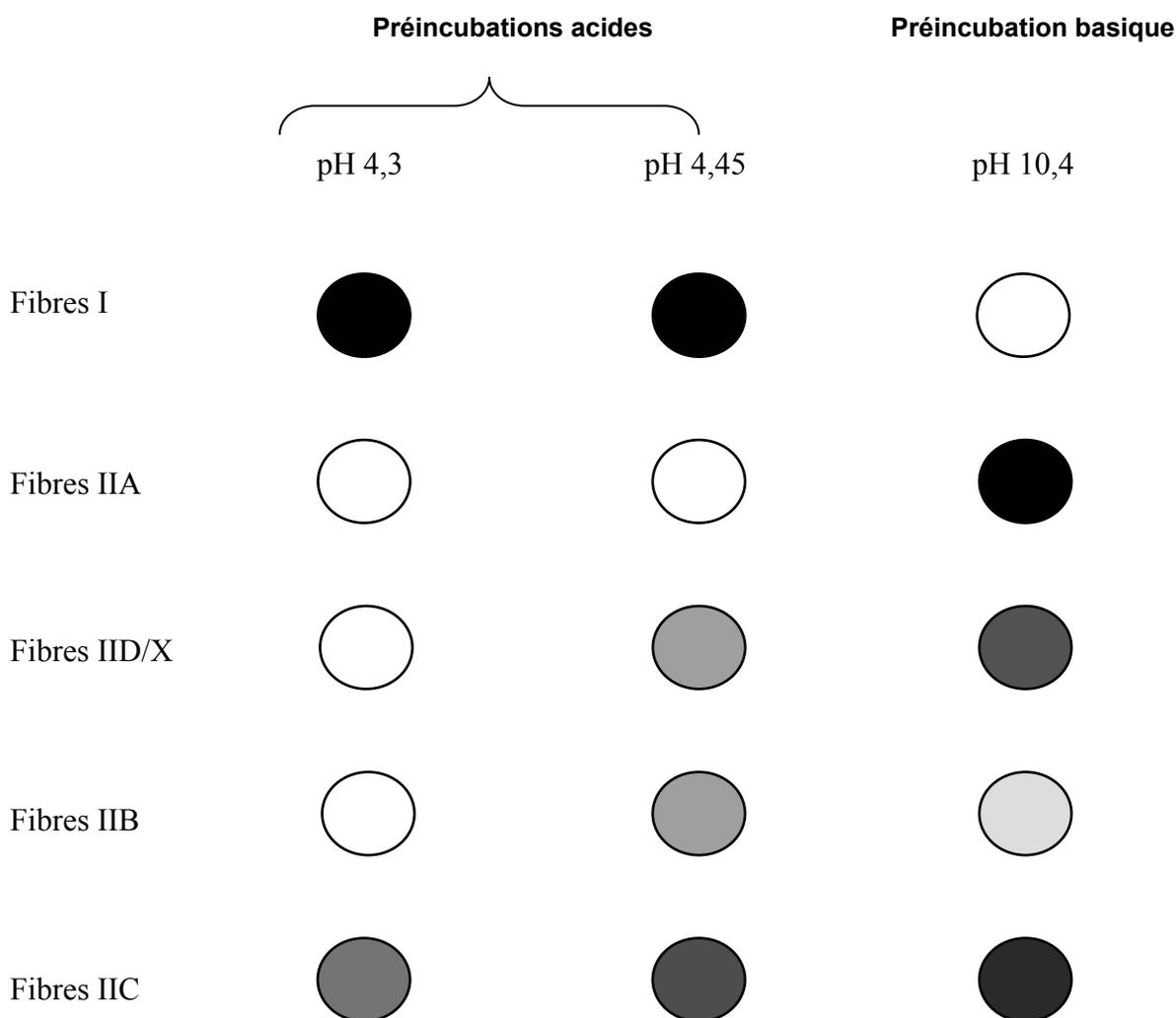


Figure 24 : Représentation schématique de la coloration de chaque type de fibres musculaires par coloration de la myosine ATPase après préincubation dans deux milieux acides et un milieu basique (adaptée d'après Termin et coll. 1989).

Les coupes musculaires sont visualisées sous microscope photonique. Différentes zones du muscle sont photographiées, et ce pour différents pH. Les préincubations acides (pH 4,3 et 4,45) permettent d'inhiber l'activité ATPasique de façon plus prononcée pour les fibres rapides de type II que pour les fibres lentes de type I. Ainsi, lors de l'analyse microscopique, les fibres de type I seront plus intensément colorées (fibres de coloration noire) que les fibres de type II (coloration blanche). Cette technique met également en évidence la présence de fibres ne se colorant que faiblement (coloration grise). Ce sont des fibres de type IIC. La préincubation basique des lames permet la réversibilité de la réaction. Ainsi, à pH 10,4, les fibres de type IIA apparaissent colorées en noir, les fibres de type IID/X et IIB montrent une coloration grisâtre alors que les fibres de type I sont blanches. Les types intermédiaires présentent toujours une coloration plus faible (**figure 24**).

9. Etude des empreintes au cours de la locomotion

Pour obtenir l'empreinte, nous badigeonnons les pieds du rat d'encre de chine, puis l'animal est placé un couloir de 12 cm de large et de 1,5 m de long. Les rats effectuent quelques pas sur une feuille de papier positionnée dans ce couloir. Les feuilles sont numérisées, puis la surface de contact du pied sur le sol est déterminée grâce au logiciel d'analyse d'image Footprint (Klapdor et coll. 1997). Cette surface a été mesurée le jour de l'implantation de la pompe osmotique et/ou avant la période d'HH (J0) et après 14 jours de traitement (J14).

10. Quantification du niveau d'expression des neurotrophines dans le cortex somesthésique primaire

10.1 Prélèvement du cortex somesthésique primaire

Les animaux sont décapités après une brève anesthésie à l'isoflurane. La tête est aussitôt positionnée dans un appareil stéréotaxique et entourée de glace. La peau du crâne est incisée longitudinalement. La boîte crânienne est ôtée avec une pince gouge en gardant le repère osseux Bregma en place. La dure-mère est réséquée à l'aide de pinces fines. Une seringue munie à son extrémité d'un embout cylindrique d'un diamètre interne de 1 mm est

fixée sur un micromanipulateur. La seringue est positionnée aux coordonnées stéréotaxiques A -1, L 3, ce qui correspond à la partie centrale de la zone de représentation de la patte postérieure. Ce système permet de prélever par aspiration une colonne de cortex somesthésique primaire d'une hauteur d'environ 2000 μm . Le prélèvement a lieu sur les deux hémisphères. Les prélèvements sont alors congelés dans de l'azote liquide et stockés à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'opération complète entre la décapitation et la congélation dure moins de quatre minutes. La colonne de cortex prélevé est utilisée pour l'analyse des ARNm de NGF (« *Nerve Growth Factor* ») et de BDNF (« *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ») par RT-PCR (réaction de polymérisation en chaîne précédée d'une transcription inverse de l'ARN en ADNc) et l'analyse des protéines NGF et BDNF par ELISA (« *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* »).

10.2. Quantification des taux d'ARNm de NGF et de BDNF

Toutes les expériences sont réalisées avec du matériel stérilisé, des pipettes à filtre. L'absence de nucléases est garantie par l'utilisation d'eau traitée à la DEPC (diethylpyrocarbonate, Roth).

10.2.1. Extraction de l'ARNm

Nous avons utilisé une méthode de RT-PCR semi-quantitative pour l'étude des ARNm de NGF et de BDNF. L'ARN total est tout d'abord extrait à partir du prélèvement cortical. Nous utilisons le protocole RNeasy Mini (Qiagen) pour la purification d'ARN total à partir de tissus animaux (**figure 25**). Brièvement : (1) les échantillons sont protégés contre les RNases dans un réactif de stabilisation. (2) Les tissus sont ensuite broyés et homogénéisés (ultra-turrax T25, Janke & Kunkel, IKA-Laborstechnik) dans le tampon de lyse. (3) Le lysat est centrifugé à vitesse maximale (12000 x g) et à température ambiante pendant 3 minutes. (4) Le surnageant est récupéré, puis mélangé à un volume d'éthanol. (5) Une centrifugation de 8000 x g pendant 15 s permet l'absorption de l'ARN par la membrane de la colonne (RNeasy). (6) Trois lavages successifs par centrifugation (8000 x g pendant 15 s) sont réalisés par ajout de tampons sur la colonne (RNeasy), ce qui permet de laver les contaminants dans la colonne. L'effluent est jeté. La dernière des trois centrifugations est réalisée pendant 2 minutes afin de sécher la membrane. (7) L'ARN total est finalement élué dans de l'eau traitée à la DEPC par centrifugation à 8000 x g pendant 1 minute. L'ARN total est aliquoté et congelé à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

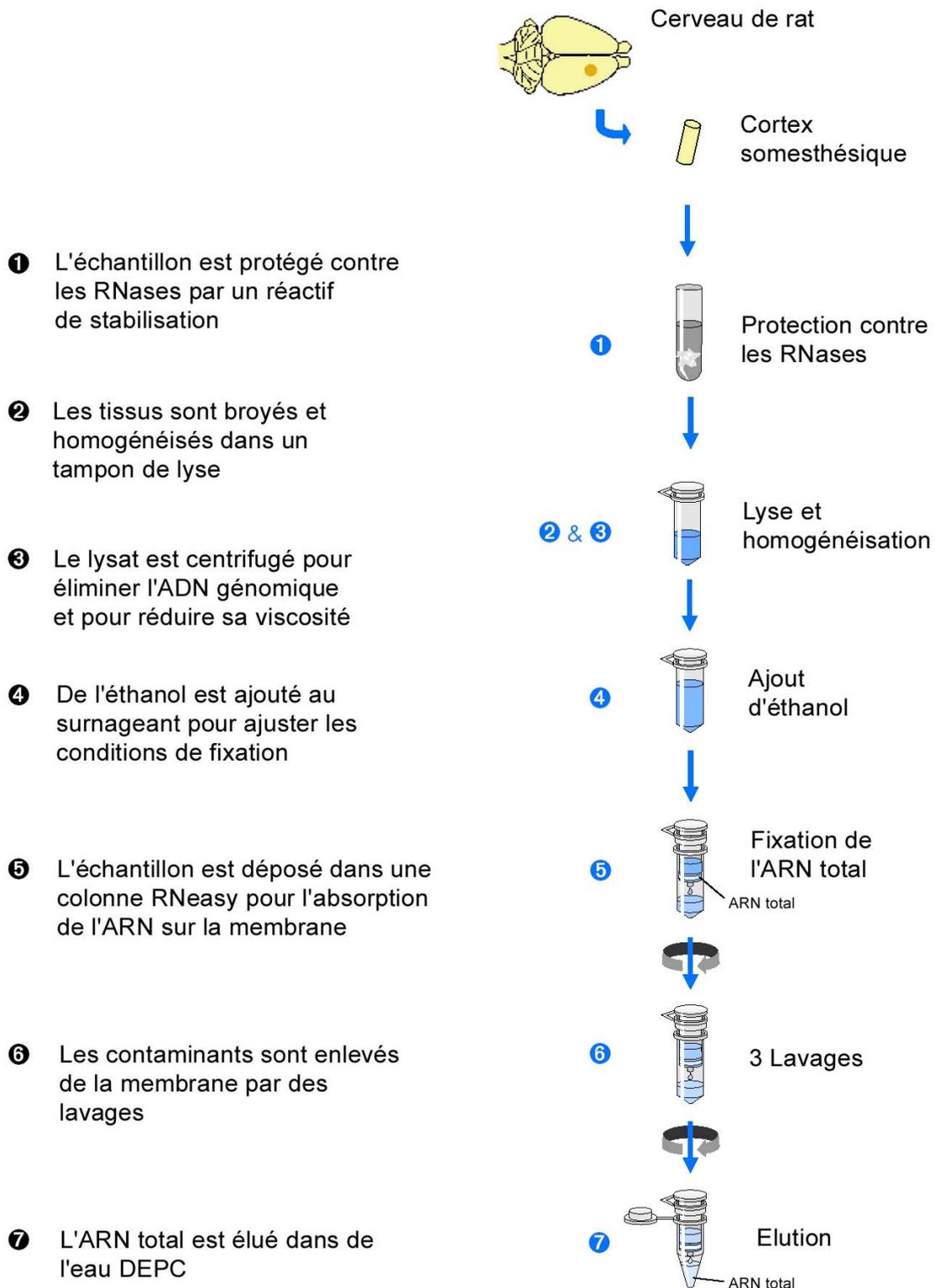


Figure 25 : Extraction de l'ARN total issu d'un prélèvement de cortex somesthésique primaire dans la zone de représentation de la patte postérieure.

La concentration des ARN totaux est déterminée par la mesure de la densité optique (DO) à 260 nm sur spectrophotomètre UV (Pharmacia Biotech) (1 valeur de DO à 260 nm correspond à 40 µg d'ARN/ml). Leur pureté est contrôlée par une mesure de DO à 280 nm, le rapport DO_{260}/DO_{280} devant se situer entre 1,8 à 2,0.

10.2.2. Synthèse d'ADN complémentaire

L'ADN complémentaire (ADNc) est synthétisé à partir de 1 µg d'ARN total dans un volume total de réactif de 20 µl. Ces 20 µl sont composés :

- d'une solution mère de 7,8 µl contenant :
 - tampon RT [5x] (transcription inverse) : 4 µl
 - dNTP (2,5 mM) (desoxyribo nucléotides triphosphates): 0,8 µl
 - oligo dT₁₅ (2,5µM): 1 µl
 - inhibiteur de RNase (40 U.I.) : 1 µl
 - transcriptase inverse (20 U.I.) (AMV : Avian Myeloblastosis Virus) :1 µl
- de x µl d'ARN total
- de y µl d'eau DEPC pour compléter à 20 µl

Les volumes d'ARN total (x) et d'eau DEPC (y) dépendent de la concentration de l'ARN total. Avant de mélanger l'ARN total et la solution mère, l'échantillon est placé 3 minutes à 65 °C. La solution globale est alors placée 1 h à 42 °C, puis 5 minutes à 65 °C. Les échantillons sont ensuite dilués et aliquotés pour arriver à une concentration finale d'ADNc de 25 ng/µl. Ils sont ensuite conservés à -20 °C.

10.2.3. Amplification de l'ADNc par PCR

Une solution de 23 μ l est préparée pour chaque échantillon. Sa composition est la suivante :

- tampon d'expansion de PCR : 2,5 μ l
- dNTP (0,25 mM) : 1,25 μ l
- $MgCl_2$ (2 ou 2,5 mM) : 0,5 ou 1 μ l selon la taille de l'ARN
- amorces NGF ou BDNF ou glyceraldehyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) (0,2 μ M), 15 μ M : 0,2 μ l (sens) et 0,2 μ l (antisens)
- Taq polymérase (enzyme d'amplification) (0,63 U.I.) : 0,18 μ l
- eau DEPC : 17,67 μ l

Les échantillons sont alors chauffés 3 minutes à 65 °C puis refroidis. Puis, 2 μ l d'échantillon sont déposés par tube, soit un total de 25 μ l par tube.

Les séquences des oligonucléotides pour le NGF, le BDNF et la GAPDH de rat ont été choisies après consultation d'une banque de données (GenBank). Le marquage de ces amorces (Thermo Hybaid) est réalisé sur l'amorce antisens en position 5' par la digoxigénine pour permettre la détection des produits amplifiés par chemiluminescence. Les amorces sens et antisens, leur localisation sur la séquence codante et la longueur du produit obtenu par PCR avec l'ADNc de rat sont exposées dans le **tableau 1**.

Gène	Primer	Séquence	Position	Produit (bp)	GenBank
GAPDH	Sens	5'-ACC CAT CAC CAT CTT CCA GGA GCG C-3'	240-264	482	M017008
	Antisens	5'-AGG CCA TGC CAG TGA GCT TCC CG-3'	721-699		
NGF	Sens	5'-TCC ACC CAC CCA GTC TTC CA-3'	656-675	344	M36589
	Antisens	5'-GCC TTC CTG CTG AGC ACA CA-3'	999-980		
BDNF	Sens	5'-AGC CTC CTC TGC TCT TTC TGC TGG A-3'	386-410	298	M61178
	Antisens	5'-CTT TTG TCT ATG CCC CTG CAG CCT T-3'	683-659		

Tableau 1 : Amorces sens et antisens utilisées pour l'amplification par PCR du NGF, du BDNF et de la GAPDH.

Pour l'amplification, nous avons choisi les conditions suivantes pour chaque cycle : dénaturation à 94 °C pendant 1 minute, hybridation à 59 °C pendant 50 s avec les amorces spécifiques, et synthèse à 72 °C pendant 1 minute. Le nombre de cycles appliqués pour amplifier chaque fragment d'ADNc est choisi dans la partie linéaire de la gamme d'amplification pour permettre une détection des produits sans saturation. La PCR du NGF est réalisée en 23 cycles, celle du BDNF en 25 cycles et celle de la GAPDH en 18 cycles. Pour permettre une analyse quantitative de l'expression génique, les réactions d'amplification sont réalisées en utilisant des standards d'ADNc. Pour obtenir ces standards, les produits de PCR sont purifiés en utilisant une procédure d'extraction de l'ADN du gel (Qiaex, Qiagen) après une séparation par électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 6 %. La concentration des ADN purifiés est mesurée au spectrophotomètre, et les quantités connues de chaque séquence sont amplifiées en parallèle des échantillons. Le nombre de copies simple-brin des fragments d'ADNc des standards externes sont les suivants : 10^7 , 10^8 et 10^9 molécules pour la GAPDH ; 10^6 , 10^7 et 10^8 molécules pour le NGF et le BDNF. On peut ainsi évaluer les quantités absolues des ARNm correspondants au NGF, au BDNF et la GAPDH (nb de mol/ μ g d'ARN total).

10.2.4. Analyse des produits de PCR

Les produits de PCR sont alors séparés par électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 6 %, suivi d'un transfert alcalin des fragments sur une membrane de nylon et une incubation avec des anticorps anti-digoxigénine (Boehringer Mannheim). La détection des antigènes est réalisée par une méthode de détection non-radioactive par chemiluminescence (Kit ECL, Amersham). La luminescence se définit par l'émission de lumière résultant de la dissipation d'énergie par une substance à l'état excité. En chemiluminescence, l'excitation est produite par une réaction chimique. Elle consiste à réaliser l'oxydation de luminol par la peroxydase de Raifort (« *HorseRadish Peroxydase* » ou HRP) et par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Les signaux lumineux sont alors révélés sur un film photographique (Hyperfilm ECL, Amersham) puis analysés par densitométrie.

10.3. Quantification du niveau d'expression du NGF et du BDNF à l'échelon protéique

Les taux protéiques de NGF et de BDNF sont mesurés dans le cortex somesthésique de rat par ELISA. Les tissus sont homogénéisés à 4 °C dans un tampon de lyse préparé selon la composition suivante :

- Tris HCl : 100 mM, pH 7,2
- NaCl : 400 mM
- EDTA (« *Ethylene Diamine Tetra Acetic acid* ») : 4 mM
- PMSF (3-Phényl Méthane Sulfonyle Fluorure) : 0,2 mM
- chlorure de benzothonium : 0,2 mM
- benzamidine : 2 mM
- aprotinine : 1,25 µg/ml
- sodium azide : 0,05 %
- BSA (« *Bovine Serum Albumin* ») : 2 %
- Gélatine : 0,5 %
- triton X-100 : 0,2 %

La fragmentation des tissus est obtenue par ultrasonication (5 à 10 s à 4 °C). Puis, les échantillons subissent une acidification suivie par une neutralisation. Pour cette procédure, les échantillons sont mélangés à du DPBS (« *Dulbecco Phosphate Buffered Saline* ») dont la composition pour 1 l de solution est la suivante :

- KCl : 0,2 g
- NaCl : 8 g
- KH₂PO₄ : 1,15 g
- Na₂HPO₄ : 1.15 g
- CaCl₂.2H₂O : 133 mg
- MgCl₂ : 100 mg

L'acidification amène l'échantillon à pH 2,6 avec de l'HCl 1N pendant 15 minutes. La neutralisation amène l'échantillon au pH 7,6 avec du NaOH 1N. L'acidification et la neutralisation permettent d'optimiser les quantités de NGF et de BDNF. Pour le NGF, l'acidification induit une protéolyse de la forme 7 S vers la forme 2,5 S, le largage du NGF des récepteurs solubles ou les deux. Pour le BDNF, les mécanismes sont moins bien connus. Ensuite, les homogénats sont centrifugés à 10 000 x g pendant 20 minutes (4 °C), et 100 µl de surnageant de chaque échantillon sont utilisés pour l'analyse ELISA.

Les taux protéiques de NGF et de BDNF sont quantifiés avec un procédé immunoenzymatique : « Emax[®] Immunoassay System » (Promega) selon le protocole du fabricant. Ce procédé permet une détection sensible et spécifique de ces neurotrophines par double reconnaissance immunologique (sandwich). La sensibilité immunoenzymatique pour le NGF et le BDNF est comprise entre 7,8 to 500 pg/ml si on utilise les standards de Promega. La réactivité croisée avec d'autres facteurs neurotrophiques est inférieure à 3 %.

10.3.1. Quantification du NGF (**figure 26**)

(1) Une plaque Nunc Maxisorp de 96 puits (Nunc) est recouverte par une solution de tampon carbonate contenant un anticorps polyclonal anti-NGF et incubée à 4 °C pendant 16 à 18 h.

La composition du tampon carbonate est la suivante :

- Sodium bicarbonate : 0,025 M
- Sodium carbonate : 0,025 M

Le lendemain, la plaque est vidée et les puits sont lavés au tampon TBST (« *Tris-Buffered Saline Tween* ») dont la composition est la suivante :

- Tris-HCl (pH 7,6) : 20 mM
- NaCl : 150 mM
- Tween[®] 20 : 0,05 %

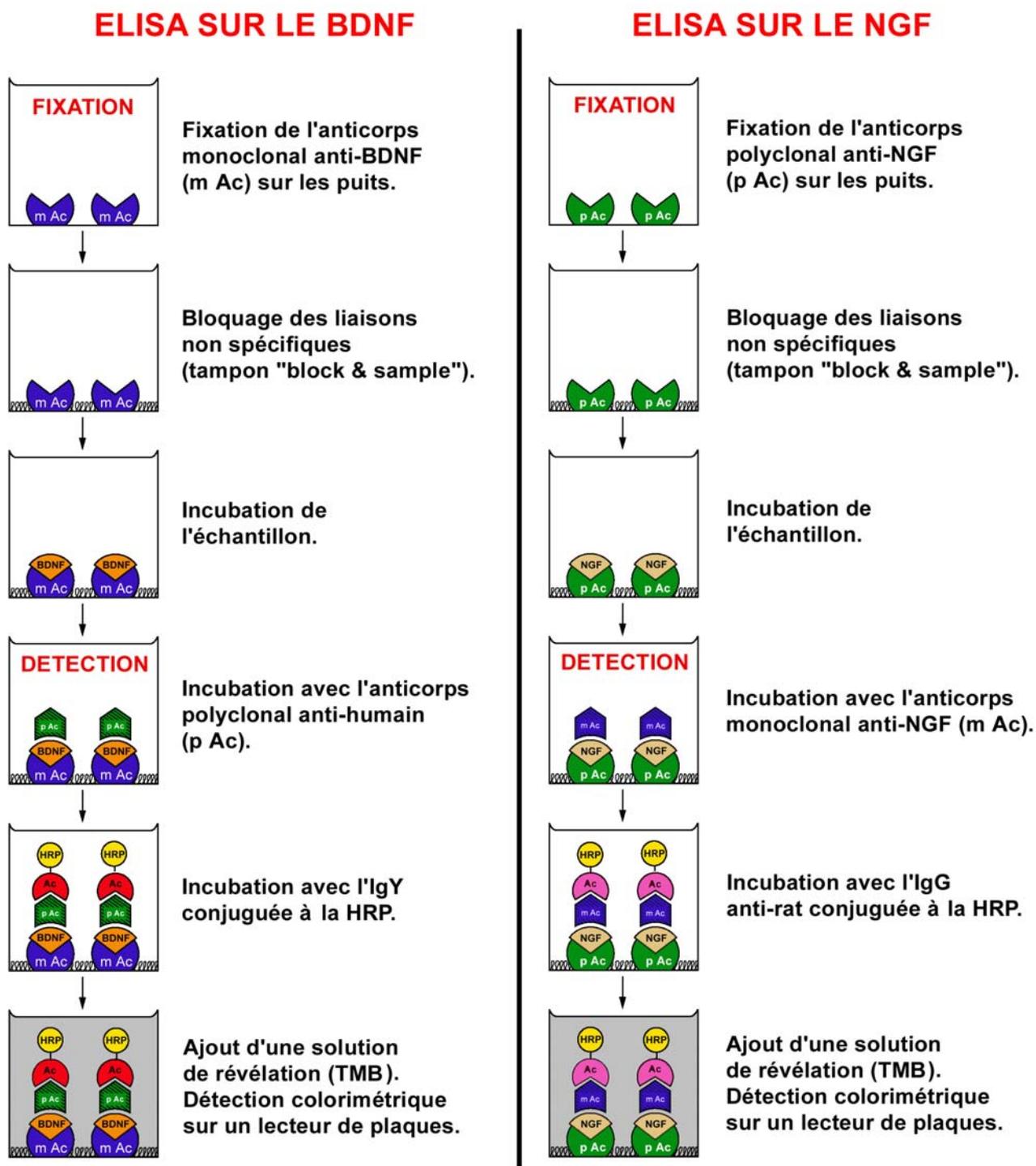


Figure 26 : Détection des taux de neurotrophines corticales (NGF et BDNF) par la méthode ELISA (d'après le protocole de Promega).

