

ACTION FRANCO-QUÉBÉCOISE EN NEUROSCIENCES (1996-1998)

**Soutenue par le ministère des Affaires étrangères (France)
et le ministère des Relations internationales (Québec)**

La collaboration franco-québécoise en recherche biomédicale existe depuis plus de trente ans. Trente années de travail en commun dans toutes les disciplines, de partage des connaissances aboutissant à l'intensification des publications et des échanges technologiques entre les deux pays et, plus récemment, à la création de thèses en co-tutelle pour la formation des jeunes chercheurs et d'entreprises de biotechnologies fondées sur des recherches effectuées par les deux partenaires. Sur un autre plan, et pas des moindres, la coopération franco-québécoise est à la base de la carrière de nombreux chercheurs tant en France qu'au Québec et a permis de maintenir des relations amicales et même affectives. Dans sa forme ancienne de collaboration bilatérale entre deux laboratoires, les neurosciences représentaient jusqu'en 1996 plus de la moitié des échanges entre la France et le Québec en recherche biomédicale. Le ministère des Affaires étrangères français et le ministère des Relations internationales du Québec n'ont pas pris de risque (ou de chance comme on dit outre-Atlantique) en décidant de développer un programme particulier en neurosciences sur deux ans (1996-1997). Sur plus de 40 projets présentés, 16 ont été retenus après évaluation bilatérale. Ce programme a permis 38 missions (1 à 2 semaines) et 40 stages (1 à 4 mois) de chaque

côté en deux ans. En raison du volume d'activité et des projets scientifiques en cours, il a été décidé de prolonger cette action d'une année supplémentaire en 1998 au cours de laquelle 16 missions et 7 stages ont été réalisés.

Comme vous pourrez vous en rendre compte dans ce cahier spécial consacré à cette coopération à l'occasion du 4^e colloque de la Société Française des Neurosciences à Marseille, des thématiques diverses couvrant de nombreux aspects de cette discipline sont présentées allant de la recherche fondamentale à la clinique et à la santé publique. Plusieurs universités et centres de recherche d'excellence québécois sont représentés et, du côté français, les principaux EPST (Cnrs, Inserm, Inra, CEA) et des équipes universitaires. Plusieurs équipes sont venues se greffer, sous forme de « réseaux de recherche », aux demandes initiales démontrant ainsi tout l'intérêt de ce type de collaboration.

Ces articles scientifiques sont rédigés sous forme de notes brèves illustrées par une figure sur les travaux de collaboration en cours. Les principaux axes décrits dans ces articles portent sur : (1) les maladies mentales et neurodégénératives, en particulier la maladie de Parkinson et la démyélinisation ; (2) la réadaptation fonctionnelle de la locomotion ; (3) le *stress* ; (4) les effets des hormones et des neuropeptides sur les fonctions cérébrales.

Un symposium franco-québécois regroupant les équipes de la thématique « Neuroendocrinologie » est organisé par la Société de Neuroendocrinologie (SNE) dans le cadre de la « Semaine des Neurosciences » à Marseille le 25 mai 1999.

En tant que coordinateurs de cette action, nous remercions tous les chercheurs, techniciens et étudiants qui ont participé activement à ces échanges (parfois dans des conditions difficiles...) ainsi que tous ceux, tant en France qu'au Québec (ils se reconnaîtront), en particulier les représentants de la Commission Permanente Franco-Québécoise, qui ont permis au niveau administratif la réalisation des travaux scientifiques présentés dans ce cahier. Nous tenons à remercier également toute la rédaction de *médecine/sciences* pour son soutien dans la valorisation de cette action ■

**William Rostène
Rémi Quirion**

ADRESSES

W. Rostène : *Responsable français du Programme Franco-Québécois Neurosciences*. Inserm U. 339, Hôpital Saint-Antoine, Bâtiment Kourilsky, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France.
R. Quirion : *Responsable québécois du Programme Franco-Québécois Neurosciences*. Département de neurosciences, Douglas Hospital, 6875, boulevard Lasalle, Verdun, Québec, H4H 1R3 Canada.