(2) La plaque est incubée en présence du tampon de fixation « *block and sample* » à température ambiante pendant 1 h puis lavée au TBST. (3) Les échantillons sont alors ajoutés en double sur la plaque. Deux colonnes sont réservées à l'établissement de la courbe des standards. Les standards de NGF sont fournis par Promega. La plaque est incubée pendant 6 h à température ambiante sous agitation (500 ± 100 tours par minute), puis lavée au TBST. (4) Ensuite la plaque est incubée pendant 16-18 h à 4 °C avec une solution contenant un anticorps monoclonal anti-NGF, puis lavée au TBST. (5) Les puits sont incubés avec un anticorps secondaire anti-rat conjugué à la HRP (peroxydase de Raifort) comme réactif tertiaire pendant 2 h 30 à température ambiante sous agitation, puis lavés au TBST. (6) La plaque est enfin incubée dans une solution de tétraméthylbenzidine (TMB), substrat de la peroxydase, pendant 10 minutes pour produire une réaction bleutée. La réaction est alors stoppée en ajoutant 100 µl d'acide phosphorique 1M par puits. L'absorbance est mesurée à 450 nm en utilisant un lecteur de microplaques (RMX). La courbe des standards est réalisée. Les valeurs d'absorbance réalisées en double pour chaque échantillon sont moyennées. La quantité de NGF est directement proportionnelle à la valeur d'absorbance mesurée pour l'échantillon. Les valeurs sont corrigées par rapport à la masse de l'échantillon. Les valeurs sont exprimées en pg de NGF / mg de tissu.

10.3.2. Quantification du BDNF

La méthode ELISA utilisée pour le BDNF est différente de celle utilisée pour le NGF (**figure 26**). En effet, c'est tout d'abord l'anticorps monoclonal qui est incubé puis l'anticorps polyclonal couplé à la peroxydase. De plus, les temps d'incubation sont plus courts.

(1) Une plaque Nunc Maxisorp de 96 puits (Nunc) est recouverte par une solution de tampon carbonate contenant un anticorps monoclonal anti-BDNF et incubée à 4 °C pendant 16-18 h. Le lendemain, la plaque est vidée et les puits sont lavés au tampon TBST. (2) La plaque est incubée en présence du tampon « *block and sample* » à température ambiante pendant 1 h puis lavée au TBST. (3) Les échantillons sont alors ajoutés en double sur la plaque. Deux colonnes sont réservées à l'établissement de la courbe des standards. Les standards de BDNF sont fournis par Promega. La plaque est incubée pendant 2 h à température ambiante sous agitation (500 ± 100 tours par minute), puis lavée au TBST. (4) Ensuite la plaque est incubée pendant 2 h à température ambiante dans une solution contenant un anticorps polyclonal anti-humain du BDNF, puis lavée au TBST. (5) Les puits sont incubés avec un anticorps secondaire anti-IgY conjugué à la HRP comme réactif tertiaire pendant 1h à température ambiante sous agitation, puis lavés au TBST. (6) La plaque est enfin incubée dans une solution de tétraméthylbenzidine (TMB), substrat

de la peroxydase, pour 10 minutes pour produire une réaction bleutée. La réaction est alors stoppée en ajoutant 100 μ l d'acide phosphorique 1 M par puits. La quantification du taux protéique de BDNF est réalisée de la même manière que pour le NGF (cf paragraphe 10.3.1). Les valeurs sont exprimées en pg de BDNF / mg de tissu.

11. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes affectées de leur écart-standard à la moyenne (SEM). Pour les différents tests, le seuil de signification entre les valeurs est fixé à $P < 0,05$.

Pour comparer les résultats des aires corticales des différents groupes, on réalise d'abord une analyse de variance (ANOVA) pour voir s'il existe une différence et on utilise ensuite une procédure de comparaisons multiples (test t de Bonferroni) pour isoler le ou les traitements produisant des résultats différents.

La distribution des champs récepteurs cutanés est analysée avec un test de Kruskal-Wallis. Un test de comparaisons multiples de Dunn permet de déterminer des différences entre les groupes.

Le test t de student ou le test du χ^2 sont utilisés pour les comparaisons quand cela est approprié. Les résultats expérimentaux sont considérés significativement différents quand $P < 0,05$.

RESULTATS

CHAPITRE 1 :

*Etude des caractéristiques de la plasticité
des cartes corticales, et mise en évidence
d'une plasticité des propriétés
fonctionnelles des neurones corticaux*

Première partie :

La récupération fonctionnelle est-elle possible dans le cortex somesthésique primaire, après 14 jours d'HH ?

1. Introduction

Langlet et collaborateurs (1999) ont montré que plusieurs jours d'hypodynamie-hypokinésie (HH) sont nécessaires à l'établissement d'une plasticité corticale. En effet, aucun changement n'est observé après 7 jours d'HH pour la moitié de l'effectif étudié. Par contre, après 14 jours d'HH, l'aire corticale de représentation du pied est réduite et les champs récepteurs cutanés sont élargis pour tous les rats.

Si de nombreuses études se sont attachées à décrire la plasticité corticale chez l'adulte à la suite d'une modification de l'expérience sensorielle, très peu ont tenté de déterminer si cette plasticité était réversible. En effet, si une perturbation sensorielle induit une réorganisation corticale de la zone déafférentée, qu'en est-il lorsque le flux d'information cutanée redevient normal ?

Ce phénomène a été étudié grâce à des expériences d'anesthésie locale d'un doigt ou d'une surface cutanée par la lidocaine (Byrne & Calford 1991 ; Calford & Tweedale 1991). L'anesthésie locale induit une réduction de l'aire corticale de la région cutanée déafférentée et une augmentation de la taille des champs récepteurs cutanés. Lorsque son effet disparaît, la carte corticale et les champs récepteurs cutanés retrouvent leur taille d'origine en quelques minutes. Cependant, la déafférentation réalisée dans le cadre de l'anesthésie locale est toujours de courte durée (quelques minutes à quelques heures). Qu'en est-il si la déafférentation est prolongée (plusieurs semaines) ? A notre connaissance, toutes les expériences de déafférentation de longue durée étaient réalisées par section nerveuse ou amputation. Elles ne permettaient donc pas de déterminer si les phénomènes étaient réversibles. En revanche, notre modèle d'HH est intéressant dans la mesure où il permet (1) une forte réduction des afférences tactiles pendant plusieurs semaines, et (2) un retour aisé aux conditions initiales.

Dans le cadre de ma thèse, un premier objectif a été de déterminer si la plasticité corticale induite par 14 jours d'HH était réversible. L'intérêt de cette étude est double : premièrement, la réversibilité des changements corticaux induits par l'HH est-elle possible ? Dans ce cas, est-elle totale ou partielle ? Deuxièmement, il faut plusieurs jours pour observer l'établissement de cette plasticité (Langlet et coll. 1999). En est-il de même pour la réversibilité ?

Cette étude avait un second objectif. Après avoir mis en évidence une plasticité corticale en microgravité simulée (Langlet et coll. 1999), notre projet était de déterminer si des modifications similaires étaient observées en microgravité réelle, autrement dit lors d'un vol spatial. Un problème technique se posait : sachant qu'il faut plusieurs heures après l'atterrissage pour récupérer les animaux embarqués, ce délai permet-il d'observer les

changements corticaux, ou bien le cortex a-t-il déjà récupéré une organisation similaire à celle qu'il avait avant le vol ?

Pour répondre à l'ensemble de ces questions, nous avons réalisé une cinétique de récupération fonctionnelle. Pour ce faire, après 14 jours d'HH, les rats ont pu retrouver l'usage de leurs membres postérieurs pendant différentes périodes de temps comprises entre 3 à 24 heures.

2. Matériels et méthodes

2.1. Les groupes d'animaux

Cette étude est réalisée sur 42 rats (250-300 g), divisés aléatoirement en quatre groupes:

- **CON** : rats contrôles (n=6),
- **HH-1D** : rats soumis à 1 jour d'Hypodynamie-Hypokinésie (HH) (n=6),
- **HH** : rats soumis à 14 jours d'HH (n=6),
- **Rx** : rats soumis à 14 jours d'HH, suivis d'une période de récupération de **3** (n=4), **6** (n=6), **12** (n=4), **18** (n=4), ou **24** (n=6) heures.

2.2. Expériences

Pour chaque groupe de rat, on réalise la cartographie de l'aire de représentation corticale du pied. De plus, pour chaque neurone enregistré dans la couche IV du cortex somatosensoriel, on détermine la taille et la localisation du champ récepteur cutané.

3. Principaux résultats

Nous avons montré que :

- 1) La plasticité corticale induite par une période de 14 jours d'HH est réversible. En effet, l'aire corticale réduite par l'HH retrouve sa dimension d'origine. De plus, la proportion de champs récepteurs de grande taille (700 à 1000 mm²) diminue au profit de celle des champs récepteurs de petite taille (0 à 400 mm²).

- 2) La réversibilité est effective à très court terme, puisque la cinétique de récupération montre un retour à la dimension normale de l'aire de représentation corticale du pied après seulement trois heures. Pour la taille des champs récepteurs cutanés, la récupération est totale lorsque les pattes postérieures du rat sont à nouveau en contact avec le sol pendant six heures.

- 3) La réversibilité de la plasticité corticale est mise en place beaucoup plus rapidement que son établissement puisque 24 heures d'HH ne sont pas suffisants pour modifier de manière significative l'aire de représentation corticale du pied ainsi que la taille des champs récepteurs cutanés.

4. Conclusion

L'ensemble de ces données nous a permis de mettre en évidence que la réorganisation corticale observée après une période de déafférentation prolongée (14 jours) était réversible. Cependant, l'induction et la réversibilité de la plasticité corticale ne s'établissent pas selon la même cinétique. Par conséquent, on peut supposer que les mécanismes qui interviennent dans ces deux processus sont différents. Cette hypothèse sera détaillée dans le chapitre « *discussion générale* ».

5. Article

Time course of recovery of the somatosensory map following hindpaw sensory deprivation in the rat

E. Dupont, M.H. Canu, C. Langlet, M. Falempin

Neuroscience Letters 309 (2001) 121-124

Deuxième partie :

Les activités spontanée et évoquée des neurones du cortex somesthésique primaire sont-elles modifiées par l'HH ?

1. Introduction

L'hypodynamie-hypokinésie induit chez le rat une plasticité de la carte de représentation corticale du pied dans la couche IV du cortex somesthésique. Cette plasticité dépendante du flux d'informations sensorielles est réversible à court terme. Pour bien caractériser cette plasticité, il nous a semblé important d'étudier les propriétés de réponse des neurones corticaux à une stimulation cutanée naturelle.

Peu d'études ont été réalisées afin de déterminer les propriétés de réponse des neurones corticaux à la suite d'une modification du flux d'informations sensorielles. On peut citer cependant Doestch et collaborateurs (1996) qui ont montré que la suppression des afférences sensorielles par la ligature d'un doigt peut modifier rapidement les propriétés dynamiques de réponse des neurones du cortex somesthésique primaire. De plus, la section du nerf sciatique chez le rat induit un état d'excitabilité accrue des neurones dans toutes les couches corticales (Dykes & Lamour 1988). Enfin, pour des rats soumis à 14 jours d'HH, Langlet et collaborateurs (2001) ont observé que le nombre de neurones exprimant la protéine Fos en réponse à la stimulation du nerf sciatique est augmenté. Cette étude anatomo-fonctionnelle suggère que le niveau d'excitation des neurones corticaux est plus important après HH.

L'ensemble de ces données nous a conduit à prendre en considération l'importance des propriétés de décharge des neurones corticaux après 14 jours d'HH. Par conséquent, nous avons analysé l'activité spontanée ainsi que l'activité évoquée par une stimulation cutanée des neurones des couches granulaire et infragranulaire de l'aire corticale de représentation du pied.

2. Matériels et méthodes

2.1. Les groupes d'animaux

Cette étude est réalisée sur 35 rats (250-300 g) divisés aléatoirement en deux groupes :

- les rats du groupe **C** : rats contrôles (n=17),
- les rats du groupe **HH** : rats soumis à 14 jours d'HH (n=18).

2.2. Les expériences

Des enregistrements électrophysiologiques sont réalisés au niveau des couches granulaire et infragranulaire du cortex somesthésique primaire. Pour chaque neurone enregistré, nous déterminons plusieurs caractéristiques :

- (1) **sa profondeur**
- (2) **la taille du champ récepteur et sa localisation sur la patte postérieure**
- (3) **son seuil d'excitation neuronale**
- (4) **la durée et la forme du potentiel d'action (PA)**

Ensuite, nous enregistrons l'**activité spontanée** de ce neurone ainsi que l'**activité évoquée par une stimulation tactile naturelle par jet d'air**.

3. Principaux résultats

Cette étude électrophysiologique a permis de mettre en évidence les points suivants :

- 1) Nous avons recueilli l'activité de 289 neurones (158 pour les rats du groupe C et 131 pour les rats du groupe HH).
 - Sur l'ensemble de ces neurones, seulement 41 (14,2 %) présentaient des PA brefs (<1 ms) ; il s'agit probablement d'interneurones inhibiteurs GABAergiques.
 - Les autres cellules présentaient des potentiels d'action longs ; elles sont supposées être des cellules pyramidales.Après 14 jours d'HH, la proportion de cellules à PA bref diminue significativement (-16,2 %), ce qui suggère une moindre activité des interneurones GABAergiques inhibiteurs.
- 2) L'analyse de l'activité spontanée des cellules enregistrées ne révèle aucun changement après 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie, que ce soit pour le taux de décharge ou pour la fréquence instantanée.
- 3) Le seuil d'excitabilité des neurones corticaux diminue après HH. Ces neurones sont donc plus sensibles à la stimulation tactile.

- 4) L'amplitude de la réponse des neurones à la stimulation est fortement accrue après HH.
- 5) Les paramètres temporels de la réponse sont inchangés, que ce soit pour la latence ou pour la durée de la réponse.

4. Article

A 14-day period of hindpaw sensory deprivation enhances the responsiveness of rat cortical neurons

E. Dupont, M.H. Canu, M. Falempin

Neuroscience 121 (2003) 433-439

5. Résultats complémentaires

Par souci de clarté, nous n'avons rassemblé dans l'article « ***A 14-day period of hindpaw sensory deprivation enhances the responsiveness of rat cortical neurons*** », que les résultats les plus significatifs. Toutefois, nous avons effectué des analyses complémentaires, qui sont développées ci-dessous. Elles concernent la localisation laminaire des cellules enregistrées, leur profil de réponse à la stimulation cutanée, et l'analyse de leur activité spontanée.

5.1. Localisation des cellules

La localisation des neurones déchargeant avec des potentiels d'action brefs ou déchargeant avec des potentiels d'action longs (« cellules régulières ») a été analysée pour les deux groupes de rats (**figure 27**). La couche IV (granulaire) du cortex somesthésique primaire se situe entre 700 et 1100 μm^2 . La couche V (infragranulaire) est comprise entre 1100 et 1400 μm^2 .

La profondeur moyenne des deux types de neurones est différente (t -test: $P < 0,001$). En effet, les neurones à PA brefs sont enregistrés à une profondeur moyenne d'environ 870 μm ($927 \pm 34 \mu\text{m}$ et $806 \pm 78 \mu\text{m}$ pour les rats C et HH respectivement), c'est-à-dire essentiellement dans la couche IV. Quant aux neurones réguliers, leur activité est enregistrée plus profondément ($1096 \pm 14 \mu\text{m}$ et $1127 \pm 12 \mu\text{m}$ pour les rats C et HH respectivement), c'est-à-dire dans la couche IV et à proximité, dans la partie la plus superficielle de la couche V.

En revanche, on remarque que les valeurs sont très proches pour les rats C et HH. Aucune différence significative n'est observée dans la distribution des cellules à PA brefs et des cellules régulières entre les groupes de rats contrôles (C) et de rats soumis à 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie (HH) (χ^2 : n.s.).

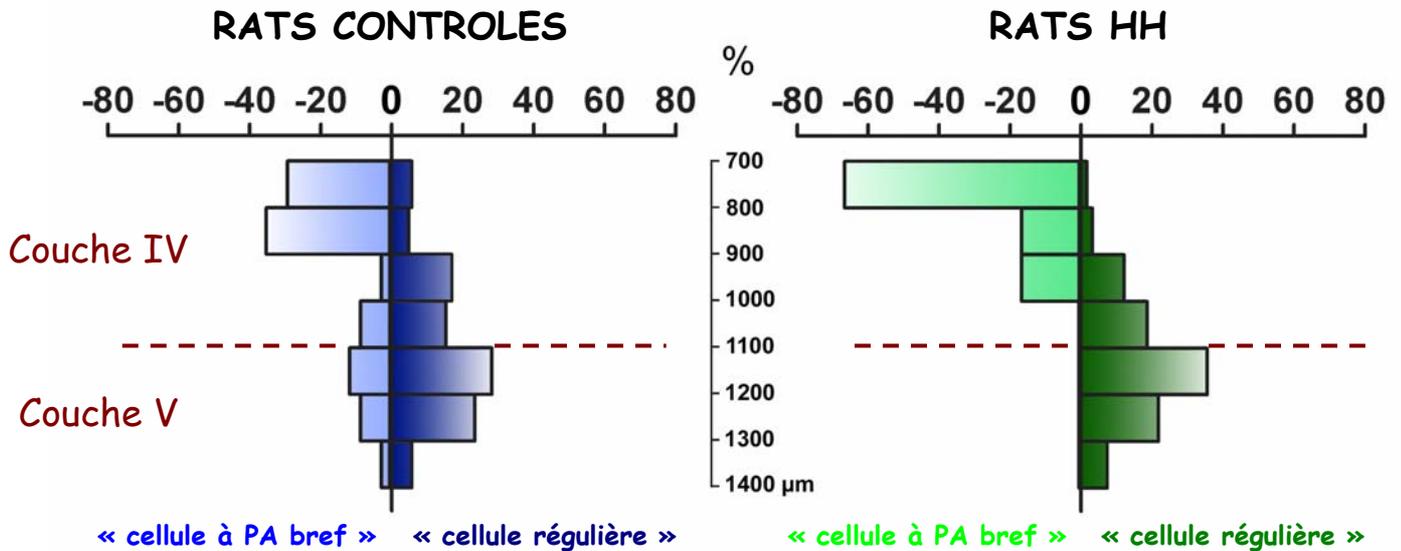


Figure 27 : Localisation des neurones à PA bref et des cellules régulières dans les couches IV et V du cortex somesthésique primaire pour les rats des groupes C et HH.

5.2. Profils de réponse

Pour discriminer les différents types de cellule, nous analysons leur profil de réponse à la stimulation par jet d'air. Par souci de clarté et parce qu'aucune différence n'était observée, nous avons associé les cellules à PA bref et les cellules régulières des groupes C et HH pour cette partie de l'étude. Les neurones sont classés, après l'analyse de leur PSTH, en trois groupes :

1) les neurones de type « P » (figure 28) :

Ces cellules répondent à la stimulation tactile légère par un pic de potentiels d'action. On observe ce pic de réponse aussi bien lorsque la décharge de base de la cellule est nulle (figure 28A), que lorsque la cellule présente une décharge de base soutenue (figure 28B).

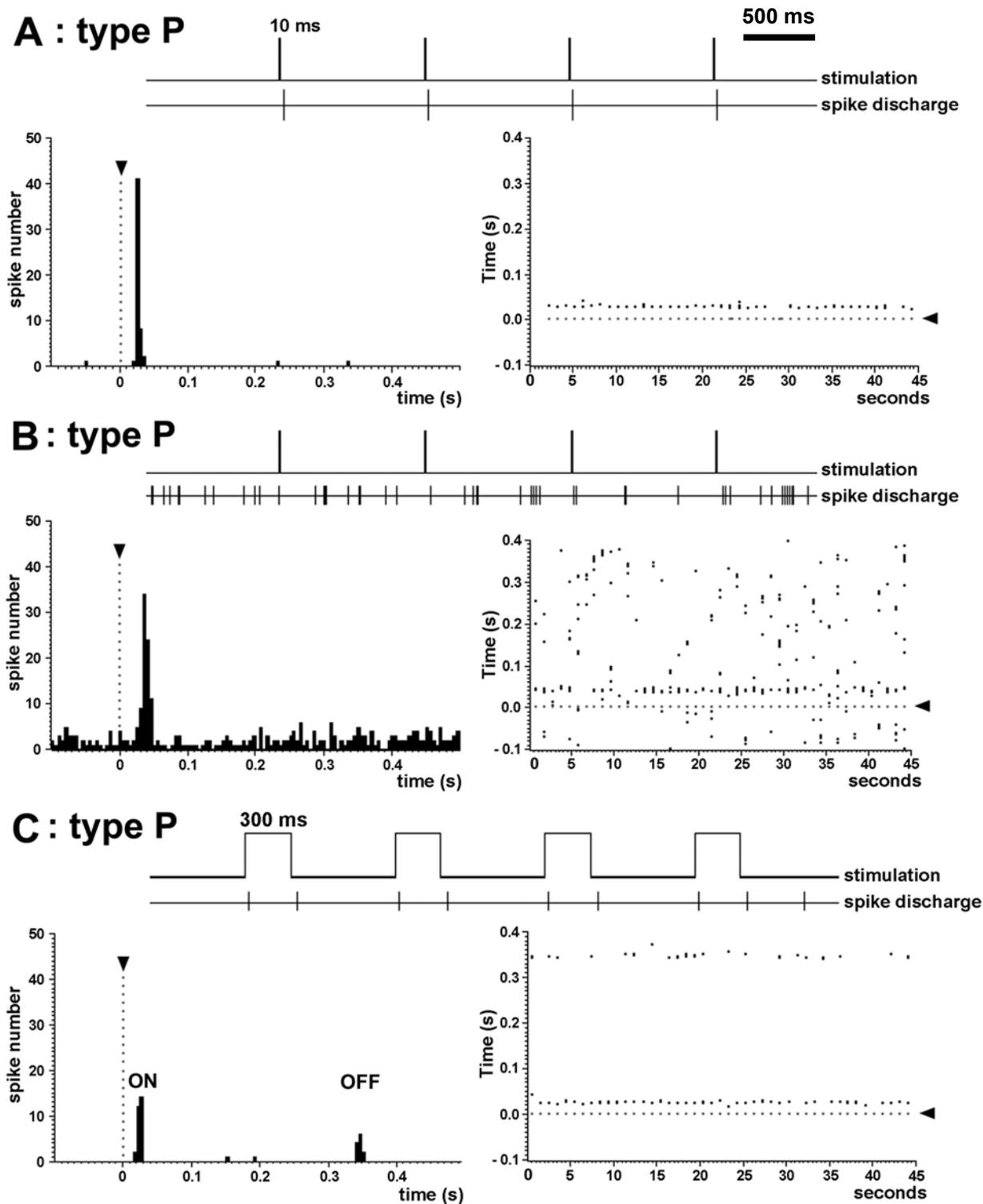


Figure 28 : Réponses caractéristiques des cellules de type « P » à la stimulation par jet d'air. A. Réponse d'un neurone sans activité spontanée. **B.** Réponse d'un neurone avec une activité spontanée. **C.** Réponse d'un neurone à une stimulation de longue durée (300 ms) caractérisée par une réponse à adaptation rapide et de type « ON-OFF ».

2) les neurones de type « P/S » (figure 29A) :

Ces cellules sont caractérisées par un pic de réponse suivi d'une période de silence. Ce type de profil ne peut être observé que lorsque l'activité de base est soutenue.

3) les neurones de type « S » (figure 29B) :

Ces cellules sont caractérisées par l'arrêt temporaire de leur décharge spontanée en réponse à la stimulation tactile. Ces neurones ont également une activité spontanée soutenue.

Pour les **figures 28 et 29**, chaque partie présente la décharge des potentiels d'action (haut), un PSTH (« *PeriStimulus Time Histogram* », classes de 2 ms) et un diagramme de points (« *raster display*») construits à partir de 45 stimuli. Les flèches noires indiquent le début de la stimulation par jet d'air.

La distribution de ces différents types de cellules a été examinée pour l'ensemble des neurones corticaux enregistrés (**tableau 2**). La proportion des cellules de type « P », « P/S » et « S » est identique entre les rats C et HH. Les cellules de type « P » sont les plus fréquentes (≈62,5 %). Le pic de réponse présente les mêmes caractéristiques (durée, latence, amplitude) pour les cellules de type « P » ou « P/S ». De même, aucune différence entre les trois groupes de cellules n'est mise en évidence en ce qui concerne l'activité spontanée. Par conséquent, l'ensemble des données présentées dans l'article ou dans les résultats complémentaires est obtenu par le regroupement des données des trois types de cellules.

	TYPE P		TYPE P/S		TYPE S	
RATS CONTROLES	<i>94</i>	59.5 %	<i>59</i>	37.3 %	<i>5</i>	3.2 %
RATS HH	<i>86</i>	65.6 %	<i>41</i>	31.3 %	<i>4</i>	3.1 %

Tableau 2 : Distribution des neurones de type « P », « P/S » et « S » pour les groupes de rat contrôles et soumis à 14 jours d'HH. Pour chaque type de neurone sont exprimés, en italique le nombre de cellules enregistrées, et en gras le pourcentage par rapport au nombre total de cellules.

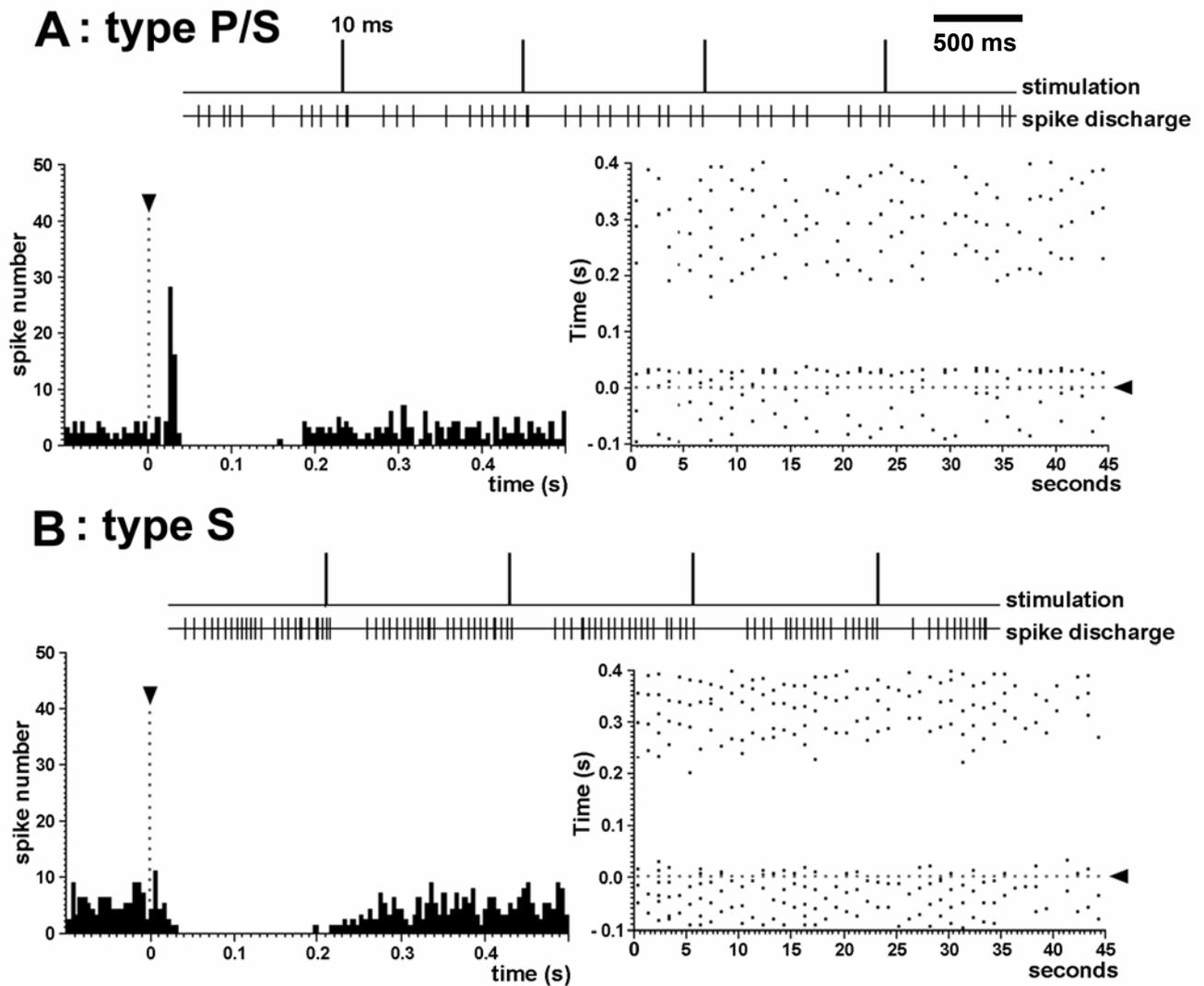


Figure 29 : Réponses caractéristiques des cellules de type « P/S » et « S » à la stimulation par jet d'air du pied de rat. A. La réponse des cellules de type « P/S » est caractérisée par un pic suivi d'une période de silence. **B.** La réponse des cellules de type « S » est caractérisée par l'arrêt temporaire (≈ 170 ms) de la décharge spontanée du neurone enregistré en réponse à la stimulation.

L'adaptation des neurones à la stimulation est évaluée avec des jets d'air de longue durée (300 ms). Les résultats présentés dans ce paragraphe sont obtenus par l'association des valeurs des groupes C et HH, puisque aucune différence n'est mise en évidence entre les deux groupes. Toutes les cellules enregistrées sont à adaptation rapide. En effet, la majorité des neurones répondent à la stimulation par de courts changements (≈ 14 ms) de leur activité de base au début de la stimulation, puis ces neurones récupèrent leur taux de

décharge naturel. De plus, quelques neurones ($\approx 19,5\%$) présentent une réponse de type « ON-OFF » à la stimulation de longue durée (300 ms). La réponse de type « ON-OFF » se caractérise par deux pics de réponse : le premier est observé au début de la stimulation et le deuxième à la fin (**figure 28C**). La plupart de ces cellules « ON-OFF » ($\approx 76,8\%$) ont un profil de réponse de type « P ». Par conséquent la distribution des cellules « ON-OFF » est semblable à celle de la population globale des cellules, avec une proportion importante de cellule de type « P ».

5.3. Activité spontanée

En ce qui concerne le taux de décharge et la fréquence instantanée de décharge des neurones corticaux, les résultats exposés dans l'article ne présentent aucune différence entre les groupes C et HH. Comme pour le paragraphe précédent, nous n'avons pas tenu compte de la différence entre cellules à PA bref et cellules régulières.

Nous avons approfondi cette étude en déterminant le pourcentage de cellules déchargeant en burst pour les deux groupes de rats.

Les cellules de type I sont des cellules déchargeant en burst. Elles représentent $\approx 77,9\%$ des neurones enregistrés chez les rats des groupes C et HH. Les cellules de type II sont moins nombreuses ($\approx 22,1\%$) ; elles ne déchargent pas en burst.

Le pourcentage de cellules à intervalles courts de décharge n'est pas significativement différent entre les rats C et HH ($21,0 \pm 1,4\%$ et $18,5 \pm 1,4\%$ respectivement). Le pourcentage de cellules à intervalles longs de décharge est par conséquent important ($\approx 80,2\%$).

6. Conclusion

L'ensemble de ces résultats montre qu'une période de 14 jours d'HH induit des modifications significatives des propriétés de réponse des neurones corticaux. La diminution du seuil d'excitabilité se traduit par une hypersensibilité à la stimulation. De plus, la diminution de la proportion de cellules GABAergiques met en évidence une réduction de l'inhibition corticale. Elle pourrait faciliter des processus de désinhibition, et ainsi entraîner une modification de l'équilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs. Ces hypothèses seront analysées dans le chapitre « *discussion générale* ».

CHAPITRE 2 :

*Mécanismes de la plasticité corticale
induite par l'HH*

Première partie :

La plasticité corticale induite par l'HH
est-elle dépendante de l'acétylcholine ?

1. Introduction

De nombreuses études ont mis en évidence l'implication de neuromodulateurs dans l'induction et l'expression de la plasticité neuronale dans le cortex somatosensoriel primaire d'animal adulte (Ego-Stengel et coll. 2001). L'acétylcholine (ACh) joue un rôle majeur dans ces processus. Ce neurotransmetteur est notamment impliqué dans la réorganisation des cartes somatotopiques (Rasmusson 2000).

Il est bien connu que l'ACh intervient dans les processus d'apprentissage. Le noyau basal de Meynert (NBM), structure importante pour les processus d'apprentissage et de mémoire, est la source majeure d'ACh corticale (Johnston et coll. 1981 ; Mesulam 1983 ; Baskerville et coll. 1993). Au cours de l'apprentissage, le taux d'ACh augmente dans de nombreuses régions corticales (Butt et coll. 1997). De plus, l'application micro-iontophoétique d'ACh (Metherate et coll. 1987, 1988a,b ; Lamour et coll. 1988) ou la stimulation du NBM (Tremblay et coll. 1990 ; Edeline et coll. 1994 ; Kilgard & Merzenich 1998) induisent des modifications de longue durée de la réponse des neurones corticaux (seuil et amplitude de réponse) à des stimulations périphériques. A l'inverse, des lésions du NBM (Baskerville et coll. 1997 ; Sachdev et coll. 1998, 2000) ou l'utilisation d'antagonistes cholinergiques (Juliano et coll. 1990 ; Maalouf et coll. 1998) pendant des phases d'apprentissage empêchent la réorganisation des cartes corticales et la modification des champs récepteurs cutanés.

L'acétylcholine intervient aussi au cours de la plasticité induite par des lésions sensorielles périphériques. Juliano et collaborateurs (1991) ont montré chez le chat que la déplétion cholinergique, au niveau d'une région corticale déafférentée par l'amputation d'un doigt, empêche l'établissement d'une plasticité corticale. De même, si on lèse le NBM chez un rat dont le nerf sciatique a été préalablement sectionné, aucune réorganisation corticale n'est observée (Webster et coll. 1991).

Par conséquent, nous avons voulu mettre en évidence l'implication de mécanismes cholinergiques dans la plasticité corticale induite par l'HH. Pour ce faire, nous utilisons un antagoniste muscarinique non-spécifique passant la barrière hémato-encéphalique : le sulfate d'atropine. Notre hypothèse est que la déplétion cholinergique pourrait permettre de réduire ou d'empêcher la réorganisation corticale induite par l'HH.

2. Matériels et méthodes

2.1. Les groupes d'animaux

Les études sont réalisées sur 37 rats mâles de souche Wistar (Iffa-Credo), pesant entre 250 et 300 g, et répartis en six groupes (trois groupes terrestres et trois groupes en condition d'HH) :

Les rats terrestres

- le groupe **C** : rats contrôles (n=6),
- le groupe **C-CSF**¹ : rats munis d'une pompe osmotique remplie de liquide céphalorachidien artificiel (LCR) (n=6),
- le groupe **C-ATR** : rats munis d'une pompe osmotique remplie de sulfate d'atropine (70 mM, Sigma) (n=6).

Les rats soumis à une situation d'HH pendant 14 jours

- le groupe **HH** : rats soumis à l'HH (n=5),
- le groupe **HH-CSF** : rats soumis à l'HH et munis d'une pompe osmotique contenant du LCR artificiel (n=8),
- le groupe **HH-ATR** : rats soumis à l'HH et munis d'une pompe osmotique remplie de sulfate d'atropine (n=6).

2.2. Les expériences

Le sulfate d'atropine est administré au moyen d'une pompe osmotique associée à une canule positionnée sur le crâne. A l'issue des 14 jours de perfusion, nous réalisons une cartographie de l'aire de représentation du pied dans le cortex somesthésique primaire pour les 6 groupes de rats. Pour chaque site d'enregistrement, nous déterminons la taille et la localisation du champ récepteur cutané.

Les rats des groupes C-CSF et HH-CSF sont munis d'une pompe osmotique remplie de LCR artificiel. Ces deux groupes permettent d'évaluer si l'implantation de la pompe osmotique et de la canule modifie les propriétés étudiées chez les rats C et HH. Pour chacun des paramètres, aucune différence statistique n'est observée entre les groupes C et C-CSF

¹ Par souci d'homogénéité, nous conservons la même nomenclature que dans l'article "*Atropine prevents the changes in the hindlimb cortical area induced by hypodynamia-hypokinesia*". C'est pourquoi les rats ayant reçu du liquide céphalorachidien sont appelés C-CSF ou HH-CSF (abréviation anglaise de "*CerebroSpinal Fluid*").

d'une part, et HH et HH-CSF d'autre part. Par conséquent, les résultats des groupes C et C-CSF d'une part, HH et HH-CSF d'autre part, ont été regroupés.

3. Principaux résultats

Nous avons montré que :

1) La perfusion corticale chronique de sulfate d'atropine (antagoniste muscarinique) pendant les 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie prévient la plasticité corticale, caractérisée normalement par la réduction de l'aire de représentation somatotopique du pied dans le cortex somesthésique primaire et par une augmentation de la taille des champs récepteurs cutanés.

2) Cette perfusion est sans effet sur des rats placés en conditions normales, c'est-à-dire des rats dont les pattes postérieures sont en contact avec le sol. Par conséquent, l'effet de cette substance est observé uniquement si l'expérience sensorielle est altérée.

4. Article

Atropine prevents the changes in the hindlimb cortical area induced by hypodynamia-hypokinesia

E. Dupont, M.H. Canu, M. Falempin

Brain Research 926 (2002) 51-57

5. Résultats complémentaires

5.1. Centre géométrique des cartes corticales

Nous avons déterminé le centre géométrique des cartes corticales pour les groupes C, HH et HH-ATR. Ce point est obtenu par l'analyse des coordonnées des points délimitant la carte somatotopique. La **figure 30** présente un exemple de carte de représentation corticale du pied chez un rat du groupe HH, ainsi que la position du centre géométrique de cette carte.

D'après nos résultats, chez un rat contrôle, le centre géométrique est localisé aux coordonnées stéréotaxiques Antérieur -1,1 et Latéral 3,1 par rapport au repère osseux bregma (**tableau 3**). Après 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie, les coordonnées du centre géométrique des cartes ne sont pas modifiées (A -1,1 ; L 3,1 ; test de Bonferroni : *n.s.*). Par conséquent, la diminution de l'aire corticale associée au pied n'est pas restreinte à une zone périphérique précise de la carte. Cette diminution touche l'ensemble de la carte. On voit apparaître un anneau en périphérie de la carte, qui est caractérisé par la non-réponse des neurones corticaux à la stimulation tactile légère de la patte. En revanche, soit ces neurones répondent à la stimulation tactile de zones cutanées adjacentes (pattes antérieures, jambe, tronc...), soit des zones corticales silencieuses apparaissent. Enfin, l'application corticale d'atropine pendant l'HH ne modifie pas la position du centre géométrique (A :-1.4 ; L 3,1) de la carte corticale (test de Bonferroni : *n.s.*).

	C		HH		HH-ATR	
	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM
Antérieur	-1,1	0,10	-1,1	0,23	-1,4	0,05
Latéral	3,1	0,11	3,1	0,06	3,0	0,07

Tableau 3: Coordonnées du centre géométrique moyen des cartes de représentation corticale du pied pour les groupes C, HH et HH-ATR.

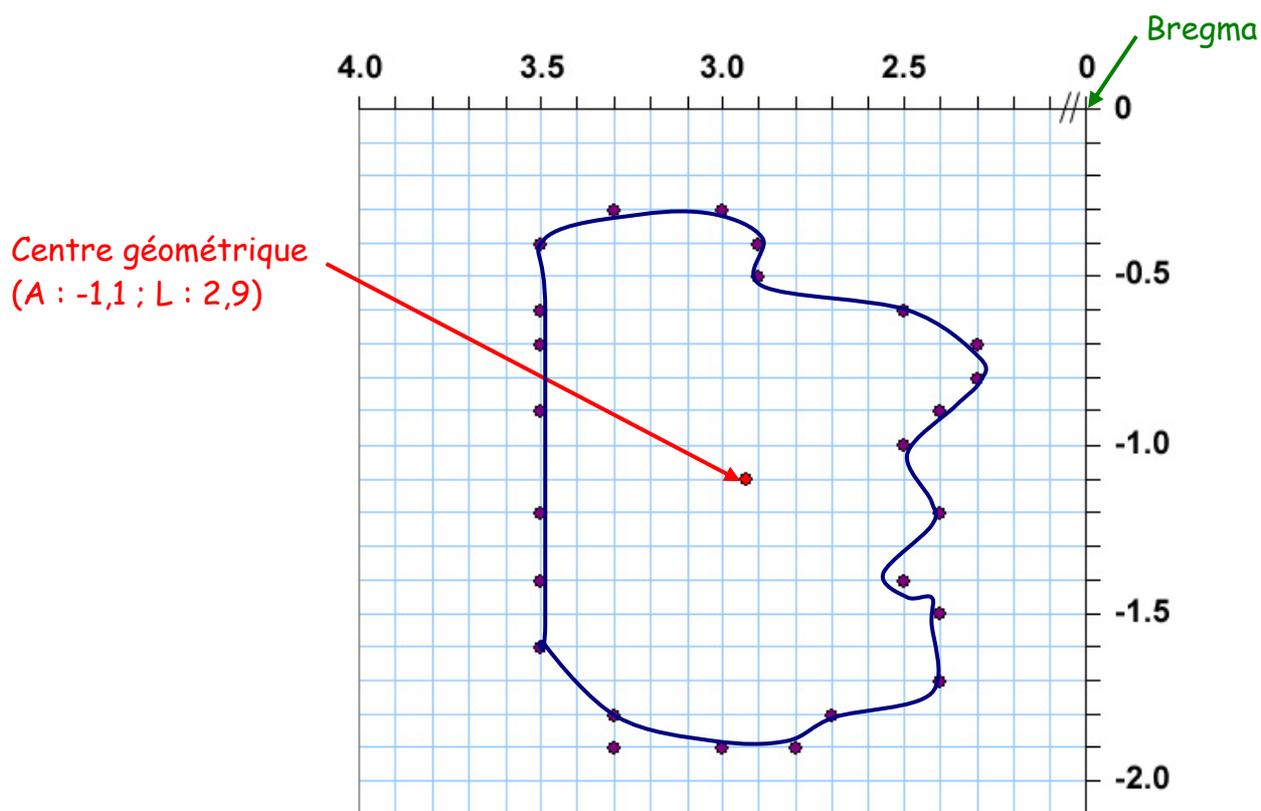


Figure 30 : Détermination du centre géométrique de la carte de représentation corticale du pied chez un rat soumis à 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie. Les points violets représentent les coordonnées des points limites de la carte, et le point rouge le centre géométrique de la carte. Ce point est situé aux coordonnées : Antérieur -1.1, Latéral 2,9 par rapport au repère osseux Bregma.

5.2. Etude des propriétés musculaires et du placement de la patte lors de la locomotion

Le muscle soléaire est un muscle antigravitaire qui intervient dans le maintien de la posture. Après 14 jours d'HH, de nombreuses études réalisées sur le muscle soléaire ont mis en évidence une diminution de masse, des changements des propriétés contractiles, de la distribution des types de fibres, et des taux de synthèse et de dégradation des protéines (Stevens et coll. 1990, 1993 ; Thomason & Booth 1990 ; Roy et coll. 1991). L'HH aussi induit des perturbations du patron locomoteur se traduisant par de fréquentes hyperextensions des membres postérieurs, et des cycles de pas irréguliers et instables (Canu & Falempin 1998).

Au laboratoire, plusieurs études ont été réalisées pour contrecarrer les altérations des propriétés musculaires ou de la performance locomotrice. Premièrement, l'administration d'un anabolisant, le clenbuterol, qui empêche la diminution de force liée à l'HH (Ricart-faringa et coll. 2000), n'empêche pas les perturbations de l'activité locomotrice (Canu et coll. 2001). Par conséquent, les modifications musculaires induites par l'HH n'expliquent pas à elles seules les modifications des performances locomotrices. Il doit aussi exister des changements au niveau central. Blaszczyk & Dobrzecka (1995) ont montré que la lésion du cortex somesthésique primaire chez le chien induisait un déficit locomoteur important, les animaux n'ayant plus un contrôle satisfaisant de la position de leur patte. On peut alors se demander si l'altération de la performance locomotrice chez les rats HH n'est pas liée, du moins en partie, aux modifications corticales. Dans ce cas, l'administration chronique de sulfate d'atropine sur le cortex, qui empêche la réorganisation corticale, devrait permettre de réduire ces perturbations.

Deuxièmement, une étude réalisée par De-Doncker et collaborateurs (2000) a montré que l'on pouvait prévenir en partie l'atrophie musculaire (53 %) et les réductions de force (≈ 30 %) par la stimulation des récepteurs cutanés de la surface plantaire pendant les jours d'HH. Ainsi, cette étude démontre le rôle des récepteurs tactiles de la sole plantaire dans le maintien des propriétés musculaires. Selon ces auteurs, les effets ont pour origine une augmentation d'activité réflexe du muscle soléaire qui est engendrée par la stimulation des mécanorécepteurs. On peut toutefois se demander si des boucles trans-corticales (cortex somesthésique \rightarrow cortex moteur \rightarrow moelle épinière) ne sont pas impliquées dans ces effets. Encore une fois, la prévention des propriétés du cortex somesthésique pourrait permettre de limiter les transformations musculaires.

5.2.1. Etude des propriétés musculaires

5.2.1.1. Masse du muscle soléaire

Les résultats obtenus au cours de cette étude confirment la perte de masse musculaire du soléaire (-43 % en moyenne) à la suite d'une période d'HH ($P < 0,001$ entre les groupes C et HH et entre les groupes C-ATR et HH-ATR) (**tableau 4**). De plus, l'administration corticale d'atropine pendant cette période d'HH n'affecte en rien ce rapport puisqu'aucune différence n'est observée entre les groupes C et C-ATR d'une part et HH et HH-ATR d'autre part.

	C (n=12)		C-ATR (n=6)		HH (n=13)		HH-ATR (n=6)	
	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM
poids du corps (g)	298	9,7	307	14,1	272	12,7	264	12,5
poids du soléaire (mg)	143	7,6	129	3,3	68	4,1	68	4,3
poids du soléaire/poids du corps (mg/g)	0,48	0,02	0,42	0,02	0,25	0,01	0,26	0,01
					***		***	

Tableau 4 : Evolution du rapport « poids du soléaire / poids du corps » en fonction des conditions d'hypodynamie-hypokinésie et de l'administration corticale chronique d'atropine. (*) : $P < 0,001$ entre C et HH et entre C-ATR et HH-ATR)**

5.2.1.2. Typage des fibres

Le muscle soléaire est un muscle à dominante lente composé essentiellement, chez les animaux du groupe C, de fibres lentes de type I ($88,8 \pm 2,53$ %). Il comporte également $6,7 \pm 1,9$ % de fibres rapides de type IIA et $4,5 \pm 1,7$ % de fibres hybrides de type IIC (**tableau 5**). Il n'existe pas de différence dans la composition histochimique de ce muscle entre les rats C et C-ATR. Après 14 jours d'HH, si on compare les résultats des groupes C et HH, on observe une diminution du pourcentage de fibres de type I ($-14,3$ %, $P < 0,01$) associée à une augmentation concomitante de la proportion des fibres de type IIA ($+61,2$ %, n.s.) et des fibres de type IIC ($+171,0$ %, $P < 0,05$). Une modification histochimique semblable est observée entre les groupes C-ATR et HH-ATR. De plus, on n'observe aucune différence entre les groupes de rats soumis à l'HH : HH et HH-ATR (**figure 31**).

	C (n=12)		C-ATR (n=6)		HH (n=13)		HH-ATR (n=6)	
	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM
% fibres de type I	88,8	2,5	92,2	3,3	77,0	3,0	73,9	4,7
% fibres de type IIa	6,7	1,9	2,2	1,4	10,8	3,0	5,5	2,5
% fibres de type IIC	4,5	1,7	5,6	2,2	12,2	2,3	20,6	5,5

Tableau 5 : Composition en fibres du muscle soléaire pour des rats soumis à l'HH et/ou à l'application corticale d'atropine.

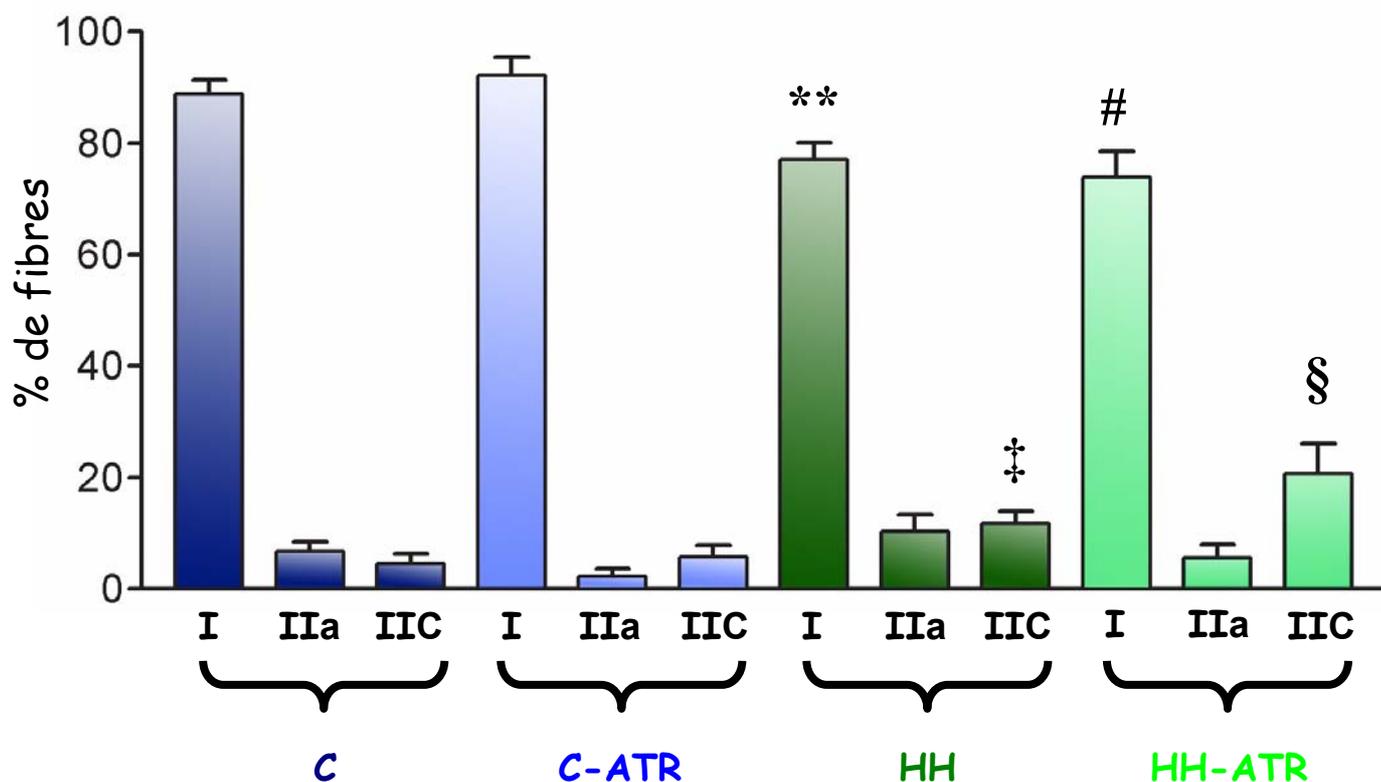


Figure 31 : Effets de l'HH et de l'administration corticale d'atropine sur la composition en fibres musculaires du soléaire.

** : P<0,01 entre les fibres de type I des groupes C et HH

: P<0,05 entre les fibres de type I des groupes C-ATR et HH-ATR

‡ : P<0,05 entre les fibres de type IIC des groupes C et HH

§ : P<0,05 entre les fibres de type IIC des groupes C-ATR et HH-ATR

Comme nous l'attendions, ces résultats indiquent que l'HH induit une diminution de la proportion de fibres de type I (lentes) au profit d'une augmentation de la proportion de fibres de type IIA et IIC (rapides). L'administration corticale chronique d'atropine ne modifie en rien la composition en fibres du muscle soléaire, que ce soit pour des rats terrestres ou des rats soumis à l'HH. Ainsi, le fait d'empêcher la réorganisation du cortex somesthésique primaire est sans incidence sur les propriétés histochimiques du muscle.