BTEB : un facteur de transcription qui pourrait jouer un rôle dans l'effet de la triiodothyronine (T3) sur l'élongation neuritique

Les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels les hormones thyroïdiennes influencent le développement du système nerveux central (SNC) des mammifères demeurent encore largement méconnus. Cependant, il est généralement admis que leur mode d'action passe par une interaction avec des récepteurs nucléaires spécifiques [1]. Trois isoformes différentes de récepteurs thyroïdiens fonctionnels (RT α 1, RT β 1 et RT β 2) ont été identifiées [2]. Leur expression distincte au cours de l'ontogenèse du SNC suggère des fonctions spécifiques et donc la régulation de gènes cibles [2, 3]. Les recherches visant à l'identification de ces gènes dans le SNC du rat au cours du développement ont donné peu de résultats à ce jour [4]. En effet, la plupart des structures du SNC sont très complexes car elles sont composées d'un grand nombre de types cellulaires qui se différencient à divers moments et qui probablement ne sont pas tous sensibles à l'hormone thyroïdienne. De plus, l'identification des gènes cibles nécessite l'induction d'une hypothyroïdie néonatale laquelle n'est habituellement obtenue qu'après une semaine de traitement. C'est dire qu'il paraît impossible par cette approche d'identifier des gènes induits précocement. Une alternative repose sur l'identification de gènes cibles chez les amphibiens puis sur la vérification que ces gènes sont également réglés chez le rat.

Chez les amphibiens anoures (grenouille, crapaud), l'induction de la métamorphose par l'hormone thyroï-

dienne est connue depuis longtemps [5]. Cependant, le cerveau de cette classe de vertébrés n'est pas sous l'influence des hormones thyroïdiennes avant la métamorphose, laquelle, en revanche, peut être facilement induite par addition de T3 exogène au cours du stade larvaire (têtards). L'utilisation de ce modèle pourrait donc permettre l'identification de gènes réglés précocement par la T3. C'est ainsi que 36 ADNc, spécifiquement réglés par la T3 ont été identifiés dans le cerveau du xénope [6] dont certains étaient déjà connus comme gènes cibles de l'hormone dans le cerveau de rat. C'est pourquoi, nous avons recherché si le facteur de transcription BTEB [7] (*basic transcription element binding protein*) était également induit par la T3 dans le cerveau de rat au cours du développement.

Les niveaux d'ARNm codant pour BTEB sont diminués dans le cerveau de rats rendus hypothyroïdiens à la naissance et le traitement de ces rats par la T3 est capable de restaurer les taux d'ARNm à un niveau normal. Récemment, nous avons également montré que le gène codant pour la 5'-III-désiodase, gène induit précocement par la T3 (inactivation de thyroxine - T4 - en rT3 - T3 inverse, était aussi réglé par T3 dans le cerveau de xénope et de rat au cours du développement.

Afin de déterminer si BTEB était sous la dépendance d'une interaction de la T3 avec une isoforme spécifique de RT, nous avons étudié la régulation de BTEB dans des lignées de neuroblastome (N-2A) surexprimant

les TR β 1 ou TR α 1. Nous avons montré la régulation de BTEB par la T3 dans les cellules surexprimant les RT β 1 mais pas dans celles surexprimant les RT α 1. Cette régulation est rapide et se situe au niveau transcriptionnel. Par la suite, nous avons montré la régulation de BTEB par la T3 dans des cultures primaires de neurones, d'astrocytes mais pas d'oligodendrocytes.