5.2.2. Etude du placement du pied au cours de la locomotion

Des études réalisées au laboratoire ont mis en évidence d'importantes perturbations lors de la locomotion après une période d'hypodynamie-hypokinésie (Canu et coll. 2001). Avant la période d'HH, le pied est entièrement en contact avec le sol, c'est-à-dire du talon à l'extrémité des doigts. Après 14 jours d'HH, le talon n'est plus en contact avec le sol et les rats marchent sur la pointe des pieds. Ces auteurs observent une diminution significative de l'aire et de la longueur du pied en contact avec le sol. Nous savons que les cortex sensoriels et moteurs sont intimement liés. Par conséquent, cette analyse nous permet aussi de voir si l'atropine, en maintenant une organisation somatotopique « normale », ne favorise pas le maintien du patron locomoteur des rats et plus particulièrement en ce qui concerne le placement du pied. Un exemple de la surface d'appui du pied d'un rat HH à « J0 » et à « J14 » est exposé dans la **figure 32**.

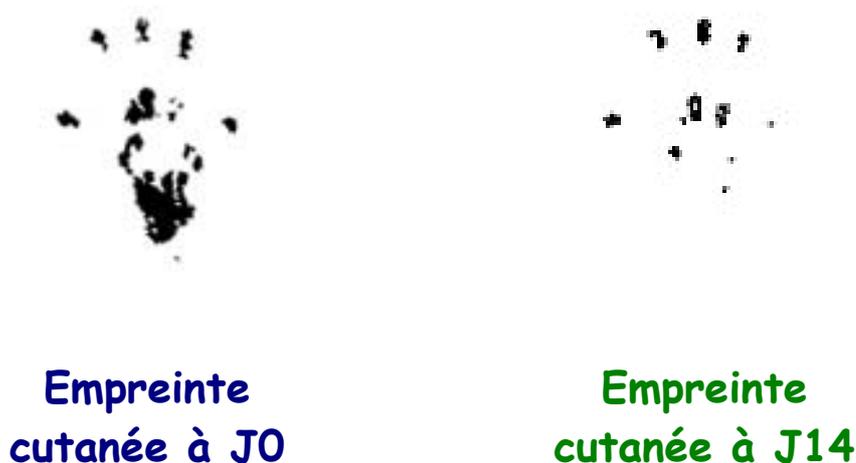


Figure 32 : Représentation de la surface d'appui du pied d'un rat soumis à 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie.

Jour de la prise d'empreinte	C		C-ATR		HH		HH-ATR	
	J0	J14	J0	J14	J0	J14	J0	J14
Nombre d'empreintes	25	21	19	41	25	35	21	34
Aire moyenne (mm ²)	180	238	212	184	212	94	278	89
Ecart standard à la moyenne (mm ²)	19	35	14	12	26	8	41	11
Rapport J14/J0 (%)	24,04		-12,86		-55,41		-67,95	

Tableau 6 : Mesure des surfaces d'appui du pied en fonction de l'hypodynamie-hypokinésie et de l'application corticale chronique d'atropine.

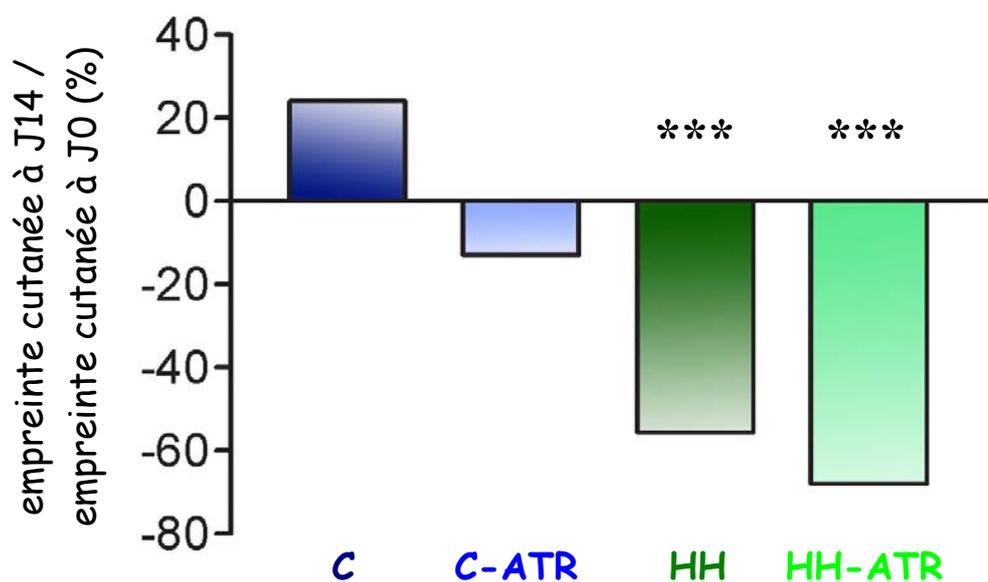


Figure 33 : Influences de l'hypodynamie-hypokinésie et de l'administration corticale d'atropine sur la surface d'appui du pied au cours de la locomotion. *** : $P < 0,001$ entre les empreintes à J0 et à J14 pour les rats des groupes HH et HH-ATR.

D'après le **tableau 6**, on observe à « J0 » une surface d'appui moyenne du pied sur le sol de 220 mm². Après 14 jours, cette surface diminue de manière significative de 61 % en moyenne ($P < 0,001$) pour les rats HH (-55,4 %) et HH-ATR (-68,0 %). Aucune différence n'est mesurée pour les groupes C et C-CSF entre « J0 » et « J14 ». Le rapport des surfaces entre J0 et J14 est représenté pour les quatre groupes sur **la figure 33**.

L'ensemble de ces résultats montre que l'hypodynamie-hypokinésie induit une diminution de la surface d'appui des pattes postérieures sur le sol. Par contre, l'administration chronique d'atropine pendant 14 jours ne permet pas de prévenir les modifications de placement de la patte.

6. Conclusion

Premièrement, l'analyse des différentes données met en évidence l'intervention de l'acétylcholine dans le processus de la plasticité corticale induite par une modification de l'expérience sensorielle. Deuxièmement, la prévention de la réorganisation corticale par la perfusion corticale d'antagoniste cholinergique (sulfate d'atropine) n'empêche pas les modifications de typage musculaire et de patron locomoteur des pattes postérieures induites par l'HH.

Deuxième partie :

L'HH induit-elle des variations des taux d'ARNm et de protéine de NGF et de BDNF dans le cortex somesthésique primaire ?

1. Introduction

La famille des neurotrophines est composée par le NGF (« *Nerve Growth Factor* ») (Levi-Montalcini 1987 pour revue), le BDNF (« *Brain Derived Neurotrophic Factor* ») (Barde et coll. 1982), la NT-3 (« *Neurotrophin-3* ») (Maisonpierre et coll. 1990), la NT-4/5 (« *Neurotrophin-4/5* ») (Ip et coll. 1992), la NT-6 (« *Neurotrophin-6* ») (Götz et coll. 1994) et la NT-7 (« *Neurotrophin-7* ») (Laï et coll. 1998). Les neurotrophines favorisent (1) la différenciation, la croissance et la survie neuronale (Berninger & Poo 1996 ; Henderson 1996 ; Lewin & Barde 1996 ; Gallo & Letourneau 1998 ; Bibel & Barde 2000), (2) la maintenance et la modulation des contacts synaptiques et, (3) la synthèse des facteurs neurotrophiques et des neurotransmetteurs (Lo 1995 ; Thoenen 1995). Ces protéines exercent leur effet en se fixant sur deux classes de récepteurs : des récepteurs à haute activité tyrosine-kinase (TrkA, TrkB, TrkC) et un récepteur à faible affinité (p75) (Kaplan et coll. 1991 ; Lamballe et coll. 1991 ; Barbacid 1994 ; Chao 1994).

Pour cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux deux molécules les mieux connues de la famille des neurotrophines : le NGF et le BDNF. De nombreuses régions du cortex d'animaux adultes expriment le NGF et le BDNF. Ces régions sont : le néocortex, l'hippocampe, le cortex pyriforme, l'amygdale, certains noyaux thalamiques et hypothalamiques, la substance noire, la bande diagonale de Broca, et le noyau basal de Meynert (Shelton & Reichardt 1986 ; Ernfors et coll. 1990 ; Hofer et coll. 1990 ; Yan et coll. 1997 ; Lee et coll. 1998 ; Kawamoto et coll. 1999). Ces molécules sont localisées en majeure partie dans les structures neuronales telles que le corps cellulaire et les dendrites des neurones.

Outre leurs rôles prépondérants dans la différenciation, la croissance et la survie neuronale, les neurotrophines apparaissent de plus en plus comme des molécules essentielles dans la plasticité du système nerveux central adulte (Lo 1995 ; Thoenen 1995). Cependant, la plupart des études concernant le rôle des neurotrophines dans la plasticité neuronale ont été réalisées à la suite des modifications non physiologiques de l'activité neuronale : dépolarisation chronique (Zafra et coll. 1990), activité épileptique (Ernfors et coll. 1991 ; Nanda & Mack 2000), application de neurotransmetteurs (Zafra et coll. 1991 ; Heese et coll. 2000). Les modifications plus physiologiques de l'expérience ont été réalisées par une privation de lumière (Castrén et coll. 1992 ; Bozzi et coll. 1995) ou encore des stimulations mécaniques de vibrisses (Mack & Mack 1992 ; Rocamora et coll. 1996 ; Nanda & Mack 2000). Cependant, les modifications des taux d'ARNm et de protéines ont été généralement observées à court terme (quelques minutes à quelques heures). Les variations

étaient en générale transitoires. Peu d'études concernent en fait des modifications de ces taux à plus long terme (plusieurs semaines), à part dans le cortex visuel.

Dans le cas de notre étude, nous avons voulu déterminer si une période prolongée (14 jours) de privation sensorielle, par hypodynamie-hypokinésie, pouvait induire des modifications à long terme des taux d'ARNm et de protéines de NGF et de BDNF dans l'aire de représentation du pied du cortex somesthésique primaire.

2. Matériels et méthodes

2.1. Les groupes d'animaux

Cette étude est réalisée sur 49 rats (250-300 g), divisés aléatoirement en deux groupes:

- **C** : rats contrôles (n=23),
- **HH** : rats soumis à 14 jours d'HH (n=26).

Parmi ces animaux, 7 rats du groupe C et 5 rats du groupe HH sont utilisés pour la quantification des taux d'ARNm de NGF et de BDNF. Les autres rats (16 du groupe C et 21 du groupe HH) ont permis de quantifier les taux protéiques des neurotrophines étudiées.

2.2. Expériences

Nous avons réalisé chez les rats des groupes C et HH :

- Une RT-PCR semi-quantitative pour déterminer les taux d'ARNm de NGF et de BDNF dans la zone du cortex somatosensoriel correspondant à la représentation somatotopique du pied.
- La détermination des taux protéiques de NGF et de BDNF par Elisa dans cette même zone.

3. Principaux résultats

Nous avons montré qu'à la suite d'une période d'hypodynamie-hypokinésie de 14 jours :

- 1) Les taux d'ARNm de NGF et de BDNF sont significativement accrus par rapport au groupe contrôle dans la zone de représentation de la patte postérieure du cortex somesthésique primaire.
- 2) Seul le taux protéique de NGF est augmenté dans cette même zone. Aucune différence pour le taux protéique de BDNF n'est observée par rapport au groupe contrôle.

4. Conclusion

L'ensemble de ces données nous a permis de mettre en évidence qu'une période de déafférentation prolongée (14 jours) induit des modifications des taux d'ARNm et de protéines dans le cortex somesthésique primaire. Ces résultats sont particulièrement intéressants puisque d'une part, l'étude est menée sur les ARNm et sur les protéines, et d'autre part, il n'a aucune étude sur les taux de neurotrophines dans le cortex somesthésique primaire de l'animal adulte après une privation sensorielle de longue durée. Par conséquent, ces données apportent de nouvelles informations quant aux mécanismes mis en jeu au cours de la plasticité corticale induite par l'HH.

5. Article

A 14-day period of hindpaw sensory deprivation induces changes in mRNA and protein levels of NGF and BDNF in the hindpaw primary somatosensory cortex

E. Dupont, M.-H. Canu, L. Stevens, M. Falempin

Soumis à Molecular Brain Research

DISCUSSION GENERALE

1. Caractéristiques de la plasticité des cartes corticales

1.1. L'hypodynamie-hypokinésie induit une plasticité corticale

Dans notre première étude, nous avons montré qu'une période d'HH de 14 jours induit (1) une réduction de l'aire de représentation corticale du pied dans la couche IV du cortex somesthésique primaire, et (2) un élargissement de la taille moyenne des champs récepteurs cutanés. Ces résultats sont en accord avec ceux de Langlet et collaborateurs (1999). L'HH induit donc une plasticité corticale semblable à celle observée à la suite de différents types de perturbations sensorielles dans le système somesthésique (pour revue : Buonomano & Merzenich 1998 ; Jain 1998 ; Xerri 1998 ; Calford 2002). Cette réorganisation n'est pas limitée au système somesthésique puisque des modifications de l'organisation topographique du cortex et de la taille des champs récepteurs ont aussi été rapportés dans les systèmes visuel (Kaas et coll. 1990 ; Gilbert & Wiesel 1992 ; Darian-

Smith & Gilbert 1995 ; Watroba et coll. 2001) et auditif (Robertson & Ivirne 1989 ; Rajan 2001).

1.2. La plasticité corticale induite par l'HH se produit-elle à court ou à long terme ?

Pour aborder cette question, il est tout d'abord important de définir la plasticité à court terme et la plasticité à long terme. En fait, ce sont des notions plutôt subjectives dont la définition varie selon les auteurs (Merzenich et coll. 1983b ; Nicoletis 1997 ; Jain et coll. 1998 ; Xerri 1999). Dans le cadre de ce doctorat, nous avons retenu les définitions suivantes :

- 1) La plasticité à court terme est observée dans les minutes ou les heures suivant les modifications de l'expérience sensorielle.
- 2) La plasticité à long terme est observée à partir d'une semaine voire plusieurs mois après les modifications de l'expérience sensorielle.

Nous avons montré qu'une journée d'hypodynamie-hypokinésie n'était pas suffisante pour observer une diminution de l'aire de représentation corticale du pied et un élargissement de la taille des champs récepteurs cutanés. Après 7 jours d'HH, les données sont plus complexes. Pour une moitié des rats de l'étude, aucune réorganisation n'est observée. Pour l'autre moitié, la représentation corticale du pied est complètement désorganisée (Langlet et coll. 1999). Par conséquent, nous ne pouvons dire exactement après combien de jours les cartes corticales et les champs récepteurs sont réorganisés. Il semble que ce soit entre 7 et 14 jours d'HH, c'est-à-dire à long terme. Cependant, plusieurs études ont montré que la plasticité fonctionnelle dans le cortex somesthésique primaire (Sml) pouvait se produire très rapidement. La réorganisation a lieu dans les premières minutes (Byrne & Calford 1991 ; Doetsch et coll. 1996) ou dans les tous premiers jours (Merzenich et coll. 1983 ; Wall & Cusick 1984) après la déafférentation. La différence temporelle entre ces expériences et nos résultats pourrait s'expliquer par le fait qu'en HH, le flux d'informations afférentes n'est pas totalement supprimé (DeDoncker et coll. communication personnelle).

Une autre question se pose : la réorganisation est-elle totale après 14 jours d'HH ? Nous n'avons aucune donnée sur la plasticité corticale induite par une période d'HH supérieure à 14 jours. Par contre, les résultats de Merzenich et collaborateurs (1983b) peuvent nous permettre d'approfondir l'analyse. Ces chercheurs ont réalisé la section du nerf médian chez le singe et ils ont observé la réorganisation corticale à différentes périodes : immédiatement, 3, 6, 11, 22 et 144 jours après la lésion. Après 22 jours, la zone de

représentation corticale du nerf médian est entièrement activée par de nouveaux influx. Pour des délais plus courts après la section (3, 6 et 11 jours), la réorganisation n'est pas complète. Enfin, après 22 jours, d'autres modifications topographiques se mettent en place que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur de la zone de représentation de la surface cutanée innervée par le nerf médian. Cette réorganisation observée en trois phases a aussi été soutenue par Churchill et collaborateurs (1998).

Par conséquent, une suite logique de notre travail serait d'étudier l'évolution des modifications de la représentation somesthésique corticale de la patte postérieure en fonction de la durée de l'hypodynamie-hypokinésie. Cette cinétique nous permettrait ainsi de déterminer, d'une part la période nécessaire pour observer une plasticité corticale dans le cortex somesthésique, et d'autre part, si les modifications se poursuivent au delà de 14 jours d'hypodynamie-hypokinésie.

1.3. La plasticité induite par l'HH est-elle réversible ?

Nous avons montré que la plasticité des cartes corticales est réversible à très court terme. En effet, après 14 jours d'HH, lorsque les pattes postérieures de l'animal retrouvent le contact le fond de la cage, il récupère, en moins de 6 h, une aire corticale de représentation du pied et une taille moyenne des champs récepteurs cutanés semblables à celle d'un rat contrôle. On peut alors être étonné par la différence observée entre le temps nécessaire pour la mise en place de la plasticité corticale (>7 jours) et la réversibilité du phénomène (<6 h). Peu d'études se sont intéressées à la réversibilité de ces propriétés fonctionnelles. Cependant, des observations comparables à celle de nos travaux ont été décrites après l'injection sous-cutanée d'anesthésiques locaux. Ainsi, l'injection de lidocaine induit un envahissement de la région corticale déafférentée par les zones adjacentes non anesthésiées et un élargissement des champs récepteurs (Byrne & Calford 1991 ; Calford & Tweedale 1991). Dès que l'effet de l'anesthésie locale est révolu, les champs récepteurs retrouvent quasiment leur taille d'origine (Byrne & Calford 1991). Toutefois, il faut noter qu'il s'agissait ici d'une déafférentation de courte durée (quelques heures). En ce qui concerne les effets à plus long terme, Coq & Xerri (1999) ont réalisé l'immobilisation d'un membre pendant 7 et 14 jours. Des rats ont été plâtrés pendant 7 jours, puis ils ont retrouvé l'usage de leurs membres pendant 24 h. Ces auteurs observent une réduction de la zone de représentation corticale du membre plâtré sans changement de la taille des champs récepteurs cutanés. Nos résultats en HH sont donc différents de ceux de Coq & Xerri (1999),

tout au moins pour l'aire corticale. A ce stade de nos travaux, nous ne pouvons donner une explication à cette différence. Cependant, en ce qui concerne les champs récepteurs cutanés, comme la cartographie est réalisée 24 h après le déplâtrage, il se peut que les modifications de leur taille ne soient plus observables.

Les deux paragraphes précédents soulignent des différences temporelles entre l'induction et la réversibilité de la plasticité corticale. Une étude récente de Milleret et collaborateurs (communication personnelle) semble corroborer ces différences dans le cortex visuel. Cette étude porte sur l'adaptation de l'intégration inter-hémisphérique dans des conditions anormales de vision. Ainsi, une privation monoculaire chez l'animal adulte induit une plasticité corticale dont l'induction nécessite plusieurs jours. Après réouverture de l'œil occlus, les caractéristiques initiales sont restaurées en moins d'une heure.

1.4. Comment expliquer les différences temporelles entre l'induction et la réversibilité de la plasticité corticale induite par l'HH ?

Nos résultats, ainsi que les études de Diamond et collaborateurs (1993, 1994, 1999), laissent à penser que l'induction et le maintien de la plasticité corticale induite par l'HH sont sous-tendus par des processus différents. Dans nos expériences, les cartographies de la patte postérieure sont réalisées dans la couche IV du cortex somesthésique primaire. Généralement, une perturbation du flux d'informations sensorielles induit une modification de la topographie corticale en deux temps : (1) une phase initiale d'induction de la plasticité qui nécessite plusieurs heures (Byrne & Calford 1991 ; Diamond et coll. 1994 ; Doetsch et coll. 1996) ou plusieurs jours (Merzenich et coll. 1983 ; Wall & Cusick 1984 ; Cusick et coll. 1990 ; Langlet et coll. 1999). Cette phase est dépendante des couches supragranulaires (Diamond et coll. 1999) ; (2) une phase de stabilisation et de maintien de la nouvelle représentation corticale de la patte. Cette phase fait intervenir la couche IV (couche granulaire).

Dans notre situation expérimentale, les différences temporelles entre l'induction et la réversibilité de la plasticité corticale ne peuvent être expliquées que par la mise en place de mécanismes différents. Nous avons montré que l'acétylcholine (ACh) était nécessaire à l'induction de la plasticité corticale. En effet, l'administration corticale chronique d'un antagoniste muscarinique (sulfate d'atropine) empêche la réorganisation de la carte corticale du pied et l'élargissement des champs récepteurs. Ces résultats ne nous permettent pas

d'affirmer si l'ACh est aussi essentielle au maintien de ces modifications. Cependant, Shulz et collaborateurs (2000) ont montré que l'ACh était nécessaire non seulement pour l'induction, mais aussi au maintien de réponses spécifiques dans le cortex somatosensoriel. Ainsi, chez le rat, la stimulation de vibrisses à une fréquence donnée, appariée à l'application iontophorétique d'ACh, induit une potentialisation de la réponse qui requiert une ré-application d'ACh pour être exprimée.

Ainsi, lorsque nous permettons au rat de récupérer l'usage de ses membres postérieurs, nous pensons que le changement d'état induit par cette nouvelle modification de l'expérience sensorielle ne va pas se traduire à nouveau par l'expression de ces deux phases. Il n'y aura pas de phase d'induction (car trop longue), mais plutôt une déstabilisation de l'état mis en place pendant l'HH. En fait, notre hypothèse est que la phase de maintien ne serait pas stabilisée après 14 jours d'HH.

Dans le cadre de la poursuite de notre étude, il serait intéressant de déterminer si l'ACh intervient dans le maintien de la plasticité corticale induite par l'HH. Pour ce faire, au lieu d'administrer, comme nous l'avons fait, de l'atropine pendant toute la durée de l'HH, nous pourrions limiter l'application de l'antagoniste muscarinique à la phase d'induction ou à la phase de maintien de la plasticité.

2. Influence de l'HH sur les propriétés des neurones corticaux

L'organisation des cartes corticales et des champs récepteurs dépend en partie des propriétés des neurones corticaux. Premièrement, nous avons montré que l'HH n'induit pas de modifications de l'activité spontanée des neurones des couches IV et V du cortex somatosensoriel primaire. Deuxièmement, le seuil d'excitabilité de ces neurones diminue. Troisièmement, l'analyse de l'activité évoquée révèle un accroissement de l'amplitude des réponses suite à la stimulation tactile légère des pattes postérieures. Ces deux derniers points se traduisent par une augmentation de l'état d'activation des neurones corticaux.

2.1. Influence de l'HH sur l'activité spontanée

L'analyse de l'activité spontanée des neurones corticaux a été déterminée par la mesure du taux et de la fréquence instantanée de décharge des neurones corticaux. Nous n'avons pas observé de différence pour ces deux paramètres entre des rats contrôles et des rats soumis à 14 jours d'HH. Nos résultats sont donc en contradiction avec ceux de Dykes & Lamour (1988) obtenus après une section de nerf chez le rat ou encore ceux de Rasmusson et collaborateurs (1992) après l'amputation d'un doigt chez le raton laveur. Ces deux études montrent en effet une augmentation du nombre de neurones spontanément actifs et de leur taux de décharge. Cependant, nos résultats sont corroborés par deux études réalisées chez le chat éveillé. La déafférentation par section des nerfs médian, ulnaire et radial, induit un élargissement des champs récepteurs, mais le taux de décharge des neurones corticaux reste inchangé (Salimi et coll. 1994). De même, une à trois semaines après la déafférentation d'un membre antérieur chez le chat, le niveau général d'activité spontanée est maintenu constant (Webster et coll. 1997). Par conséquent, en accord avec ces auteurs, nous suggérons l'existence de mécanismes homéostatiques permettant de maintenir un niveau stable de décharge des neurones corticaux après une modification prolongée de l'expérience sensorielle.

2.2. Influence de l'HH sur l'état d'activation des neurones corticaux

Nous avons mis en évidence une diminution du seuil de réponse des neurones du cortex somesthésique primaire et une augmentation de l'amplitude de la réponse évoquée par une stimulation tactile. L'ensemble de nos résultats en HH traduit un accroissement de l'excitabilité des neurones corticaux. Ceci est conforté par l'étude de Langlet et collaborateurs (2001) qui décrit l'existence d'une hyperactivité au niveau des neurones corticaux après 14 jours d'HH. En effet, le nombre de cellules immunoréactives à la protéine Fos, marqueur de changement d'activité, augmente en réponse à la stimulation électrique du nerf sciatique après la période d'HH. L'hyperexcitabilité des neurones corticaux a également été montrée après section de nerf chez le rat (Dykes & Lamour 1988 ; Doetsch et coll. 1996). Enfin, des études réalisées *in vitro* indiquent que les propriétés intrinsèques des cellules sont modifiées par une perturbation de l'activité neuronale. Par exemple, la suppression de l'activité neuronale par l'application de tétradotoxine sur des cellules du cortex visuel en culture accroît l'excitabilité des cellules pyramidales (Desai et coll. 1999). Une étude sur

tranche a également révélé qu'une axotomie de la moelle épinière cervicale rend les neurones cortico-spinaux plus excitable aux influx excitateurs (Tseng & Prince 1996).

3. Les mécanismes de la plasticité corticale

Les modifications que nous avons observées, après une période d'HH, dans le cortex somesthésique primaire de rat font vraisemblablement intervenir un ensemble complexe de mécanismes. L'interaction entre ces mécanismes est d'ailleurs essentielle à la plasticité corticale induite par l'HH. Comment expliquer la réorganisation des cartes corticales et des champs récepteurs, et les modifications des propriétés de réponse des neurones corticaux ? Les points qui vont suivre ne reflètent sûrement pas l'ordre des processus mis en jeu dans la plasticité corticale. Mais, ils nous permettent, dans leur ensemble, d'expliquer les mécanismes de cette plasticité corticale. Les mécanismes que nous allons développer seront rassemblés dans la **figure 34**.

3.1. Organisation des réseaux neuronaux

Avant d'aborder les mécanismes moléculaires, il est important de préciser l'organisation des réseaux neuronaux responsables des transferts d'information sensorielle dans le système nerveux. Les projections thalamo-corticales (Landry & Deschenes 1981 ; Jensen & Killackey 1987 ; Rausell & Jones 1995) et intra-corticales (Chapin et coll. 1987 ; Fabri & Burton 1991a ; Weiss & Keller 1994 ; Hoeflinger et coll. 1995) forment des réseaux neuronaux qui se superposent dans le cortex somesthésique primaire. Du fait de la divergence des projections, il n'existe pas de limites anatomiques entre les différentes cartes corticales. Les projections d'une colonne neuronale peuvent influencer l'organisation des cartes de représentation des colonnes adjacentes. On peut alors distinguer des projections sensorielles dominantes, exprimée par des réponses neuronales supraliminaire, et des projections sensorielles latentes, non exprimées car infraliminaire. Ces dernières constituent une réserve potentielle de malléabilité des représentations (Xerri 1998). D'un point de vue fonctionnel, ces connexions neuronales existantes mais fonctionnellement latentes seraient démasquées en réponse à une modification du niveau d'excitabilité des neurones et de la transmission synaptique. Ce démasquage de synapses favoriserait le remodelage à court terme des cartes de représentation cutanées dans le cortex somesthésique (Calford & Tweedale 1991 ; Jacobs & Donoghue 1991 ; Xerri 1999).

Les changements à plus long terme (une semaine à plusieurs mois) seraient soutenus par des modifications structurales s'exprimant par la formation de nouvelles connexions neuronales (Kaas 1991). Certaines études suggèrent que les limites des zones de représentation adjacentes sont de 1 à 2 mm (Rausell & Jones 1995), ce qui correspond la zone de projection des axones thalamocorticaux chez le singe. Cependant, plusieurs années après une déafférentation, cette distance peut atteindre plus de 10 mm (Pons et coll. 1991).

3.2. Notion d'état permissif

La plasticité neuronale s'explique avant tout par un transfert d'équilibre. Selon Dykes (1997), la réorganisation corticale requiert (1) un état permissif et (2), une modification du flux d'activité afférente. Que signifie la notion d'état permissif ? L'état permissif est soutenu par des mécanismes favorisant une augmentation durable de l'excitabilité corticale. Cette excitabilité accrue est obtenue d'une part par la libération d'un neuromodulateur tel l'acétylcholine (ACh), et d'autre part par une levée d'inhibition GABAergique. Cet état permissif traduit une modification de l'équilibre entre excitation et inhibition qui peut mener, à la suite d'une cascade d'événements dans le cortex, à des mécanismes de potentialisation à long terme (intervention de récepteurs NMDA).

Les résultats obtenus au cours des enregistrements électrophysiologiques des neurones corticaux semblent confirmer, dans notre étude, le rôle important de l'ACh dans la plasticité corticale. Nous avons montré que l'activité spontanée des neurones corticaux restait inchangée après 14 jours d'HH et que le rapport signal/bruit (amplitude de réponse) était augmenté. Nous pouvons affirmer nos résultats par diverses études. Juliano et collaborateurs (1990) ont montré que l'administration d'antagoniste muscarinique (atropine) réduit la réponse corticale à la stimulation alors que l'activité de base reste inchangée. De même, des lésions du noyau basal de Meynert (source corticale d'ACh) induisent une réduction de l'activité évoquée chez différentes espèces (Ma et coll. 1989 ; Juliano et coll. 1990 ; Jacobs et coll. 1991). Enfin, de nombreuses études montrent que l'augmentation de l'excitabilité des cellules corticales (augmentation de la réponse à des stimuli somatiques et diminution du seuil) est sous-tendue par l'action de l'ACh sur les neurones corticaux (Donoghue & Carroll 1987 ; Lamour et coll. 1988 ; Metherate et coll. 1988a,b ; Tremblay et coll. 1990 ; McCormick 1992).

3.3. Nature du processus de désinhibition

Le GABA est un neurotransmetteur essentiellement impliqué dans les processus d'inhibition dans l'organisme. Au cours de l'HH, nous avons mis en évidence une diminution de l'activité de neurones déchargeant par des potentiels d'action brefs. Ces cellules sont en fait considérées être des interneurons GABAergiques (McCormick et al. 1985 ; Steriade et coll. 1998 ; Gupta et coll. 2000 ; Del Negro & Edeline 2002). Par conséquent, il semblerait que l'HH affecte l'expression du système GABAergique inhibiteur dans le cortex somesthésique primaire. Nos résultats sont d'ailleurs en accord avec une étude de D'Amelio et collaborateurs (1996) réalisée selon le même modèle de privation sensorielle que le notre. Ces auteurs ont en effet décrit une diminution de l'immunoréactivité au GABA dans le cortex somesthésique primaire après 14 jours de suspension des membres postérieurs. Dans d'autres modèles, plusieurs études confirment ces résultats : (1) l'expression de l'enzyme de synthèse du GABA, la GAD (« *glutamic acid decarboxylase* »), est diminuée transitoirement après la section partielle de vibrisses (Gierdalski et coll. 1999) ; (2) L'injection de tétradotoxine dans les cellules rétinienne, qui induit une diminution de l'activité de ces cellules, a pour conséquence une diminution des taux de GABA dans le cortex visuel (Hendry & Jones 1986). L'ensemble de ces données immunohistochimiques et électrophysiologiques tend donc à montrer qu'une perturbation de l'expérience sensorielle induit des diminutions de l'expression et de l'influence GABAergique dans le cortex sensoriel. Cependant, Jones et collaborateurs (2002) ont montré qu'une section de nerf périphérique chez le singe n'altérerait pas le niveau d'expression génique de la GAD ou des récepteurs au GABA dans l'aire sensorielle 3b. L'importance et le type de déafférentation pourraient expliquer cette différence. En effet, dans le cadre de nos travaux ou de ceux sur blocage de l'activité rétinienne, le système nerveux n'est pas lésé, ce qui n'est pas le cas pour l'étude de Jones et collaborateurs (2002).

Quelles peuvent être les implications de cette régulation GABAergique? La première conséquence est l'élargissement des champs récepteurs cutanés. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence que l'administration d'antagoniste GABAergique (la bicuculline par exemple) produit un élargissement des champs récepteurs. On peut donc en conclure que l'un des rôles importants de la transmission GABAergique est de restreindre la taille des champs récepteurs dans le cortex somatosensoriel d'animaux contrôlés (Hicks & Dykes 1983 ; Dykes et coll. 1984 ; Alloway et coll. 1989 ; Alloway & Burton 1991 ; Tremere et coll. 2001a,b). La deuxième conséquence de cette désinhibition corticale est la modification d'amplitude de réponse des neurones corticaux. Or, après 14 jours d'HH, nous avons en effet montré que l'amplitude de la réponse des cellules « régulières » (cellules à potentiel d'action long) du cortex somesthésique primaire était accrue. De plus, Stojic et

collaborateurs (2000) ont récemment montré que le blocage des récepteurs GABA entraînait une augmentation de l'amplitude de réponse des neurones corticaux du cortex somesthésique primaire.

3.4. Changements d'efficacité synaptique

Une des hypothèses du remodelage des cartes corticales est un renforcement de l'efficacité synaptique des réseaux neuronaux. Le démasquage de synapses silencieuses en synapses fonctionnelles, ainsi que les processus de potentialisation et de dépression à long terme, pourraient être impliqués dans ce phénomène (Feldman et coll. 1999).

3.4.1. Synapses silencieuses

L'existence de synapses silencieuses (dormantes ou latentes) a été démontrée dans les circuits neuronaux (Atwood & Wojtowicz 1999). Pour ce type de synapse, lorsqu'un influx arrive au niveau pré-synaptique, soit aucun neuromédiateur n'est libéré, soit le récepteur du neuromédiateur libéré est non-fonctionnel au niveau de la membrane post-synaptique. Ces synapses sont en fait activées par la fixation du glutamate sur deux types de récepteurs : les récepteurs NMDA et AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazol propionique). A l'origine, seuls les récepteurs NMDA sont fonctionnels, alors que les récepteurs AMPA sont non-fonctionnels ou absents. L'activation des récepteurs NMDA favorise l'incorporation de récepteurs AMPA dans la membrane post-synaptique ou l'activation des récepteurs AMPA déjà présents, ce qui permet la transformation de synapses silencieuses en synapses fonctionnelles (Liao et coll. 2001). Ces mécanismes sont dépendants de l'activité neuronale. Les synapses silencieuses pourrait participer aux mécanismes de potentialisation ou de dépression à long terme (Atwood & Wojtowicz 1999 ; Feldman et coll. 1999).

3.4.2. Potentialisation et dépression à long terme

Chez l'animal adulte, la réorganisation des aires corticales en réponse à une modification de l'expérience sensorielle impliquerait des mécanismes de potentialisation à long terme (LTP) et de dépression à long terme (LTD) (Bear & Malenka 1994 ; Buonomano & Merzenich 1998). Le glutamate est un neurotransmetteur associé à ces processus.

L'administration d'antagoniste des récepteurs NMDA diminue la réponse des neurones corticaux à la stimulation sensorielle naturelle chez le chat (Kano et coll. 1991) et empêche la réorganisation des cartes corticales dans le cortex somesthésique primaire (Garraghty & Muja 1996 ; Rema et coll. 1998). De plus, les processus de potentialisation ou de dépression à long terme se mettent en place lorsqu'on réalise par exemple une stimulation du noyau basal de Meynert appariée à une stimulation cutanée ou auditive (Weinberger 1998 ; Verdier & Dykes 2001). Par conséquent, l'acétylcholine provenant du noyau basal de Meynert interviendrait dans ces processus dans le cortex (Verdier & Dykes 2001).

Plusieurs études mettent en évidence le rôle des neurotrophines dans les processus de LTP et de LTD (Schinder & Poo 2000 pour revue), que ce soit pour leur induction ou leur maintien. Les études réalisées sur le BDNF montrent qu'il aurait un rôle permissif dans les processus de LTP et de LTD. Par exemple, Figurov et collaborateurs (1996) ont montré que l'application de BDNF sur des coupes d'hippocampe de jeunes animaux favorise la LTP alors qu'à cet âge, elle n'est normalement pas inductible. A l'inverse, dans le cortex visuel, l'induction de la LTD par des stimulations de basse fréquence est bloquée par un traitement au BDNF (Akaneya et coll. 1996 ; Huber et coll. 1998).

Pouvons-nous affirmer que des processus de LTP et de LTD se produisent pendant l'HH ? La LTP est impliquée dans les processus d'un apprentissage et nécessite en partie deux conditions : (1) une induction rapide et (2) un maintien à long terme de la potentialisation (Weinberger 1998). En condition d'HH, nous avons vu que l'induction de la plasticité nécessitait un minimum de 7 jours. De plus, le nouvel équilibre mis en place est réversible en quelques heures. Ainsi, l'hypothèse de la participation de mécanismes similaires à la LTP ou à la LTD à la suite d'une période d'HH est à considérer avec une certaine retenue et elle reste à démontrer.

3.5. Rôle des neurotrophines

Depuis une dizaine d'années, les études montrant l'influence des neurotrophines dans la plasticité neuronale se sont multipliées (pour revue : Lo 1995 ; Thoenen 1995 ; McAllister et coll. 1999). Dans la dernière partie des résultats de ce mémoire, nous avons montré que la privation sensorielle induite par l'HH entraîne dans le cortex somesthésique primaire de la patte postérieure : (1) une augmentation des taux d'ARNm de NGF et de BDNF, et (2) une augmentation des taux protéiques de NGF alors que ceux de BDNF restent inchangés. Les mécanismes mis en jeu dans notre modèle sont complexes puisque, par exemple, l'expression des neurotrophines est dépendante de l'action des

neurotransmetteurs, et réciproquement (Zafra et coll. 1991 ; Knipper et coll. 1994a,b ; Rutherford et coll. 1997).

3.5.1. Régulation de l'expression des neurotrophines par l'activité neuronale

Dans cette partie et par souci de clarté, nous n'exposerons que les travaux réalisés au niveau du cortex cérébral, en occultant les autres structures cérébrales. Plusieurs études ont mis en évidence que l'expression des ARNm et protéines de NGF et de BDNF était dépendante de l'activité neuronale. Premièrement, une activité épileptique entraîne une augmentation des taux d'ARNm de NGF et de BDNF (Ernfors et coll. 1991 ; Nanda & Mack 2000). Deuxièmement, les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs peuvent réguler les taux corticaux de neurotrophines. L'activation des récepteurs au glutamate accroît les taux d'ARNm de NGF et de BDNF (Zafra et coll. 1991), alors que l'activation des récepteurs au GABA (qui réduit l'activité neuronale) les diminue (Zafra et coll. 1991). Troisièmement, l'expression des neurotrophines est modulée par des modifications de l'expérience sensorielle chez l'animal adulte. En général, une stimulation sensorielle par action mécanique sur les vibrisses (Mack & Mack 1992 ; Rocamora et coll. 1996 ; Nanda & Mack 2000) ou exposition à la lumière (Castrén et coll. 1992) induisent une expression accrue des neurotrophines. Par contre, une privation sensorielle par exposition à l'obscurité (Castrén et coll. 1992 ; Bozzi et coll. 1995 ; Schoups et coll. 1995) ou par la suppression de vibrisses (Schwartz et coll. 1994) diminue l'expression d'ARNm de BDNF alors que les taux d'ARNm de NGF sont inchangés.

Si l'on se base sur ces derniers travaux, on peut s'étonner de voir dans notre modèle une augmentation des taux de neurotrophines dans le cortex somesthésique primaire en réponse à une privation sensorielle. Nous avons plusieurs arguments pour expliquer nos résultats. Dans le cadre de nos expériences, le degré de privation sensorielle est différent de celui obtenu au moyen de l'obscurité ou de la suppression de vibrisses. Premièrement, l'obscurité induit une suppression totale du flux d'information sensorielle de la rétine au cortex visuel. Deuxièmement, la suppression des vibrisses correspond à une déafférentation importante du cortex somesthésique car la représentation corticale de la face occupe environ 66 % de cette région (Welker 1971). Par contre, en HH, la privation sensorielle est restreinte à la patte postérieure dont la représentation corticale est topographiquement réduite. Au niveau cortical, la divergence des projections thalamo-corticales (Jones 2000 pour revue) et l'importance des connexions horizontales (Chapin et coll. 1987) font que la zone corticale

déafférentée n'est pas totalement silencieuse. Néanmoins, il semble que l'équilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs se projetant sur les aires corticales du pied et des régions cutanées adjacentes soit modifié. Par conséquent, l'augmentation prolongée de l'excitabilité neuronale favoriserait l'expression des neurotrophines dans le cortex somesthésique primaire. Quel en est l'intérêt ? En fait, il peut être double. D'une part, nous allons voir par la suite que les neurotrophines peuvent réguler les taux de neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. D'autre part, un des premiers rôles connus des neurotrophines est d'assurer une croissance axonale (Levi-Montalcini 1987). On peut alors imaginer un développement morphologique des réseaux neuronaux en réponse à ces augmentations des taux de neurotrophines dans le cortex. L'implication, après perturbation sensorielle, des neurotrophines dans les modifications structurales des réseaux neuronaux sera traitée dans la partie « 3.6. *Changements structuraux* ».

3.5.2. Régulation des taux de neurotransmetteurs par les neurotrophines

Comme nous l'avons dit précédemment, les neurotransmetteurs peuvent réguler les taux de neurotrophines dans le cortex cérébral. À l'inverse, les neurotrophines peuvent à leur tour réguler les taux de neurotransmetteurs. Premièrement, le NGF et le BDNF augmentent le largage d'acétylcholine et de glutamate (Knipper et coll. 1994a,b). Il semble en fait que la régulation est plus ou moins spécifique selon les neurotrophines. Les effets initiés par le NGF sont essentiellement de nature cholinergique. En effet, les relations entre le noyau basal de Meynert et le NGF sont importantes (Olson 1993 ; Mufson et coll. 1995). Pour le BDNF, son effet est essentiellement lié au système glutamatergique. Cependant, il semble que l'ACh et le glutamate puissent réguler les taux de NGF et de BDNF (Knipper et coll. 1994a,b). Les neurotrophines agissent également sur le système GABAergique. En effet, Tanaka et collaborateurs (1997) ont montré que le BDNF inhibait la transmission synaptique de type GABAergique dans des coupes d'hippocampe. Enfin signalons qu'au niveau cortical, le BDNF régule l'inhibition corticale (Rutherford et coll. 1997).

L'ensemble de ces études montre bien la complexité des mécanismes associant les neurotrophines dans la plasticité corticale. D'un côté, la privation sensorielle affecte l'expression des neurotrophines, ce qui peut produire une régulation des taux de neurotransmetteurs excitateurs et/ou inhibiteurs. A l'inverse, ce sont peut-être les modifications d'expression de l'acétylcholine, du glutamate ou du GABA qui agissent sur l'expression du NGF et du BDNF dans le cortex somesthésique primaire. Cependant, il nous est difficile de confirmer ou d'infirmer telle ou telle hypothèse car peu d'études ont été réalisées chez l'animal adulte (1) après une modification de l'expérience sensorielle de longue durée, et (2) sur la régulation conjointe de l'expression des ARNm et des protéines.

3.6. Changements structuraux

La mise en place de modifications morphologiques des réseaux neuronaux peut également expliquer la plasticité à long terme. En fait, une grande partie de la réorganisation corticale pourrait être due au bourgeonnement ou à l'expansion des afférences des zones cutanées adjacentes dans les territoires déafférentés de la moelle épinière, du tronc cérébral, et du cortex (Florence & Kaas 1995 ; Jain et coll. 2000). Au niveau cortical, l'usage renforcé d'un membre (par apprentissage d'une tâche ou immobilisation d'un membre opposé) conduit à une augmentation du nombre de synapses par neurone, et à un accroissement de l'étendue et de la complexité de l'arborisation dendritique (Xerri 1998 pour revue). Chez des rats soumis à 14 jours de vol spatial, Krasnov (1994) a décrit une augmentation du nombre d'épines dendritiques dans le cortex cérébral. Il est donc probable que de tels changements structuraux existent dans notre modèle, dont les effets sont comparables à ceux observés en microgravité réelle. De plus, nous avons montré que les taux de neurotrophines étaient accrus après 14 jours d'HH. Ces modifications d'expression pourraient ainsi favoriser une augmentation de la croissance et de l'arborisation dendritique et axonale (Lo 1995 ; McAllister et coll. 1997) et l'établissement de nouvelles connexions neuronales (Riddle et coll. 1995). Cependant, nous n'avons pas encore pu vérifier cette hypothèse.

Les modifications structurales des réseaux neuronaux ont pour la plupart été décrites à la suite d'une plasticité à long terme (plusieurs semaines). Toutefois, Fischer et collaborateurs (1998) ont montré que les neurones de l'hippocampe pourraient voir leurs épines dendritiques changer de forme très rapidement (en quelques secondes) en fonction de leur activité. Cette nouvelle avancée pourrait favoriser la compréhension des mécanismes de réorganisation à court terme en réponse à une modification de l'expérience sensorielle et

plus particulièrement la réversibilité de la plasticité corticale après un retour aux conditions normales après 14 jours d'HH.

Nous pensons réaliser une étude morphologique dans le cortex somesthésique primaire de rat soumis à l'HH. Pour ce faire, nous pourrions réaliser une injection de biocytine dans le noyau ventro-postérieur du thalamus (1) pour marquer les neurones thalamo-corticaux et observer l'étendue de leur arborisation axonale, et (2) pour estimer l'étendue des projections cortico-corticales. De plus, ce marquage nous permettra d'analyser (3) l'étendue de l'arborisation dendritique des neurones de la couche IV du cortex. Enfin (4), l'étude de la distribution et de la densité de synapses pourra être réalisée par marquage immunocytochimique de protéines synaptiques (synaptophysine...).

3.7. Intégration des divers mécanismes pour expliquer la réorganisation corticale induite par l'HH

Les différents mécanismes exposés ci-dessus, qu'ils soient d'ordre fonctionnel ou structural, peuvent être impliqués dans la modulation dynamique des cartes corticales et dans l'augmentation du niveau d'activation neuronale induite par l'HH. Dans le cadre de ce doctorat, nous avons montré que les mécanismes suivants sont impliqués :

- 1) action de neuromodulateurs** : l'acétylcholine crée un état permissif,
- 2) levée d'inhibition corticale** : l'activité des interneurons GABAergiques est réduite,
- 3) action des neurotrophines** sur les neurotransmetteurs ou sur la morphologie des réseaux neuronaux.

De plus, nous pensons que d'autres mécanismes pourraient intervenir :

- 4) changements d'efficacité synaptique** : transformation de synapses silencieuses en synapses fonctionnelles et peut-être mise en place de processus semblables à la potentialisation ou à la dépression à long terme,
- 5) modifications morphologiques** pouvant se caractériser par des bourgeonnements axonaux ou dendritiques.

L'ensemble de ces processus est résumé dans la figure suivante (**figure 34**) adaptée de Xerri (1998). Nous avons pris l'exemple de l'interaction entre patte antérieure et patte postérieure. Chez un rat contrôle, les projections des colonnes corticales voisines sont en compétition de façon à maintenir un équilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs. Cette compétition permet de définir les limites de chaque représentation corticale. Chez un rat soumis à l'HH, le flux d'informations afférentes est réduit (pointillé), ce qui induit un déséquilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs, et la mise en jeu de mécanismes de plasticité corticale.

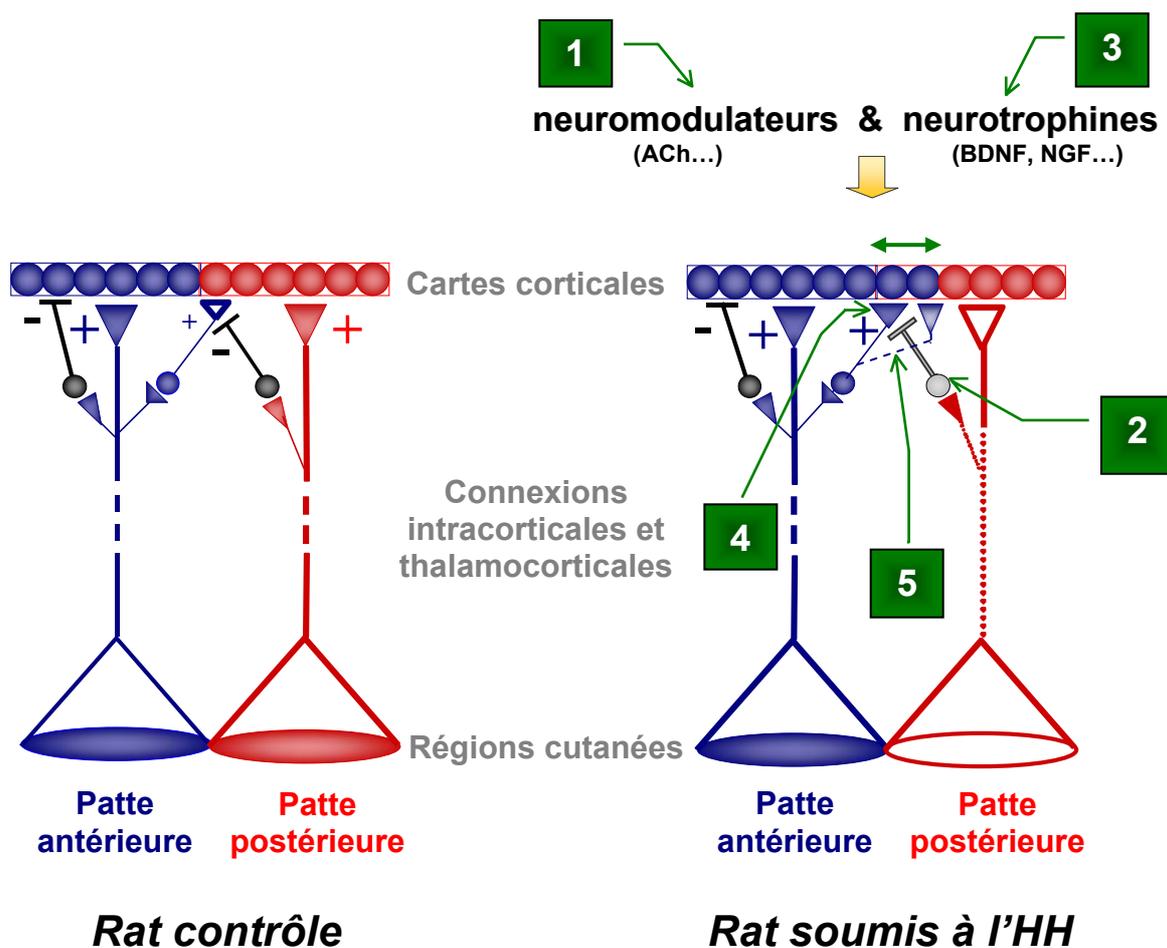


Figure 34 : Mécanismes impliqués dans la réorganisation des cartes corticales. (1) Action de neuromodulateurs induisant un état permissif ; (2) Levée d'inhibition ; (3) Action des neurotrophines sur l'activité neuronale ; (4) Renforcement de l'efficacité synaptique ; (5) Bourgeonnement axonal. Les triangles pleins indiquent des connexions excitatrices fortes, les triangles vides indiquent des connexions excitatrices faibles ou silencieuses. Les interneurons inhibiteurs sont présentés en noir lorsqu'ils sont actifs, et en gris lorsqu'ils sont inhibés. D'après Xerri (1998).

4. Conséquences fonctionnelles de la plasticité corticale induite par l'HH

Bien que les études démontrant les effets d'une modification de l'expérience sensorielle soient nombreuses et diverses, la signification fonctionnelle des réorganisations reste en suspens. Dans le cas des lésions nerveuses, l'aire corticale déafférentée est envahie par les projections neuronales des régions adjacentes. Est-ce juste un rôle de réactivation de faible importance afin d'éviter une inactivité prolongée amenant à la dégénérescence neuronale ? Ou alors est-ce un rôle compensatoire et/ou adaptatif ?