Chez le rat, l'étude de l'expression de BTEB au cours du développement du SNC révèle que celle-ci est essentiellement postnatale, ce qui suggère un rôle de ce facteur dans les dernières étapes de la maturation neuronale. Comme première approche à la recherche des fonctions de ce facteur, nous avons établi des lignées de neuroblastome (N-2A) surexprimant BTEB à différents niveaux. Nous avons montré que la surexpression de BTEB n'avait aucun effet sur la prolifération de ces cellules mais, en revanche, qu'elle était responsable d'une augmentation significative du nombre de neurites par cellule et d'une élongation neuritique (*figure 1*). Nos résultats indiquent que la recherche de gènes chez les amphibiens peut se révéler intéressante pour l'identification des mêmes gènes chez le rat. Par ailleurs, cette approche nous a permis d'identifier un facteur de transcription qui pourrait être le premier intermédiaire dans l'effet de T3 sur l'élongation neuritique. Des expériences en cultures primaires de neurones sont actuellement en cours afin de déterminer si BTEB est impliqué dans l'effet de T3 sur l'élongation neuritique ■

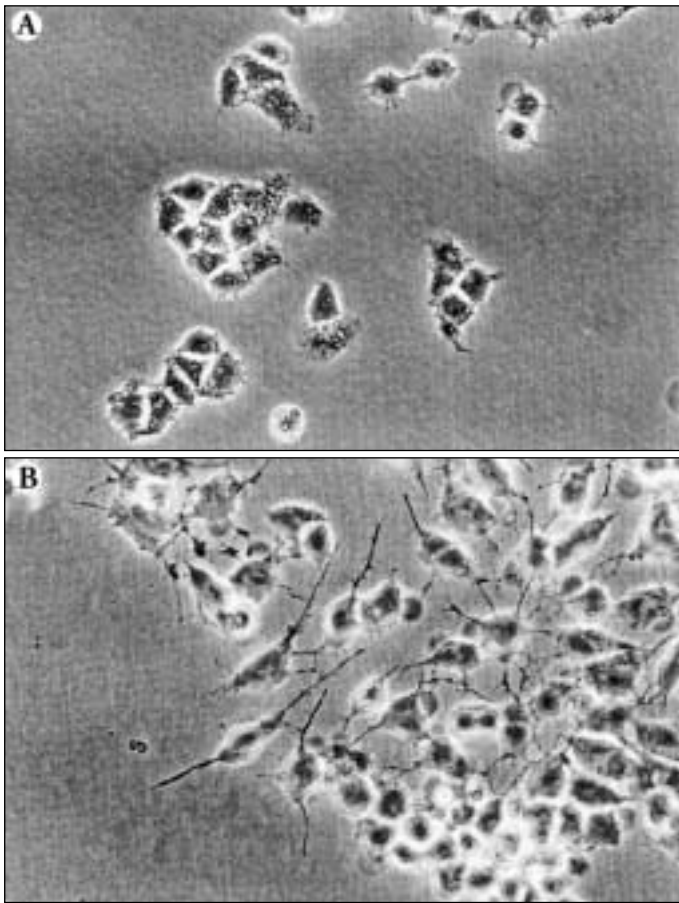


Figure 1. **La surexpression de BTEB induit la différenciation des cellules N-2a.** **A.** Cellules N-2a témoins. **B.** Cellules N-2a surexprimant le facteur BTEB par 10 fois. La surexpression de BTEB induit une élongation neuritique.

Jack Puymirat

Centre de recherche du Pavillon CHUL, Unité de recherche en génétique humaine, Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2 Canada.

Lydia Ouellet

Centre de recherche du Pavillon CHUL, Unité de recherche en génétique humaine, Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2 Canada.

Dominique Baas

Cnrs UPR 416, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

Louis L. Sarliève

Cnrs UPR 416, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

1. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 847-53.
 2. Puymirat J. Thyroid receptors in the rat brain. *Prog Neurobiol* 1992 ; 39 : 281-94.
 3. Muller Y, Clos J. L'hormone thyroïdienne est-elle un donneur de temps au cours du développement du système nerveux central ? *Med Sci* 1997 ; 13 : 116-22.