Des expériences réalisées chez des animaux ou des sujets aveugles démontrent un rôle compensatoire du cortex visuel dans l'audition. Ainsi, chez des chats aveugles dès la naissance, Rauschecker & Kniepert (1994) ont montré une meilleure acuité auditive en comparaison avec des chats normaux. De plus, ces chats ont des vibrisses plus longues (Rauschecker et coll. 1992). Chez l'Homme, on observe également une capacité accrue des aveugles à l'audition et à la localisation des sons (Muchnik et coll. 1991). Chez de jeunes individus aveugles, les neurones du cortex visuel primaire sont activés par la lecture du braille. Le cortex visuel joue par conséquent un rôle important dans le traitement des informations tactiles (Cohen et coll. 1997). Cependant, il existe une période critique (juqu'à l'âge de 16 ans) pour le transfert fonctionnel du traitement de l'information tactile à la place du traitement de l'information visuelle dans le cortex visuel primaire (Sadato et coll. 2002). Dans un autre domaine, des expériences réalisées par magnétoencéphalographie chez des violonistes (Elbert et coll. 1995) ont permis d'observer que la représentation corticale des doigts de la main gauche (qui pince les cordes) est différente de celle de la main droite (qui tient l'archet). Ce changement est corrélé à des modifications de la dextérité et de la finesse du toucher des doigts de la main gauche.

Nos travaux diffèrent cependant des études précédemment citées par le fait suivant : le transfert fonctionnel d'une modalité sensorielle à une autre dans le cortex est en général observé si la perturbation sensorielle a lieu dès la naissance ou pendant une période critique du développement. Dans notre cas, il ne s'agit pas d'un transfert de modalité sensorielle puisque le cortex somesthésique est toujours activé par des stimuli tactiles. Nous pensons que chez un rat adulte contrôle, l'organisation « normale » de l'aire corticale du pied permet une perception « normale » des informations sensorielles provenant des récepteurs cutanés. Par contre chez un rat soumis à l'HH, on peut émettre l'hypothèse que la réduction de l'aire

corticale du pied et l'élargissement des champs récepteurs cutanés sont liés à une altération de la perception sensorielle des stimuli et donc à une diminution de la discrimination tactile.

5. Conclusion

L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit constitue une avancée dans la connaissance des modifications et des mécanismes mis en jeu dans la plasticité corticale, induite par une période d'hypodynamie-hypokinésie. Nous avons observé des caractéristiques semblables aux autres modèles, telles que la diminution de l'aire de représentation corticale du pied et l'élargissement des champs récepteurs cutanés, mais aussi une augmentation de l'excitabilité des neurones corticaux. Néanmoins, nous avons démontré des caractéristiques spécifiques par l'utilisation de notre modèle. Nous pouvons rappeler à ce propos la durée prolongée de la phase d'induction de la plasticité et à l'inverse la rapidité de la réversibilité des réorganisations corticales. De plus, nous avons montré que la privation sensorielle induit, dans notre étude, une augmentation des taux de neurotrophines alors que dans le cortex visuel ces taux diminuent. Par conséquent, l'ensemble de nos résultats montre que les mécanismes de régulation de la plasticité corticale peuvent dépendre de plusieurs paramètres :

- *le système sensoriel étudié*
- *le modèle de perturbation de l'expérience sensorielle*
- *la durée cette perturbation*
- *l'âge de l'animal (au cours du développement / chez l'adulte)*

Pour conclure, nous nous proposons de faire la synthèse des mécanismes que nous avons mis en évidence, mais aussi de ceux supposés intervenir dans la plasticité corticale induite par l'HH (**figure 35**). L'HH induit tout d'abord une privation sensorielle au niveau des pattes postérieures, ce qui se traduit par une réduction du flux d'informations sensorielles vers le cortex. Cette modification associée à une compétition des réseaux neuronaux conduit à une modification de l'équilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs. De fait, l'excitabilité neuronale est accrue. Par ailleurs, les neurotrophines, régulées en partie par l'activité neuronale, interagissent réciproquement avec les neuromodulateurs.

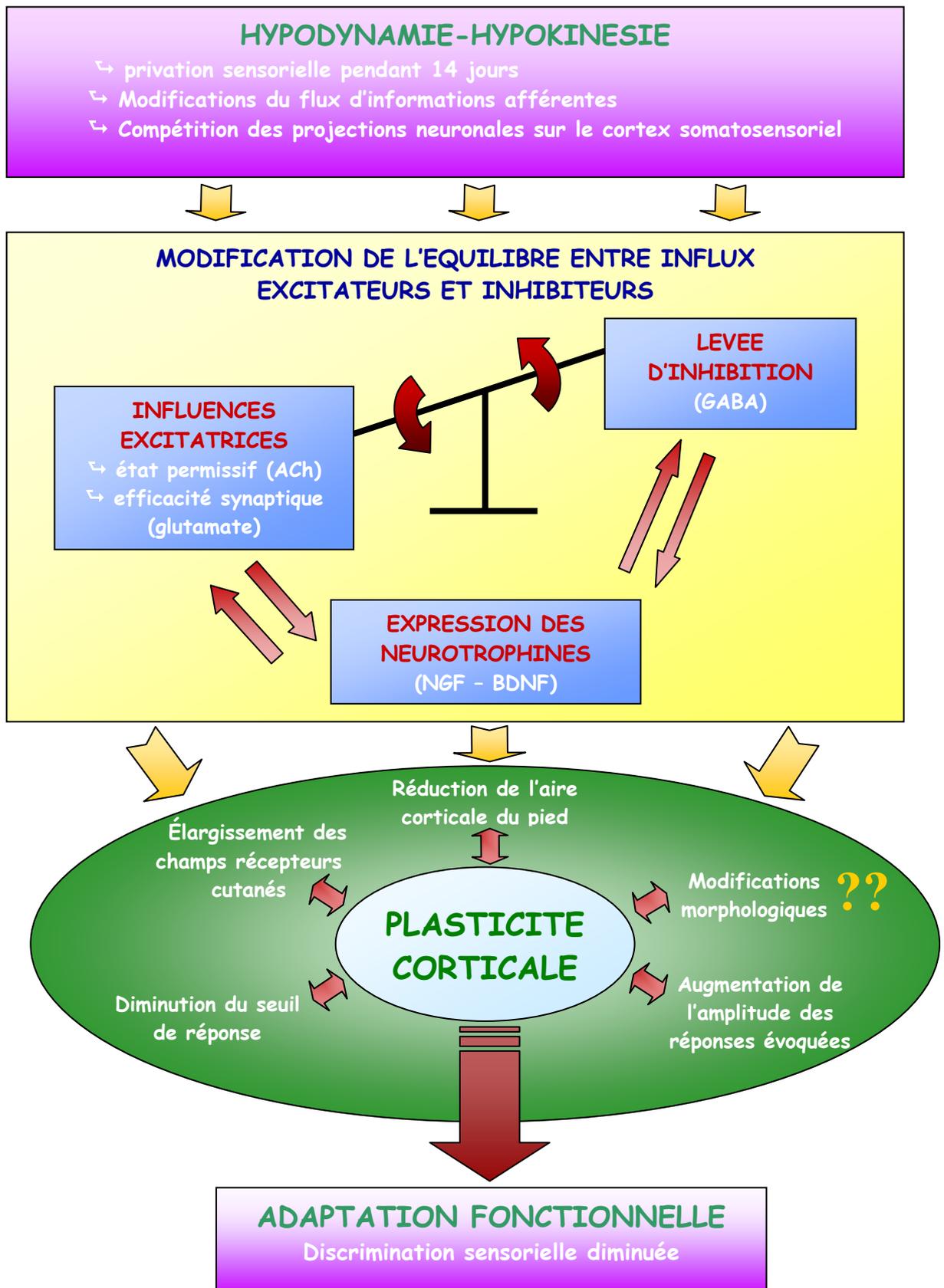


Figure 35 : Synthèse des mécanismes impliqués dans la plasticité corticale induite par l'hypodynamie-hypokinésie.

L'ensemble de ces modifications fonctionnelles induit d'une part une réorganisation de la carte corticale du pied et de la taille des champs récepteurs. Nous avons mis également en évidence une augmentation de l'excitabilité neuronale par une diminution du seuil d'activation des neurones corticaux et une augmentation de leur amplitude de réponse. Finalement, nous pensons que des modifications morphologiques interviennent, mais elles restent à démontrer.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- [1] Akaneya, Y., Tsumoto, T., and Hatanaka, H. (1996) Brain-derived neurotrophic factor blocks long-term depression in rat visual cortex. *J. Neurophysiol.* **76**, 4198-4201.
- [2] Akers, R. M. & Killackey, H. P. (1978) Organization of corticocortical connections in the parietal cortex of the rat. *J. Comp Neurol.* **181**, 513-537.
- [3] Allard, T., Clark, S. A., Jenkins, W. M., and Merzenich, M. M. (1991) Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J. Neurophysiol.* **66**, 1048-1058.
- [4] Alloway, K. D., Rosenthal, P., and Burton, H. (1989) Quantitative measurements of receptive field changes during antagonism of GABAergic transmission in primary somatosensory cortex of cats. *Exp. Brain Res.* **78**, 514-532.
- [5] Alloway, K. D. & Burton, H. (1991) Differential effects of GABA and bicuculline on rapidly- and slowly adapting neurons in primary somatosensory cortex of primates. *Exp. Brain Res.* **85**, 598-610.
- [6] Ammann, B., Gottschall, J., and Zenker, W. (1983) Afferent projections from the rat longus capitis muscle studied by transganglionic transport of HRP. *Anat. Embryol. (Berl).* **166**, 275-289.
- [7] Arbeille, P., Achaibou, F., Fomina, G., Pottier, J. M., and Porcher, M. (1996) Regional blood flow in microgravity: adaptation and deconditioning. *Med. Sci. Sports Exerc.* **28**, S70-S79.
- [8] Armstrong-James, M., Fox, K., and Das-Gupta, A. (1992) Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. *J. Neurophysiol.* **68**, 1345-1358.
- [9] Atwood, H. L. & Wojtowicz, J. M. (1999) Silent synapses in neural plasticity: current evidence. *Learn. Mem.* **6**, 542-571.

B

- [10] Barbacid, M. (1994) The Trk family of neurotrophin receptors. *J. Neurobiol.* **25**, 1386-1403.
- [11] Barbay, S., Peden, E. K., Falchook, G., and Nudo, R. J. (1999) Sensitivity of neurons in somatosensory cortex (S1) to cutaneous stimulation of the hindlimb immediately following a sciatic nerve crush. *Somatosens. Mot. Res.* **16**, 103-114.
- [12] Barde, Y. A., Edgar, D., and Thoenen, H. (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* **1**, 549-553.
- [13] Basbaum, A. I. & Hand, P. J. (1973) Projections of cervicothoracic dorsal roots to the cuneate nucleus of the rat, with observations on cellular "bricks". *J. Comp Neurol.* **148**, 347-359.
- [14] Baskerville, K. A., Chang, H. T., and Herron, P. (1993) Topography of cholinergic afferents from the nucleus basalis of Meynert to representational areas of sensorimotor cortices in the rat. *J. Comp Neurol.* **335**, 552-562.
- [15] Baskerville, K. A., Schweitzer, J. B., and Herron, P. (1997) Effects of cholinergic depletion on experience-dependent plasticity in the cortex of the rat. *Neuroscience.* **80**, 1159-1169.
- [16] Bear, M. F. & Malenka, R. C. (1994) Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.* **4**, 389-399.

- [17] Belichenko, P. V. & Krasnov, I. B. (1991) The dendritic spines of the pyramidal neurons in layer V of the rat sensorimotor cortex following a 14-day space flight. *Biull. Eksp. Biol. Med.* **112**, 541-542.
- [18] Berg, H. E., Dudley, G. A., Haggmark, T., Ohlsen, H., and Tesch, P. A. (1991) Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans. *J. Appl. Physiol.* **70**, 1882-1885.
- [19] Berninger, B. & Poo, M. (1996) Fast actions of neurotrophic factors. *Curr. Opin. Neurobiol.* **6**, 324-330.
- [20] Bibel, M. & Barde, Y. A. (2000) Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.* **14**, 2919-2937.
- [21] Blaszczyk, J. W. & Dobrzecka, C. (1995) Effects of unilateral somatosensory cortex lesion upon locomotion in dogs. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)*. **55**, 133-140.
- [22] Blomquist, C. G. & Stone, H. L. (1983) Cardiovascular adjustments to gravitational stress. In: Handbook of physiology. Section: The cardiovascular system. Vol III. Ed: Shepard, J. T. & Abboud, F. M. American Physiological Society, Oxford University Press Inc., Bethesda, p1025-1063.
- [23] Bolton, P. S. & Tracey, D. J. (1992) The medullary relay from neck receptors to somatosensory thalamus in the rat: a neuroanatomical study. *Exp. Brain Res.* **88**, 473-484.
- [24] Bolz, J., Gilbert, C. D., and Wiesel, T. N. (1989) Pharmacological analysis of cortical circuitry. *Trends Neurosci.* **12**, 292-296.
- [25] Bourassa, J., Pinault, D., and Deschenes, M. (1995) Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: a single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *Eur. J. Neurosci.* **7**, 19-30.
- [26] Bozzi, Y., Pizzorusso, T., Cremisi, F., Rossi, F. M., Barsacchi, G., and Maffei, L. (1995) Monocular deprivation decreases the expression of messenger RNA for brain-derived neurotrophic factor in the rat visual cortex. *Neuroscience.* **69**, 1133-1144.
- [27] Brooke, M. H. & Kaiser, K. K. (1970) Muscle fiber types: how many and what kind? *Arch. Neurol.* **23**, 369-379.
- [28] Brown, A. G., Fyffe, R. E., Noble, R., and Rowe, M. J. (1984) Effects of hind limb nerve section on lumbosacral dorsal horn neurones in the cat. *J. Physiol.* **354**, 375-394.
- [29] Brown, P. B., Gladfelter, W. E., Culberson, J. C., Covalt-Dunning, D., Sonty, R. V., Pubols, L. M., and Millecchia, R. J. (1991) Somatotopic organization of single primary afferent axon projections to cat spinal cord dorsal horn. *J. Neurosci.* **11**, 298-309.
- [30] Buonomano, D. V. & Merzenich, M. M. (1998) Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu. Rev. Neurosci.* **21**, 149-186.
- [31] Butt, A. E., Testylier, G., and Dykes, R. W. (1997) Acetylcholine release in rat frontal and somatosensory cortex is enhanced during tactile discrimination learning. *Psychobiology.* **25** (1), 18-33.
- [32] Byrne, J. A. & Calford, M. B. (1991) Short-term expansion of receptive fields in rat primary somatosensory cortex after hindpaw digit denervation. *Brain Res.* **565**, 218-224.

C

- [33] Cadusseau, J. & Roger, M. (1992) [Connections of the posterior region of the thalamus in rats]. *J. Hirnforsch.* **33**, 19-35.
- [34] Calford, M. B. & Tweedale, R. (1988) Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature.* **332**, 446-448.
- [35] Calford, M. B. & Tweedale, R. (1991) Immediate expansion of receptive fields of neurons in area 3b of macaque monkeys after digit denervation. *Somatosens. Mot. Res.* **8**, 249-260.
- [36] Calford, M. B. (2002) Dynamic representational plasticity in sensory cortex. *Neuroscience.* **111**, 709-738.
- [37] Canu, M., Stevens, L., Ricart-Firinga, C., Picquet, F., and Falempin, M. (2001) Effect of the beta(2)-agonist clenbuterol on the locomotor activity of rat submitted to a 14-day period of hypodynamia-hypokinesia. *Behav. Brain Res.* **122**, 103-112.
- [38] Canu, M. H. & Falempin, M. (1998) Effect of hindlimb unloading on interlimb coordination during treadmill locomotion in the rat. *Eur. J. Appl. Physiol.* **78**, 509-515.
- [39] Canu, M. H., Langlet, C., Dupont, E., and Falempin, M. (2003) Effects of hypodynamia-hypokinesia on somatosensory evoked potentials in the rat. *Brain Res.* **978**, 162-168.
- [40] Carvell, G. E. & Simons, D. J. (1986) Somatotopic organization of the second somatosensory area (SII) in the cerebral cortex of the mouse. *Somatosens. Res.* **3**, 213-237.
- [41] Carvell, G. E. & Simons, D. J. (1987) Thalamic and corticocortical connections of the second somatic sensory area of the mouse. *J. Comp Neurol.* **265**, 409-427.
- [42] Castren, E., Zafra, F., Thoenen, H., and Lindholm, D. (1992) Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* **89**, 9444-9448.
- [43] Chao, M. V. (1994) The p75 neurotrophin receptor. *J. Neurobiol.* **25**, 1373-1385.
- [44] Chapin, J. K., Sadeq, M., and Guise, J. L. (1987) Corticocortical connections within the primary somatosensory cortex of the rat. *J. Comp Neurol.* **263**, 326-346.
- [45] Chmielowska, J., Carvell, G. E., and Simons, D. J. (1989) Spatial organization of thalamocortical and corticothalamic projection systems in the rat Sml barrel cortex. *J. Comp Neurol.* **285**, 325-338.
- [46] Churchill, J. D., Muja, N., Myers, W. A., Besheer, J., and Garraghty, P. E. (1998) Somatotopic consolidation: a third phase of reorganization after peripheral nerve injury in adult squirrel monkeys. *Exp. Brain Res.* **118**, 189-196.
- [47] Cliffer, K. D. & Giesler, G. J., Jr. (1989) Postsynaptic dorsal column pathway of the rat. III. Distribution of ascending afferent fibers. *J. Neurosci.* **9**, 3146-3168.
- [48] Cliffer, K. D., Burstein, R., and Giesler, G. J., Jr. (1991) Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinothalamic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J. Neurosci.* **11**, 852-868.
- [49] Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M. D., and Hallett, M. (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature.* **389**, 180-183.

- [50] Coq, J. O. & Xerri, C. (1998) Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats. *Exp. Brain Res.* **121**, 191-204.
- [51] Coq, J. O. & Xerri, C. (1999) Tactile impoverishment and sensorimotor restriction deteriorate the forepaw cutaneous map in the primary somatosensory cortex of adult rats. *Exp. Brain Res.* **129**, 518-531.
- [52] Correia, M. J. (1998) Neuronal plasticity: adaptation and readaptation to the environment of space. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **28**, 61-65.

D

- [53] D'Amelio, F., Fox, R. A., Wu, L. C., and Daunton, N. G. (1996) Quantitative changes of GABA-immunoreactive cells in the hindlimb representation of the rat somatosensory cortex after 14-day hindlimb unloading by tail suspension. *J. Neurosci. Res.* **44**, 532-539.
- [54] D'Amelio, F., Fox, R. A., Wu, L. C., Daunton, N. G., and Corcoran, M. L. (1998) Effects of microgravity on muscle and cerebral cortex: a suggested interaction. *Adv. Space Res.* **22**, 235-244.
- [55] Darian-Smith, C. & Gilbert, C. D. (1995) Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. *J. Neurosci.* **15**, 1631-1647.
- [56] Dawson, D. R. & Killackey, H. P. (1987) The organization and mutability of the forepaw and hindpaw representations in the somatosensory cortex of the neonatal rat. *J. Comp Neurol.* **256**, 246-256.
- [57] De Biasi, S., Vitellaro-Zuccarello, L., Bernardi, P., Valtschanoff, J. G., and Weinberg, R. J. (1995) Ultrastructural and immunocytochemical characterization of terminals of postsynaptic ascending dorsal column fibers in the rat cuneate nucleus. *J. Comp Neurol.* **353**, 109-118.
- [58] De Doncker, L., Picquet, F., and Falempin, M. (2000) Effects of cutaneous receptor stimulation on muscular atrophy developed in hindlimb unloading condition. *J. Appl. Physiol.* **89**, 2344-2351.
- [59] De Pommery, J., Roudier, F., and Menetrey, D. (1984) Postsynaptic fibers reaching the dorsal column nuclei in the rat. *Neurosci. Lett.* **50**, 319-323.
- [60] Del Negro, C. & Edeline, J. M. (2002) Sex and season influence the proportion of thin spike cells in the canary HVC. *Neuroreport.* **13**, 2005-2009.
- [61] Desai, N. S., Rutherford, L. C., and Turrigiano, G. G. (1999) Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.* **2**, 515-520.
- [62] Desplanches, D., Mayet, M. H., Sempore, B., and Flandrois, R. (1987) Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle. *J. Appl. Physiol.* **63**, 558-563.
- [63] Devor, M. & Wall, P. D. (1981) Plasticity in the spinal cord sensory map following peripheral nerve injury in rats. *J. Neurosci.* **1**, 679-684.
- [64] Diamond, M. E., Armstrong-James, M., and Ebner, F. F. (1993) Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 2082-2086.
- [65] Diamond, M. E., Huang, W., and Ebner, F. F. (1994) Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science.* **265**, 1885-1888.

- [66] Diamond, M. E., Petersen, R. S., and Harris, J. A. (1999) Learning through maps: functional significance of topographic organization in primary sensory cortex. *J. Neurobiol.* **41**, 64-68.
- [67] Doetsch, G. S., Harrison, T. A., MacDonald, A. C., and Litaker, M. S. (1996) Short-term plasticity in primary somatosensory cortex of the rat: rapid changes in magnitudes and latencies of neuronal responses following digit denervation. *Exp. Brain Res.* **112**, 505-512.
- [68] Donoghue, J. P., Kerman, K. L., and Ebner, F. F. (1979) Evidence for two organizational plans within the somatic sensory-motor cortex of the rat. *J. Comp Neurol.* **183**, 647-663.
- [69] Donoghue, J. P. & Carroll, K. L. (1987) Cholinergic modulation of sensory responses in rat primary somatic sensory cortex. *Brain Res.* **408**, 367-371.
- [70] Dostrovsky, J. O., Millar, J., and Wall, P. D. (1976) The immediate shift of afferent drive to dorsal column nucleus cells following deafferentation: a comparison of acute and chronic deafferentation in gracile nucleus and spinal cord. *Exp. Neurol.* **52**, 480-495.
- [71] Dyachkova, L. N. (1991) Ultrastructural characteristics of plastic changes in the brain cortex of rats exposed to space flight. *Physiologist.* **34**, S185-S186.
- [72] Dykes, R. W. & Lamour, Y. (1988) An electrophysiological laminar analysis of single somatosensory neurons in partially deafferented rat hindlimb granular cortex subsequent to transection of the sciatic nerve. *Brain Res.* **449**, 1-17.
- [73] Dykes, R. W., Lamour, Y., Diadori, P., Landry, P., and Dutar, P. (1988) Somatosensory cortical neurons with an identifiable electrophysiological signature. *Brain Res.* **441**, 48-58.
- [74] Dykes, R. W. (1997) Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can. J. Physiol Pharmacol.* **75**, 535-545.

E

- [75] Edeline, J. M., Hars, B., Maho, C., and Hennevin, E. (1994) Transient and prolonged facilitation of tone-evoked responses induced by basal forebrain stimulations in the rat auditory cortex. *Exp. Brain Res.* **97**, 373-386.
- [76] Ego-Stengel, V., Shulz, D. E., Haidarliu, S., Sosnik, R., and Ahissar, E. (2001) Acetylcholine-dependent induction and expression of functional plasticity in the barrel cortex of the adult rat. *J. Neurophysiol.* **86**, 422-437.
- [77] Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., and Taub, E. (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science.* **270**, 305-307.
- [78] Ergenzinger, E. R., Glasier, M. M., Hahm, J. O., and Pons, T. P. (1998) Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system [see comments]. *Nat. Neurosci.* **1**, 226-229.
- [79] Ernfors, P., Wetmore, C., Olson, L., and Persson, H. (1990) Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. *Neuron.* **5**, 511-526.
- [80] Ernfors, P., Bengzon, J., Kokaia, Z., Persson, H., and Lindvall, O. (1991) Increased levels of messenger RNAs for neurotrophic factors in the brain during kindling epileptogenesis. *Neuron.* **7**, 165-176.

F

- [81] Fabri, M. & Burton, H. (1991a) Ipsilateral cortical connections of primary somatic sensory cortex in rats. *J. Comp Neurol.* **311**, 405-424.
- [82] Fabri, M. & Burton, H. (1991b) Topography of connections between primary somatosensory cortex and posterior complex in rat: a multiple fluorescent tracer study. *Brain Res.* **538**, 351-357.
- [83] Fadiga, E., Haimann, C., Margnelli, M., and Sotgiu, M. L. (1978) Variability of peripheral representation in ventrobasal thalamic nuclei of the cat: effects of acute reversible blockade of the dorsal column nuclei. *Exp. Neurol.* **60**, 484-498.
- [84] Faggin, B. M., Nguyen, K. T., and Nicoletis, M. A. (1997) Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 9428-9433.
- [85] Falempin, M., Leclercq, T., Leterme, D., and Mounier, Y. (1990) Time-course of soleus muscle-change in and-recovery from disuse atrophy. *Physiologist.* **33**, S88-S89.
- [86] Feldman, D. E., Nicoll, R. A., and Malenka, R. C. (1999) Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP, LTD, and silent synapses. *J. Neurobiol.* **41**, 92-101.
- [87] Feldman, S. G. & Kruger, L. (1980) An axonal transport study of the ascending projection of medial lemniscal neurons in the rat. *J. Comp Neurol.* **192**, 427-454.
- [88] Feldmeyer, D. & Sakmann, B. (2000) Synaptic efficacy and reliability of excitatory connections between the principal neurones of the input (layer 4) and output layer (layer 5) of the neocortex. *J. Physiol (Lond).* **525**, 31-39.
- [89] Figuero, A., Pozzo-Miller, L. D., Olafsson, P., Wang, T., and Lu, B. (1996) Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature.* **381**, 706-709.
- [90] Fischer, M., Kaech, S., Knutti, D., and Matus, A. (1998) Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron.* **20**, 847-854.
- [91] Fitts, R. H., Riley, D. R., and Widrick, J. J. (2000) Physiology of a microgravity environment invited review: microgravity and skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **89**, 823-839.
- [92] Florence, S. L., Garraghty, P. E., Wall, J. T., and Kaas, J. H. (1994) Sensory afferent projections and area 3b somatotopy following median nerve cut and repair in macaque monkeys. *Cereb. Cortex.* **4**, 391-407.
- [93] Florence, S. L. & Kaas, J. H. (1995) Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J. Neurosci.* **15**, 8083-8095.
- [94] Florence, S. L., Hackett, T. A., and Strata, F. (2000) Thalamic and cortical contributions to neural plasticity after limb amputation. *J. Neurophysiol.* **83**, 3154-3159.
- [95] Fox, K. (1994) The cortical component of experience-dependent synaptic plasticity in the rat barrel cortex. *J. Neurosci.* **14**, 7665-7679.
- [96] Friedberg, M. H., Lee, S. M., and Ebner, F. F. (1999) Modulation of receptive field properties of thalamic somatosensory neurons by the depth of anesthesia. *J. Neurophysiol.* **81**, 2243-2252.

- [97] Fukuyama, U. (1955) On cytoarchitectural lamination of the spinal cord in the albino rat. *Anat. Rec.* **121**, 396-396.

G

- [98] Gallo, G. & Letourneau, P. C. (1998) Localized sources of neurotrophins initiate axon collateral sprouting. *J. Neurosci.* **18**, 5403-5414.
- [99] Garraghty, P. E. & Sur, M. (1990) Morphology of single intracellularly stained axons terminating in area 3b of macaque monkeys. *J. Comp Neurol.* **294**, 583-593.
- [100] Garraghty, P. E. & Kaas, J. H. (1991) Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport.* **2**, 747-750.
- [101] Garraghty, P. E. & Muja, N. (1996) NMDA receptors and plasticity in adult primate somatosensory cortex. *J. Comp Neurol.* **367**, 319-326.
- [102] Gierdalski, M., Jablonska, B., Smith, A., Skangiel-Kramska, J., and Kossut, M. (1999) Deafferentation induced changes in GAD67 and GluR2 mRNA expression in mouse somatosensory cortex. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **71**, 111-119.
- [103] Giesler, G. J., Jr., Nahin, R. L., and Madsen, A. M. (1984) Postsynaptic dorsal column pathway of the rat. I. Anatomical studies. *J. Neurophysiol.* **51**, 260-275.
- [104] Gilbert, C. D. & Wiesel, T. N. (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature.* **356**, 150-152.
- [105] Gilbert, C. D. (1998) Adult cortical dynamics. *Physiol Rev.* **78**, 467-485.
- [106] Giuffrida, R. & Rustioni, A. (1992) Dorsal root ganglion neurons projecting to the dorsal column nuclei of rats. *J. Comp Neurol.* **316**, 206-220.
- [107] Glazewski, S., McKenna, M., Jacquin, M., and Fox, K. (1998) Experience-dependent depression of vibrissae responses in adolescent rat barrel cortex. *Eur. J. Neurosci.* **10**, 2107-2116.
- [108] Godde, B., Spengler, F., and Dinse, H. R. (1996) Associative pairing of tactile stimulation induces somatosensory cortical reorganization in rats and humans. *Neuroreport.* **8**, 281-285.
- [109] Gotz, R., Koster, R., Winkler, C., Raulf, F., Lottspeich, F., Scharl, M., and Thoenen, H. (1994) Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature.* **372**, 266-269.
- [110] Gupta, A., Wang, Y., and Markram, H. (2000) Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science.* **287**, 273-278.
- [111] Guth, L. & Samaha, F. J. (1969) Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle. *Exp. Neurol.* **25**, 138-152.
- [112] Güell, A. (1997) Les Sciences de la Vie accompagnent la conquête spatiale. In : Les sciences de la vie dans l'espace, actualité CNES, département des publications, **4**.

H

- [113] Hall, R. D. & Lindholm, E. P. (1974) Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat. *Brain Res.* **66**, 23-38.
- [114] Hamann, W. (1995) Mammalian cutaneous mechanoreceptors. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **64**, 81-104.
- [115] Heese, K., Otten, U., Mathivet, P., Raiteri, M., Marescaux, C., and Bernasconi, R. (2000) GABA(B) receptor antagonists elevate both mRNA and protein levels of the neurotrophins nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not neurotrophin-3 (NT-3) in brain and spinal cord of rats. *Neuropharmacology.* **39**, 449-462.
- [116] Henderson, C. E. (1996) Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr. Opin. Neurobiol.* **6**, 64-70.
- [117] Hendry, S. H. & Jones, E. G. (1986) Reduction in number of immunostained GABAergic neurones in deprived-eye dominance columns of monkey area 17. *Nature.* **320**, 750-753.
- [118] Herkenham, M. (1980) Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science.* **207**, 532-535.
- [119] Hicks, T. P. & Dykes, R. W. (1983) Receptive field size for certain neurons in primary somatosensory cortex is determined by GABA-mediated intracortical inhibition. *Brain Res.* **274**, 160-164.
- [120] Hoeflinger, B. F., Bennett-Clarke, C. A., Chiaia, N. L., Killackey, H. P., and Rhoades, R. W. (1995) Patterning of local intracortical projections within the vibrissae representation of rat primary somatosensory cortex. *J. Comp Neurol.* **354**, 551-563.
- [121] Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J., and Barde, Y. A. (1990) Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J.* **9**, 2459-2464.
- [122] Holy, X. & Mounier, Y. (1991) Effects of short spaceflights on mechanical characteristics of rat muscles. *Muscle Nerve.* **14**, 70-78.
- [123] Hubel, D. H., Wiesel, T. N., and Stryker, M. P. (1978) Anatomical demonstration of orientation columns in macaque monkey. *J. Comp Neurol.* **177**, 361-380.
- [124] Huber, K. M., Sawtell, N. B., and Bear, M. F. (1998) Brain-derived neurotrophic factor alters the synaptic modification threshold in visual cortex. *Neuropharmacology.* **37**, 571-579.

I

- [125] Iggo, A. & Andres, K. H. (1982) Morphology of cutaneous receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* **5**, 1-31.
- [126] Ip, N. Y., Ibanez, C. F., Nye, S. H., McClain, J., Jones, P. F., Gies, D. R., Belluscio, L., Le Beau, M. M., Espinosa, R., III, Squinto, S. P., and . (1992) Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 3060-3064.

J

- [127] Jacobs, K. M. & Donoghue, J. P. (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*. **251**, 944-947.
- [128] Jain, N., Catania, K. C., and Kaas, J. H. (1997) Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature*. **386**, 495-498.
- [129] Jain, N., Florence, S. L., and Kaas, J. H. (1998) Reorganization of Somatosensory Cortex After Nerve and Spinal Cord Injury. *News Physiol Sci*. **13**, 143-149.
- [130] Jain, N., Florence, S. L., Qi, H. X., and Kaas, J. H. (2000) Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 5546-5550.
- [131] Jenkins, W. M., Merzenich, M. M., Ochs, M. T., Allard, T., and Guic-Robles, E. (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J. Neurophysiol.* **63**, 82-104.
- [132] Jensen, K. F. & Killackey, H. P. (1987) Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. I. The normal morphology of specific thalamocortical afferents. *J. Neurosci.* **7**, 3529-3543.
- [133] Jiang, B., Roy, R. R., Polyakov, I. V., Krasnov, I. B., and Edgerton, V. R. (1992) Ventral horn cell responses to spaceflight and hindlimb suspension. *J. Appl. Physiol.* **73**, 107S-111S.
- [134] Johnston, M. V., McKinney, M., and Coyle, J. T. (1981) Neocortical cholinergic innervation: a description of extrinsic and intrinsic components in the rat. *Exp. Brain Res.* **43**, 159-172.
- [135] Jones, E. G. (2000) Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* **23**, 1-37.
- [136] Jones, E. G., Woods, T. M., and Manger, P. R. (2002) Adaptive responses of monkey somatosensory cortex to peripheral and central deafferentation. *Neuroscience*. **111**, 775-797.
- [137] Juliano, S. L., Ma, W., Bear, M. F., and Eslin, D. (1990) Cholinergic manipulation alters stimulus-evoked metabolic activity in cat somatosensory cortex. *J. Comp Neurol.* **297**, 106-120.
- [138] Juliano, S. L., Ma, W., and Eslin, D. (1991) Cholinergic depletion prevents expansion of topographic maps in somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 780-784.

K

- [139] Kaas, J. H., Merzenich, M. M., and Killackey, H. P. (1983) The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* **6**, 325-356.
- [140] Kaas, J. H., Krubitzer, L. A., Chino, Y. M., Langston, A. L., Polley, E. H., and Blair, N. (1990) Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science*. **248**, 229-231.
- [141] Kaas, J. H. (1991) Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* **14**, 137-167.

- [142] Kalaska, J. & Pomeranz, B. (1982) Chronic peripheral nerve injuries alter the somatotopic organization of the cuneate nucleus in kittens. *Brain Res.* **236**, 35-47.
- [143] Kano, M., Iino, K., and Kano, M. (1991) Functional reorganization of adult cat somatosensory cortex is dependent on NMDA receptors. *Neuroreport.* **2**, 77-80.
- [144] Kaplan, D. R., Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Chao, M. V., and Parada, L. F. (1991) The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science.* **252**, 554-558.
- [145] Kasamatsu, T., Itakura, T., and Jonsson, G. (1981) Intracortical spread of exogenous catecholamines: effective concentration for modifying cortical plasticity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **217**, 841-850.
- [146] Katz, L. C. & Shatz, C. J. (1996) Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science.* **274**, 1133-1138.
- [147] Kawamoto, Y., Nakamura, S., Kawamata, T., Akiguchi, I., and Kimura, J. (1999) Cellular localization of brain-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in adult monkey brain. *Brain Res.* **821**, 341-349.
- [148] Kilgard, M. P. & Merzenich, M. M. (1998) Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science.* **279**, 1714-1718.
- [149] Killackey, H. P., Belford, G., Ryugo, R., and Ryugo, D. K. (1976) Anomalous organization of thalamocortical projections consequent to vibrissae removal in the newborn rat and mouse. *Brain Res.* **104**, 309-315.
- [150] Klapdor, K., Dulfer, B. G., Hammann, A., and Van der Staay, F. J. (1997) A low-cost method to analyse footprint patterns. *J. Neurosci. Methods.* **75**, 49-54.
- [151] Kaplan, D. R., Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Chao, M. V., and Parada, L. F. (1991) The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science.* **252**, 554-558.
- [152] Kasamatsu, T., Itakura, T., and Jonsson, G. (1981) Intracortical spread of exogenous catecholamines: effective concentration for modifying cortical plasticity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **217**, 841-850.
- [153] Knipper, M., da Penha, B. M., Blochl, A., Breer, H., Thoenen, H., and Lindholm, D. (1994a) Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* **6**, 668-671.
- [154] Knipper, M., Leung, L. S., Zhao, D., and Rylett, R. J. (1994) (b) Short-term modulation of glutamatergic synapses in adult rat hippocampus by NGF. *Neuroreport.* **5**, 2433-2436.
- [155] Koralek, K. A., Jensen, K. F., and Killackey, H. P. (1988) Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex. *Brain Res.* **463**, 346-351.
- [156] Koralek, K. A., Olavarria, J., and Killackey, H. P. (1990) Areal and laminar organization of corticocortical projections in the rat somatosensory cortex. *J. Comp Neurol.* **299**, 133-150.
- [157] Kozlovskaya, I. B., Kreidich, Y., Oganov, V. S., and Koserenko, O. P. (1981) Pathophysiology of motor functions in prolonged manned space flights. *Acta Astronaut.* **8**, 1059-1072.
- [158] Krasnov, I. B. & Dyachkova, L. N. (1990) The effect of space flight on the ultrastructure of the rat cerebellar and hemisphere cortex. *Physiologist.* **33**, S29-S30.

- [159] Krasnov, I. B., Poliakov, I. V., and Drobyshev, V. I. (1993) The effect of spaceflight and head-down suspension on the motorneuron-glia-capillary system of rat spinal cord. *Aviakosm. Ekolog. Med.* **27**, 38-42.
- [160] Krasnov, I. B. (1994) Gravitational neuromorphology. *Adv. Space Biol. Med.* **4**, 85-110.
- [161] Krupa, D. J., Ghazanfar, A. A., and Nicoletis, M. A. (1999) Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback [see comments]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 8200-8205.

L

- [162] Lai, K. O., Fu, W. Y., Ip, F. C., and Ip, N. Y. (1998) Cloning and expression of a novel neurotrophin, NT-7, from carp. *Mol. Cell Neurosci.* **11**, 64-76.
- [163] Lamballe, F., Klein, R., and Barbacid, M. (1991) trkC, a new member of the trk family of tyrosine protein kinases, is a receptor for neurotrophin-3. *Cell.* **66**, 967-979.
- [164] LaMotte, C. C., Kapadia, S. E., and Kocol, C. M. (1989) Deafferentation-induced expansion of saphenous terminal field labelling in the adult rat dorsal horn following pronase injection of the sciatic nerve. *J. Comp Neurol.* **288**, 311-325.
- [165] Lamour, Y., Dutar, P., Jobert, A., and Dykes, R. W. (1988) An iontophoretic study of single somatosensory neurons in rat granular cortex serving the limbs: a laminar analysis of glutamate and acetylcholine effects on receptive-field properties. *J. Neurophysiol.* **60**, 725-750.
- [166] Landry, P. & Deschenes, M. (1981) Intracortical arborizations and receptive fields of identified ventrobasal thalamocortical afferents to the primary somatic sensory cortex in the cat. *J. Comp Neurol.* **199**, 345-371.
- [167] Langlet, C., Canu, M. H., and Falempin, M. (1999) Short-term reorganization of the rat somatosensory cortex following hypodynamia-hypokinesia. *Neurosci. Lett.* **266**, 145-148.
- [168] Langlet, C. (2001) Hypodynamia-hypokinesia induced variations in expression of fos protein in structures related to somatosensory system in the rat. *Brain res.* **905**, 72-80.
- [169] Lee, T. H., Kato, H., Pan, L. H., Ryu, J. H., Kogure, K., and Itoyama, Y. (1998) Localization of nerve growth factor, trkA and P75 immunoreactivity in the hippocampal formation and basal forebrain of adult rats. *Neuroscience.* **83**, 335-349.
- [170] Leem, J. W., Willis, W. D., and Chung, J. M. (1993a) Cutaneous sensory receptors in the rat foot. *J. Neurophysiol.* **69**, 1684-1699.
- [171] Leem, J. W., Willis, W. D., Weller, S. C., and Chung, J. M. (1993b) Differential activation and classification of cutaneous afferents in the rat. *J. Neurophysiol.* **70**, 2411-2424.
- [172] Leterme, D. & Falempin, M. (1994) Compensatory effects of chronic electrostimulation on unweighted rat soleus muscle. *Pflugers Arch.* **426**, 155-160.
- [173] Leterme, D., Cordonnier, C., Mounier, Y., and Falempin, M. (1994) Influence of chronic stretching upon rat soleus muscle during non- weight-bearing conditions. *Pflugers Arch.* **429**, 274-279.
- [174] LeVay, S. & Gilbert, C. D. (1976) Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat. *Brain Res.* **113**, 1-19.

- [175] Levi-Montalcini, R. (1987) The nerve growth factor: thirty-five years later. *EMBO J.* **6**, 1145-1154.
- [176] Lewin, G. R. & Barde, Y. A. (1996) Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* **19**, 289-317.
- [177] Li, C. X., Waters, R. S., McCandlish, C. A., and Johnson, E. F. (1996) Electrical stimulation of a forepaw digit increases the physiological representation of that digit in layer IV of SI cortex in rat. *Neuroreport.* **7**, 2395-2400.
- [178] Li, X. G., Florence, S. L., and Kaas, J. H. (1990) Areal distributions of cortical neurons projecting to different levels of the caudal brain stem and spinal cord in rats. *Somatosens. Mot. Res.* **7**, 315-335.
- [179] Liao, D., Scannevin, R. H., and Huganir, R. (2001) Activation of silent synapses by rapid activity-dependent synaptic recruitment of AMPA receptors. *J. Neurosci.* **21**, 6008-6017.
- [180] Lisney, S. J. (1983) The cat lumbar spinal cord somatotopic map is unchanged after peripheral nerve crush and regeneration. *Brain Res.* **271**, 166-169.
- [181] Lo, D. C. (1995) Neurotrophic factors and synaptic plasticity. *Neuron.* **15**, 979-981.
- [182] Low, J. S., Mantle-St John, L. A., and Tracey, D. J. (1986) Nucleus z in the rat: spinal afferents from collaterals of dorsal spinocerebellar tract neurons. *J. Comp Neurol.* **243**, 510-526.
- [183] Lu, S. M. & Lin, R. C. (1993) Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin as an anterograde tracer. *Somatosens. Mot. Res.* **10**, 1-16.
- [184] Lubke, J., Egger, V., Sakmann, B., and Feldmeyer, D. (2000) Columnar organization of dendrites and axons of single and synaptically coupled excitatory spiny neurons in layer 4 of the rat barrel cortex. *J. Neurosci.* **20**, 5300-5311.
- [185] Lue, J. H., Jiang-Shieh, Y. F., Shieh, J. Y., and Wen, C. Y. (1996) The synaptic interrelationships between primary afferent terminals, cuneothalamic relay neurons and GABA-immunoreactive boutons in the rat cuneate nucleus. *Neurosci. Res.* **24**, 363-371.
- [186] Lund, R. D. & Webster, K. E. (1967a) Thalamic afferents from the dorsal column nuclei. An experimental anatomical study in the rat. *J. Comp Neurol.* **130**, 301-312.
- [187] Lund, R. D. & Webster, K. E. (1967b) Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei. An experimental anatomical study in the rat. *J. Comp Neurol.* **130**, 313-328.
- [188] Lynn, B. & Carpenter, S. E. (1982) Primary afferent units from the hairy skin of the rat hind limb. *Brain Res.* **238**, 29-43.

M

- [189] Ma, W., Hohmann, C. F., Coyle, J. T., and Juliano, S. L. (1989) Lesions of the basal forebrain alter stimulus-evoked metabolic activity in mouse somatosensory cortex. *J. Comp Neurol.* **288**, 414-427.
- [190] Maalouf, M., Miasnikov, A. A., and Dykes, R. W. (1998) Blockade of cholinergic receptors in rat barrel cortex prevents long-term changes in the evoked potential during sensory preconditioning. *J. Neurophysiol.* **80**, 529-545.

- [191] Mack, K. J. & Mack, P. A. (1992) Induction of transcription factors in somatosensory cortex after tactile stimulation. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **12**, 141-147.
- [192] Maisonpierre, P. C., Belluscio, L., Squinto, S., Ip, N. Y., Furth, M. E., Lindsay, R. M., and Yancopoulos, G. D. (1990) Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. **247**, 1446-1451.
- [193] Martinson, J., Webster, H. H., Miasnikov, A. A., and Dykes, R. W. (1997) Recognition of temporally structured activity in spontaneously discharging neurons in the somatosensory cortex in waking cats. *Brain Res.* **750**, 129-140.
- [194] Maslany, S., Crockett, D. P., and Egger, M. D. (1991) Somatotopic organization of the dorsal column nuclei in the rat: transganglionic labelling with B-HRP and WGA-HRP. *Brain Res.* **564**, 56-65.
- [195] Maslany, S., Crockett, D. P., and Egger, M. D. (1992) Organization of cutaneous primary afferent fibers projecting to the dorsal horn in the rat: WGA-HRP versus B-HRP. *Brain Res.* **569**, 123-135.
- [196] McAllister, A. K., Katz, L. C., and Lo, D. C. (1999) Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* **22**, 295-318.
- [197] McAllister, J. P. & Wells, J. (1981) The structural organization of the ventral posterolateral nucleus in the rat. *J. Comp Neurol.* **197**, 271-301.
- [198] McCormick, D. A., Connors, B. W., Lighthall, J. W., and Prince, D. A. (1985) Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J. Neurophysiol.* **54**, 782-806.
- [199] McCormick, D. A. (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J. Clin. Neurophysiol.* **9**, 212-223.
- [200] Melzer, P. & Steiner, H. (1997) Stimulus-dependent expression of immediate-early genes in rat somatosensory cortex. *J. Comp Neurol.* **380**, 145-153.
- [201] Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Sur, M., and Lin, C. S. (1978) Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in "SI" in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J. Comp Neurol.* **181**, 41-73.
- [202] Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Wall, J., Nelson, R. J., Sur, M., and Felleman, D. (1983a) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*. **8**, 33-55.
- [203] Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Wall, J. T., Sur, M., Nelson, R. J., and Felleman, D. J. (1983b) Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*. **10**, 639-665.
- [204] Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., and Zook, J. M. (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J. Comp Neurol.* **224**, 591-605.
- [205] Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., and Wainer, B. H. (1983) Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp Neurol.* **214**, 170-197.
- [206] Metherate, R., Tremblay, N., and Dykes, R. W. (1987) Acetylcholine permits long-term enhancement of neuronal responsiveness in cat primary somatosensory cortex. *Neuroscience*. **22**, 75-81.

- [207] Metherate, R., Tremblay, N., and Dykes, R. W. (1988a) The effects of acetylcholine on response properties of cat somatosensory cortical neurons. *J. Neurophysiol.* **59**, 1231-1252.
- [208] Metherate, R., Tremblay, N., and Dykes, R. W. (1988b) Transient and prolonged effects of acetylcholine on responsiveness of cat somatosensory cortical neurons. *J. Neurophysiol.* **59**, 1253-1276.
- [209] Miasnikov, A. A., Webster, H. H., and Dykes, R. W. (1999) Temporally structured impulse activity in spontaneously discharging somatosensory cortical neurons in the awake cat: recognition and quantitative description of four different patterns of bursts, post-recording GFAP immunohistology and computer reconstruction of the studied cortical surface. *Brain Research Protocols.* **4**, 49-68.
- [210] Millar, J., Basbaum, A. I., and Wall, P. D. (1976) Restructuring of the somatotopic map and appearance of abnormal neuronal activity in the gracile nucleus after partial deafferentation. *Exp. Neurol.* **50**, 658-672.
- [211] Millard, C. L. & Woolf, C. J. (1988) Sensory innervation of the hairs of the rat hindlimb: a light microscopic analysis. *J. Comp Neurol.* **277**, 183-194.
- [212] Mizobuchi, K., Kuwabara, S., Toma, S., Nakajima, Y., Ogawara, K., and Hattori, T. (2000) Single unit responses of human cutaneous mechanoreceptors to air-puff stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **111**, 1577-1581.
- [213] Molander, C., Xu, Q., and Grant, G. (1984) The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. I. The lower thoracic and lumbosacral cord. *J. Comp Neurol.* **230**, 133-141.
- [214] Molander, C. & Grant, G. (1985) Cutaneous projections from the rat hindlimb foot to the substantia gelatinosa of the spinal cord studied by transganglionic transport of WGA-HRP conjugate. *J. Comp Neurol.* **237**, 476-484.
- [215] Molander, C. & Grant, G. (1986) Laminar distribution and somatotopic organization of primary afferent fibers from hindlimb nerves in the dorsal horn. A study by transganglionic transport of horseradish peroxidase in the rat. *Neuroscience.* **19**, 297-312.
- [216] Molander, C., Xu, Q., Rivero-Melian, C., and Grant, G. (1989) Cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat: II. The cervical and upper thoracic cord. *J. Comp Neurol.* **289**, 375-385.
- [217] Morey-Holton, E. R. & Wronski, T. J. (1981) Animal models for stimulating weightlessness. *The physiologist.* **24**, S45-S48.
- [218] Morey, E. R., Sabelman, E. E., Turner, R. T., and Baylink, D. J. (1979) A new rat model simulating some aspects of space flight. *Physiologist.* **22**, S23-S24.
- [219] Mountcastle, V. B., Talbot, W. H., Sakata, H., and Hyvarinen, J. (1969) Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J. Neurophysiol.* **32**, 452-484.
- [220] Muchnik, C., Efrati, M., Nemeth, E., Malin, M., and Hildesheimer, M. (1991) Central auditory skills in blind and sighted subjects. *Scand. Audiol.* **20**, 19-23.
- [221] Musacchia, X. J., Deavers, D. R., Meininger, G. A., and Davis, T. P. (1980) A model for hypokinesia: effects on muscle atrophy in the rat. *J. Appl. Physiol.* **48**, 479-486.
- [222] Mysicka, A. & Zenker, W. (1981) Central projections of muscle afferents from the sternomastoid nerve in the rat. *Brain Res.* **211**, 257-265.

N

- [223] Nanda, S. A. & Mack, K. J. (2000) Seizures and sensory stimulation result in different patterns of brain derived neurotrophic factor protein expression in the barrel cortex and hippocampus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **78**, 1-14.
- [224] Nicogossian, A. E. (1989) Overall physiological response to space flight. In: Space physiology and medicine. 2nd ed. Ed: Nicogossian, A. E., Huntoon, C. S. and Pool, S. L. Lea & Febiger. Philadelphia, p148.
- [225] Nicogossian, A. E. (1994) Physiologic adaptation to space flight. In: Space physiology and medicine. 3rd ed. Ed: Nicogossian, A. E., Huntoon, C. S. and Pool, S. L. Lea & Febiger. Philadelphia, p218-219.
- [226] Nicolelis, M. A., Lin, R. C., Woodward, D. J., and Chapin, J. K. (1993) Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature*. **361**, 533-536.
- [227] Nicolelis, M. A. (1997) Dynamic and distributed somatosensory representations as the substrate for cortical and subcortical plasticity. *Seminars in Neuroscience*. **9**, 24-33.

O

- [228] Ohira, Y., Jiang, B., Roy, R. R., Oganov, V., Ilyina-Kakueva, E., Marini, J. F., and Edgerton, V. R. (1992) Rat soleus muscle fiber responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension. *J. Appl. Physiol.* **73**, 51S-57S.

P

- [229] Panetsos, F., Nunez, A., and Avendano, C. (1995) Local anaesthesia induces immediate receptive field changes in nucleus gracilis and cortex. *Neuroreport*. **7**, 150-152.
- [230] Panetsos, F., Nunez, A., and Avendano, C. (1997) Electrophysiological effects of temporary deafferentation on two characterized cell types in the nucleus gracilis of the rat. *Eur. J. Neurosci.* **9**, 563-572.
- [231] Parker, J. L., Wood, M. L., and Dostrovsky, J. O. (1998) A focal zone of thalamic plasticity. *J. Neurosci.* **18**, 548-558.
- [232] Parker, J. L. & Dostrovsky, J. O. (1999) Cortical involvement in the induction, but not expression, of thalamic plasticity. *J. Neurosci.* **19**, 8623-8629.
- [233] Paxinos, G. & Watson, C. (1986) The rat brain in stereotaxic coordinates. *Academic Press Inc.*
- [234] Penfield, W. & Boldrey, E. (1937) Somatic, motor, and sensory representation in the cerebral cortex of man, as studied by electric stimulation. *Brain*. **60**, 389-443
- [235] Peschanski, M., Mantyh, P. W., and Besson, J. M. (1983) Spinal afferents to the ventrobasal thalamic complex in the rat: an anatomical study using wheat-germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase. *Brain Res.* **278**, 240-244.
- [236] Pettit, M. J. & Schwark, H. D. (1993) Receptive field reorganization in dorsal column nuclei during temporary denervation. *Science*. **262**, 2054-2056.

- [237] Polyakov, I. V., Drobyshev, V. I., and Krasnov, I. B. (1991) Morphological changes in the spinal cord and intervertebral ganglia of rats exposed to different gravity levels. *Physiologist*. **34**, S187-S188.
- [238] Pons, T. P., Garraghty, P. E., Ommaya, A. K., Kaas, J. H., Taub, E., and Mishkin, M. (1991) Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*. **252**, 1857-1860.
- [239] Prats-Galino, A., Puigdellivol-Sanchez, A., Ruano-Gil, D., and Molander, C. (1999) Representations of hindlimb digits in rat dorsal root ganglia. *J. Comp Neurol*. **408**, 137-145.
- [240] Pubols, L. M. (1984) The boundary of proximal hindlimb representation in the dorsal horn following peripheral nerve lesions in cats: a reevaluation of plasticity in the somatotopic map. *Somatosens. Res.* **2**, 19-32.
- [241] Puigdellivol-Sanchez, A., Prats-Galino, A., Ruano-Gil, D., and Molander, C. (1998) Sciatic and femoral nerve sensory neurones occupy different regions of the L4 dorsal root ganglion in the adult rat. *Neurosci. Lett.* **251**, 169-172.
- [242] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., Lamantia, A. S. and McNamara, J. O. (1997) Le système somesthésique. In: Neuroscience. DeBoeck Université. Paris, p150.

R

- [243] Rajan, R. (2001) Plasticity of excitation and inhibition in the receptive field of primary auditory cortical neurons after limited receptor organ damage. *Cereb. Cortex*. **11**, 171-182.
- [244] Ranson, S. W. & Clarke, S. L. (1959) The anatomy of the nervous system. 10th ed. Saunders, W.B. Philadelphia.
- [245] Rasmusson, D. D., Webster, H. H., and Dykes, R. W. (1992) Neuronal response properties within subregions of raccoon somatosensory cortex 1 week after digit amputation. *Somatosens. Mot. Res.* **9**, 279-289.
- [246] Rasmusson, D. D. (2000) The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity. *Behav. Brain Res.* **115**, 205-218.
- [247] Rauschecker, J. P., Tian, B., Korte, M., and Egert, U. (1992) Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 5063-5067.
- [248] Rauschecker, J. P. & Kniepert, U. (1994) Auditory localization behaviour in visually deprived cats. *Eur. J. Neurosci.* **6**, 149-160.
- [249] Rausell, E. & Jones, E. G. (1995) Extent of intracortical arborization of thalamocortical axons as a determinant of representational plasticity in monkey somatic sensory cortex. *J. Neurosci.* **15**, 4270-4288.
- [250] Recanzone, G. H., Allard, T. T., Jenkins, W. M., and Merzenich, M. M. (1990) Receptive-field changes induced by peripheral nerve stimulation in SI of adult cats. *J. Neurophysiol.* **63**, 1213-1225.
- [251] Recanzone, G. H., Jenkins, W. M., Hradek, G. T., and Merzenich, M. M. (1992a) Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile frequency discrimination task. *J. Neurophysiol.* **67**, 1015-1030.

- [252] Recanzone, G. H., Merzenich, M. M., Jenkins, W. M., Grajski, K. A., and Dinse, H. R. (1992b) Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J. Neurophysiol.* **67**, 1031-1056.
- [253] Recanzone, G. H., Merzenich, M. M., and Jenkins, W. M. (1992c) Frequency discrimination training engaging a restricted skin surface results in an emergence of a cutaneous response zone in cortical area 3a. *J. Neurophysiol.* **67**, 1057-1070.
- [254] Recanzone, G. H., Merzenich, M. M., and Schreiner, C. E. (1992d) Changes in the distributed temporal response properties of SI cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J. Neurophysiol.* **67**, 1071-1091.
- [255] Reep, R. L., Goodwin, G. S., and Corwin, J. V. (1990) Topographic organization in the corticocortical connections of medial agranular cortex in rats. *J. Comp Neurol.* **294**, 262-280.
- [256] Rema, V., Armstrong-James, M., and Ebner, F. F. (1998) Experience-dependent plasticity of adult rat S1 cortex requires local NMDA receptor activation. *J. Neurosci.* **18**, 10196-10206.
- [257] Reschke, M. F. & Parker, D. E. (1987) Effects of prolonged weightlessness on self-motion perception and eye movements evoked by Roll and Pitch. *Aviat. Space and Environ. Med.* **58**, Sect 11.
- [258] Rexed, B. (1954) A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. Comp Neurol.* **100**, 297-379.
- [259] Reznik, M. (1996) [Structure and functions of the cutaneous nervous system]. *Pathol. Biol. (Paris)*. **44**, 831-837.
- [260] Rhoades, R. W., Belford, G. R., and Killackey, H. P. (1987) Receptive-field properties of rat ventral posterior medial neurons before and after selective kainic acid lesions of the trigeminal brain stem complex. *J. Neurophysiol.* **57**, 1577-1600.
- [261] Ricart-Firinga, C., Stevens, L., Canu, M. H., Nemirovskaya, T. L., and Mounier, Y. (2000) Effects of beta(2)-agonist clenbuterol on biochemical and contractile properties of unloaded soleus fibers of rat. *Am. J. Physiol Cell Physiol.* **278**, C582-C588.
- [262] Riddle, D. R., Lo, D. C., and Katz, L. C. (1995) NT-4-mediated rescue of lateral geniculate neurons from effects of monocular deprivation. *Nature.* **378**, 189-191.
- [263] Rivero-Melian, C. & Grant, G. (1991) Choleragenoid horseradish peroxidase used for studying projections of some hindlimb cutaneous nerves and plantar foot afferents to the dorsal horn and Clarke's column in the rat. *Exp. Brain Res.* **84**, 125-132.
- [264] Robert, G., Patla, A., Gueguen, N. and Mouchnino, L. (2002) Pré-réglage des forces horizontales utilisées pour créer les conditions nécessaires à l'enjambement d'obstacle. 19^{ème} journée du Club Locomotion et Motricité Rythmique. Le mouvement locomoteur: programmation adaptation. Paris, 3-4 octobre.
- [265] Robertson, D. & Irvine, D. R. (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp Neurol.* **282**, 456-471.
- [266] Rocamora, N., Welker, E., Pascual, M., and Soriano, E. (1996) Upregulation of BDNF mRNA expression in the barrel cortex of adult mice after sensory stimulation. *J. Neurosci.* **16**, 4411-4419.
- [267] Roy, R. R., Baldwin, K. M., and Edgerton, V. R. (1991) The plasticity of skeletal muscle: effects of neuromuscular activity. *Exerc. Sport Sci. Rev.* **19**, 269-312.

[268] Rustioni, A. & Weinberg, R. J. (1989) The somatosensory system. In: Handbook of chemical neuroanatomy. Vol 7. Part II. Ed: Björklund, A., Hökfelt, T. and Swanson, L.W. Elsevier. Amsterdam, p219-321.

[269] Rutherford, L. C., DeWan, A., Lauer, H. M., and Turrigiano, G. G. (1997) Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. *J. Neurosci.* **17**, 4527-4535.

S

[270] Sachdev, R. N., Lu, S. M., Wiley, R. G., and Ebner, F. F. (1998) Role of the basal forebrain cholinergic projection in somatosensory cortical plasticity. *J. Neurophysiol.* **79**, 3216-3228.

[271] Sachdev, R. N., Egli, M., Stonecypher, M., Wiley, R. G., and Ebner, F. F. (2000) Enhancement of cortical plasticity by behavioral training in acetylcholine-depleted adult rats. *J. Neurophysiol.* **84**, 1971-1981.

[272] Sadato, N., Okada, T., Honda, M., and Yonekura, Y. (2002) Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage.* **16**, 389-400.

[273] Salimi, I., Webster, H. H., and Dykes, R. W. (1994) Neuronal activity in normal and deafferented forelimb somatosensory cortex of the awake cat. *Brain Res.* **656**, 263-273.

[274] Sanders, K. H. & Zimmermann, M. (1986) Mechanoreceptors in rat glabrous skin: redevelopment of function after nerve crush. *J. Neurophysiol.* **55**, 644-659.

[275] Sanderson, K. J., Welker, W., and Shambes, G. M. (1984) Reevaluation of motor cortex and of sensorimotor overlap in cerebral cortex of albino rats. *Brain Res.* **292**, 251-260.

[276] Saporta, S. & Kruger, L. (1977) The organization of thalamocortical relay neurons in the rat ventrobasal complex studied by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J. Comp Neurol.* **174**, 187-208.

[277] Scheibel, M. E. & Scheibel, A. B. (1968) Terminal axonal patterns in cat spinal cord. II. The dorsal horn. *Brain Res.* **9**, 32-58.

[278] Scheurer, S., Gottschall, J., and Groh, V. (1983) Afferent projections of the rat major occipital nerve studied by transganglionic transport of HRP. *Anat. Embryol. (Berl).* **167**, 425-438.

[279] Schinder, A. F. & Poo, M. (2000) The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* **23**, 639-645.

[280] Schoups, A. A., Elliott, R. C., Friedman, W. J., and Black, I. B. (1995) NGF and BDNF are differentially modulated by visual experience in the developing geniculocortical pathway. *Brain Res. Dev. Brain Res.* **86**, 326-334.

[281] Schwark, H. D. & Jones, E. G. (1989) The distribution of intrinsic cortical axons in area 3b of cat primary somatosensory cortex. *Exp. Brain Res.* **78**, 501-513.

[282] Schwarting, R. K., Pei, G., Soderstrom, S., Ebendal, T., and Huston, J. P. (1994) Unilateral stimulation or removal of rat vibrissae: analysis of nerve growth factor and tyrosine hydroxylase mRNA in the brain. *Behav. Brain Res.* **60**, 63-71.

[283] Sgambato, V., Abo, V., Rogard, M., Besson, M. J., and Deniau, J. M. (1997) Effect of electrical stimulation of the cerebral cortex on the expression of the Fos protein in the basal ganglia. *Neuroscience.* **81**, 93-112.

- [284] Shelton, D. L. & Reichardt, L. F. (1986) Studies on the expression of the beta nerve growth factor (NGF) gene in the central nervous system: level and regional distribution of NGF mRNA suggest that NGF functions as a trophic factor for several distinct populations of neurons. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* **83**, 2714-2718.
- [285] Shin, H. C., Park, S., Son, J., and Sohn, J. H. (1995) Responses from new receptive fields of VPL neurones following deafferentation. *Neuroreport*. **7**, 33-36.
- [286] Shulz, D. E., Sosnik, R., Ego, V., Haidarliu, S., and Ahissar, E. (2000) A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*. **403**, 549-553.
- [287] Staiger, J. F., Kotter, R., Zilles, K., and Luhmann, H. J. (2000) Laminar characteristics of functional connectivity in rat barrel cortex revealed by stimulation with caged-glutamate. *Neurosci. Res.* **37**, 49-58.
- [288] Steriade, M., Timofeev, I., Durmuller, N., and Grenier, F. (1998) Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30-40 Hz) spike bursts. *J. Neurophysiol.* **79**, 483-490.
- [289] Stevens, L., Mounier, Y., Holy, X., and Falempin, M. (1990) Contractile properties of rat soleus muscle after 15 days of hindlimb suspension. *J. Appl. Physiol.* **68**, 334-340.
- [290] Stevens, L., Mounier, Y., and Holy, X. (1993) Functional adaptation of different rat skeletal muscles to weightlessness. *Am. J. Physiol.* **264**, R770-R776.
- [291] Stevens, L., Sultan, K. R., Peucker, H., Gohlsch, B., Mounier, Y., and Pette, D. (1999) Time-dependent changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms in unloaded soleus muscle of rat. *Am. J. Physiol.* **277**, C1044-C1049.
- [292] Stevens, L., Bastide, B., Kischel, P., Pette, D., and Mounier, Y. (2002) Time-dependent changes in expression of troponin subunit isoforms in unloaded rat soleus muscle. *Am. J. Physiol Cell Physiol.* **282**, C1025-C1030.
- [293] Stojic, A. S., Lane, R. D., Killackey, H. P., and Rhoades, R. W. (2000) Suppression of hindlimb inputs to S-I forelimb-stump representation of rats with neonatal forelimb removal: GABA receptor blockade and single-cell responses. *J. Neurophysiol.* **83**, 3377-3387.
- [294] Swett, J. E. & Woolf, C. J. (1985) The somatotopic organization of primary afferent terminals in the superficial laminae of the dorsal horn of the rat spinal cord. *J. Comp Neurol.* **231**, 66-77.

T

- [295] Tanifuji, M., Sugiyama, T., and Murase, K. (1994) Horizontal propagation of excitation in rat visual cortical slices revealed by optical imaging. *Science*. **266**, 1057-1059.
- [296] Termin, A., Staron, R. S., and Pette, D. (1989) Myosin heavy chain isoforms in histochemically defined fiber types of rat muscle. *Histochemistry*. **92**, 453-457.
- [297] Tesch, P. A., Berg, H. E., Haggmark, T., Ohlsen, H., and Dudley, G. A. (1991) Muscle strength and endurance following lowerlimb suspension in man. *Physiologist*. **34**, S104-S106.
- [298] Tessier-Lavigne, M. & Goodman, C. S. (1996) The molecular biology of axon guidance. *Science*. **274**, 1123-1133.
- [299] Thoenen, H. (1995) Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*. **270**, 593-598.

- [300] Thomason, D. B. & Booth, F. W. (1990) Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J. Appl. Physiol.* **68**, 1-12.
- [301] Tipton, C. M. (1996) Animal models and their importance to human physiological responses in microgravity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **28**, S94-100.
- [302] Tracey, D. J. & Waite, P. M. E. (1995) Somatosensory system. In: The rat nervous system. 2nd ed. Ed: Paxinos, G. Academic Press. San Diego, p689-704.
- [303] Tremblay, N., Warren, R. A., and Dykes, R. W. (1990) Electrophysiological studies of acetylcholine and the role of the basal forebrain in the somatosensory cortex of the cat. II. Cortical neurons excited by somatic stimuli. *J. Neurophysiol.* **64**, 1212-1222.
- [304] Tremere, L., Hicks, T. P., and Rasmusson, D. D. (2001) (a)Expansion of receptive fields in raccoon somatosensory cortex in vivo by GABA(A) receptor antagonism: implications for cortical reorganization. *Exp. Brain Res.* **136**, 447-455.
- [305] Tremere, L., Hicks, T. P., and Rasmusson, D. D. (2001) (b)Role of inhibition in cortical reorganization of the adult raccoon revealed by microiontophoretic blockade of GABA(A) receptors. *J. Neurophysiol.* **86**, 94-103.
- [306] Tseng, G. F. & Prince, D. A. (1996) Structural and functional alterations in rat corticospinal neurons after axotomy. *J. Neurophysiol.* **75**, 248-267.
- [307] Turnbull, B. G. & Rasmusson, D. D. (1990) Acute effects of total or partial digit denervation on raccoon somatosensory cortex. *Somatosens. Mot. Res.* **7**, 365-389.

U

- [308] Uhr, G. (1993) The hairlet follicle in the skin of the wild Norway rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). Its morphology and function. *Anat. Anz.* **175**, 71-76.

V

- [309] Van der, L. H. & Woolsey, T. A. (1973) Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. *Science.* **179**, 395-398.
- [310] Veinante, P., Lavalée, P., and Deschenes, M. (2000) Corticothalamic projections from layer 5 of the vibrissal barrel cortex in the rat. *J. Comp Neurol.* **424**, 197-204.
- [311] Verdier, D. & Dykes, R. W. (2001) Long-term cholinergic enhancement of evoked potentials in rat hindlimb somatosensory cortex displays characteristics of long-term potentiation. *Exp. Brain Res.* **137**, 71-82.
- [312] Vico, L. & Alexandre, C. (1992) Microgravity and bone adaptation at the tissue level. *J. Bone Miner. Res.* **7**, S445-S447.

W

- [313] Wall, J. T. & Cusick, C. G. (1984) Cutaneous responsiveness in primary somatosensory (S-I) hindpaw cortex before and after partial hindpaw deafferentation in adult rats. *J. Neurosci.* **4**, 1499-1515.
- [314] Wallace, H. & Fox, K. (1999a) The effect of vibrissa deprivation pattern on the form of plasticity induced in rat barrel cortex. *Somatosens. Mot. Res.* **16**, 122-138.
- [315] Wallace, H. & Fox, K. (1999b) Local cortical interactions determine the form of cortical plasticity. *J. Neurobiol.* **41**, 58-63.
- [316] Watroba, L., Buser, P., and Milleret, C. (2001) Impairment of binocular vision in the adult cat induces plastic changes in the callosal cortical map. *Eur. J. Neurosci.* **14**, 1021-1029.
- [317] Webster, H. H., Hanisch, U. K., Dykes, R. W., and Biesold, D. (1991) Basal forebrain lesions with or without reserpine injection inhibit cortical reorganization in rat hindpaw primary somatosensory cortex following sciatic nerve section. *Somatosens. Mot. Res.* **8**, 327-346.
- [318] Webster, H. H., Salimi, I., Myasnikov, A. A., and Dykes, R. W. (1997) The effects of peripheral deafferentation on spontaneously bursting neurons in the somatosensory cortex of waking cats. *Brain Res.* **750**, 109-121.
- [319] Weinberger, N. M. (1998) Physiological memory in primary auditory cortex: characteristics and mechanisms. *Neurobiol. Learn. Mem.* **70**, 226-251.
- [320] Weisberg, J. A. & Rustioni, A. (1976) Cortical cells projecting to the dorsal column nuclei of cats. An anatomical study with the horseradish peroxidase technique. *J. Comp Neurol.* **168**, 425-437.
- [321] Weiss, D. S. & Keller, A. (1994) Specific patterns of intrinsic connections between representation zones in the rat motor cortex. *Cereb. Cortex.* **4**, 205-214.
- [322] Welker, C. (1971) Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of (Sml) cerebral neocortex in albino rat. *Brain Res.* **26**, 259-275.
- [323] Welker, E., Armstrong-James, M., Van der, L. H., and Kraftsik, R. (1993) The mode of activation of a barrel column: response properties of single units in the somatosensory cortex of the mouse upon whisker deflection. *Eur. J. Neurosci.* **5**, 691-712.
- [324] Wiesel, T. N. & Hubel, D. H. (1963) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J. Neurophysiol.* **26**, 1003-1017.
- [325] Willshaw, D. J. & von der, M. C. (1976) How patterned neural connections can be set up by self-organization. *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* **194**, 431-445.
- [326] Wilson, P. & Snow, P. J. (1987) Reorganization of the receptive fields of spinocervical tract neurons following denervation of a single digit in the cat. *J. Neurophysiol.* **57**, 803-818.
- [327] Woodman, C. R., Monnin, K. A., Sebastian, L. A., and Tipton, C. M. (1993) Influence of simulated microgravity on the VO₂ max of nontrained and trained rats. *J. Appl. Physiol.* **74**, 1941-1947.
- [328] Woolf, C. J. & Fitzgerald, M. (1986) Somatotopic organization of cutaneous afferent terminals and dorsal horn neuronal receptive fields in the superficial and deep laminae of the rat lumbar spinal cord. *J. Comp Neurol.* **251**, 517-531.
- [329] Woolf, C. J. (1987) Central terminations of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rat lumbar spinal cord. *J. Comp Neurol.* **261**, 105-119.

- [330] Wronski, T. J. & Morey-Holton, E. R. (1987) Skeletal response to simulated weightlessness: a comparison of suspension techniques. *Aviat. Space Environ. Med.* **58**, 63-68.

X

- [331] Xerri, C., Stern, J. M., and Merzenich, M. M. (1994) Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *J. Neurosci.* **14**, 1710-1721.
- [332] Xerri, C., Coq, J. O., Merzenich, M. M., and Jenkins, W. M. (1996) Experience-induced plasticity of cutaneous maps in the primary somatosensory cortex of adult monkeys and rats. *J. Physiol Paris.* **90**, 277-287.
- [333] Xerri, C. (1998) [Post-lesional plasticity of somatosensory cortex maps: a review]. *C. R Acad. Sci. III.* **321**, 135-151.
- [334] Xerri, C., Merzenich, M. M., Jenkins, W., and Santucci, S. (1999) Representational plasticity in cortical area 3b paralleling tactual- motor skill acquisition in adult monkeys. *Cereb. Cortex.* **9**, 264-276.
- [335] Xu, J. & Wall, J. T. (1999) Evidence for brainstem and supra-brainstem contributions to rapid cortical plasticity in adult monkeys. *J. Neurosci.* **19**, 7578-7590.

Y

- [336] Yan, Q., Rosenfeld, R. D., Matheson, C. R., Hawkins, N., Lopez, O. T., Bennett, L., and Welcher, A. A. (1997) Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience.* **78**, 431-448.
- [337] Ygge, J. & Grant, G. (1983) The organization of the thoracic spinal nerve projection in the rat dorsal horn demonstrated with transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J. Comp Neurol.* **216**, 1-9.
- [338] Ygge, J. (1989) Central projections of the rat radial nerve investigated with transganglionic degeneration and transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J. Comp Neurol.* **279**, 199-211.
- [339] Young, L. R., Oman, C. M., Watt, D. G., Money, K. E., Lichtenberg, B. K., Kenyon, R. V., and Arrott, A. P. (1986) M.I.T./Canadian vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 1. Sensory adaptation to weightlessness and readaptation to one-g: an overview. *Exp. Brain Res.* **64**, 291-298.

Z

- [340] Zafra, F., Hengerer, B., Leibrock, J., Thoenen, H., and Lindholm, D. (1990) Activity dependent regulation of BDNF and NGF mRNAs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors. *EMBO J.* **9**, 3545-3550.

Bibliographie

- [341] Zafra, F., Castren, E., Thoenen, H., and Lindholm, D. (1991) Interplay between glutamate and gamma-aminobutyric acid transmitter systems in the physiological regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor synthesis in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* **88**, 10037-10041.
- [342] Zar, J. H. (1984) *Biostatistical analysis*. Prentice Hall: Englewood cliffs, New Jersey, p. 718.

Résumé :

Il est maintenant acquis que les cartes corticales de représentation topographique ne sont pas figées chez l'adulte mais peuvent au contraire se réorganiser en réponse à une modification de l'expérience sensorielle.

L'objectif de ce travail a été de caractériser la plasticité corticale induite par une privation sensorielle de 14 jours et d'aborder les mécanismes impliqués dans ce processus. Cette privation est obtenue par la suspension du train postérieur chez le rat. Dans ces conditions, les pieds ne sont plus en contact avec le sol et les récepteurs cutanés ne sont plus activés.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires dans la couche IV dans l'aire de représentation somatotopique du pied du cortex somesthésique primaire (Sml). La privation sensorielle induit une réduction de la représentation corticale du pied et un élargissement des champs récepteurs cutanés. Ces changements sont réversibles à court terme (< 6h). En outre, le seuil d'excitation des neurones est réduit et l'amplitude de la réponse à la stimulation cutanée est augmentée.

Dans un second temps, nous avons étudié les mécanismes à l'origine de cette plasticité. Nous avons montré que : (1) la réorganisation des cartes corticales est soutenue par des mécanismes cholinergiques : l'application d'un antagoniste muscarinique empêche en effet la réorganisation corticale ; (2) l'activité des interneurons GABAergiques est diminuée ; et (3) les taux d'ARNm et de protéines de NGF sont accrus dans le Sml. Pour le BDNF, seuls les taux ARNm sont augmentés. Ces données soulignent une différence dans la régulation pré- ou post-traductionnelle de ces neurotrophines.

L'ensemble de ces données suggère qu'une modification de l'expérience sensorielle induit un déséquilibre entre influx excitateurs et inhibiteurs au niveau cortical, qui, en association avec une régulation des taux neurotrophiques, favorise l'expression de la plasticité corticale.

Mots clés : rat adulte, somatotopie, cortex somesthésique primaire, privation sensorielle, réorganisation corticale, enregistrements électrophysiologiques, RT-PCR, ELISA, acétylcholine, GABA, neurotrophines,

Summary :

Changes in sensory input are known to affect the somatotopic maps of the primary somatosensory cortex (Sml) during development as in adult mammals.

The aim of this study was to characterize the cortical plasticity induced by a 14-day period of sensory deprivation and to study the mechanisms involved in this process. Sensory deprivation is obtained by hindlimb suspension in the rat. In this situation, the feet are not in contact with the floor and the cutaneous receptors are not activated.

In a first time, we have performed extracellular electrophysiologic recordings in the layer IV of the Sml foot cortical area. Hindpaw sensory deprivation induces a reduction in the foot cortical representation and an enlargement of the cutaneous receptive fields. These changes are reversible at a very short term (<6h). Moreover, the excitation threshold of neurones is reduced and the response amplitude to cutaneous stimulation is increased.

In a second time, we have studied the mechanisms of cortical plasticity induced by hindpaw sensory deprivation. We have shown that: (1) cholinergic mechanisms take place in the cortical map reorganisation. (2) The activity of GABAergic inhibitory interneurons is reduced. (3) NGF mRNA and protein levels are both increased. By contrast, for the BDNF, only mRNA levels are increased. These data underline differences in the pre- or post-translational regulation between these neurotrophins.

Taken together, our results suggest that modification in sensory experience induces changes in the equilibrium between excitatory and inhibitory inputs. These changes, associated with cortical neurotrophins regulation, favour the expression of cortical plasticity.