4. Munoz A, Rodriguez-Pena A, Perez-Castillo A, Ferreiro B, Sutcliffe JG, Bernal J. Effects of neonatal hypothyroidism on rat brain gene expression. *Mol Endocrinol* 1991 ; 5 : 273-80.
 5. Shi YB, Sachs LM, Jones P, Li Q, Ishizuya-Oka A. Thyroid hormone regulation of *Xenopus laevis* metamorphosis: functions of thyroid hormone receptors and roles of extracellular matrix remodeling. *Wound Repair Regen* 1998 ; 6 : 314-22.

6. Denver RJ, Pavgi S, Shi YB. Thyroid hormone-dependent gene expression program for *Xenopus* neural development. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 8179-88.
 7. Imataka H, Sogawa K, Yasumoto K, et al. Two regulatory proteins that bind to the basic transcription element (BTE), a GC box sequence in the promoter region of the rat P-4501A1 gene. *EMBO J* 1992 ; 11 : 3663-71.

Le pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide dans la glande surrénale humaine au cours du développement

La glande surrénale fœtale humaine se caractérise par une anatomie très particulière, une forte activité sécrétrice et un développement extrêmement rapide. Le cortex fœtal se compose de deux zones morphologiquement et fonctionnelle-

ment différentes: la zone fœtale interne représentant environ 70 % à 80 % du volume de la glande et qui produit d'importantes quantités de sulfate de déhydroépiandrostérone (100 à 200 mg/jour), et un néocortex limité à la zone périphérique de la

glande qui synthétise principalement du cortisol [1]. La mise en place du cortex commence, vers la 4^e semaine de gestation, par la migration de cellules issues de l'épithélium cœlomique. A partir de la 6^e semaine, des cellules issues de la crête neurale

pénètrent dans la zone corticale et se regroupent au centre de la glande [2]. A la fin du troisième trimestre de gestation, la zone foetale involue et les trois zones caractéristiques de la glande adulte (c'est-à-dire glomérulée, fasciculée et réticulée) se différencient. L'ACTH joue un rôle majeur dans le contrôle de la morphogenèse et de l'activité sécrétrice de la surrénale foetale [3]. Toutefois, diverses observations suggèrent que des facteurs locaux pourraient exercer des activités trophiques dans la surrénale au cours du développement.

Le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP) est un neuropeptide initialement isolé à partir de l'hypothalamus de mouton en raison de son action stimulatrice de la formation d'AMPc par les cellules adénohypophysaires [4]. Le PACAP appartient à une famille de neuropeptides régulateurs qui comprend le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), le glucagon, la sécrétine et la *growth hormone-releasing hormone* (GHRH). Le PACAP existe sous deux formes moléculaires biologiquement actives de 38 (PACAP38) et de 27 acides aminés (PACAP27). La présence du PACAP et de ses récepteurs a été mise en évidence dans la surrénale des mammifères [5] et des amphibiens [6]. Par ailleurs, le PACAP module la prolifération et la différenciation de cellules chromaffines surrénaliennes chez le rat [7, 8]. L'ensemble de ces observations nous a conduits à rechercher la présence éventuelle des récepteurs du PACAP dans la surrénale foetale humaine au cours du second trimestre de gestation. Nous avons caractérisé ces récepteurs et nous avons démontré un effet du PACAP sur l'activité adénylyl cyclasique de cellules surrénaliennes foetales en culture.

Une étude autoradiographique à l'aide de PACAP27 radio-iodé, sur des coupes de surrénales de foetus âgés de 14 à 20 semaines, a montré la présence de sites de liaison localisés exclusivement au niveau du tissu chromaffine (marqué par des anticorps contre la chromogranine A). L'analyse des courbes de compétition du PACAP27 par représentation de Scatchard a révélé l'existence d'une population unique de sites de liaison de haute affinité (Kd compris entre 0,32

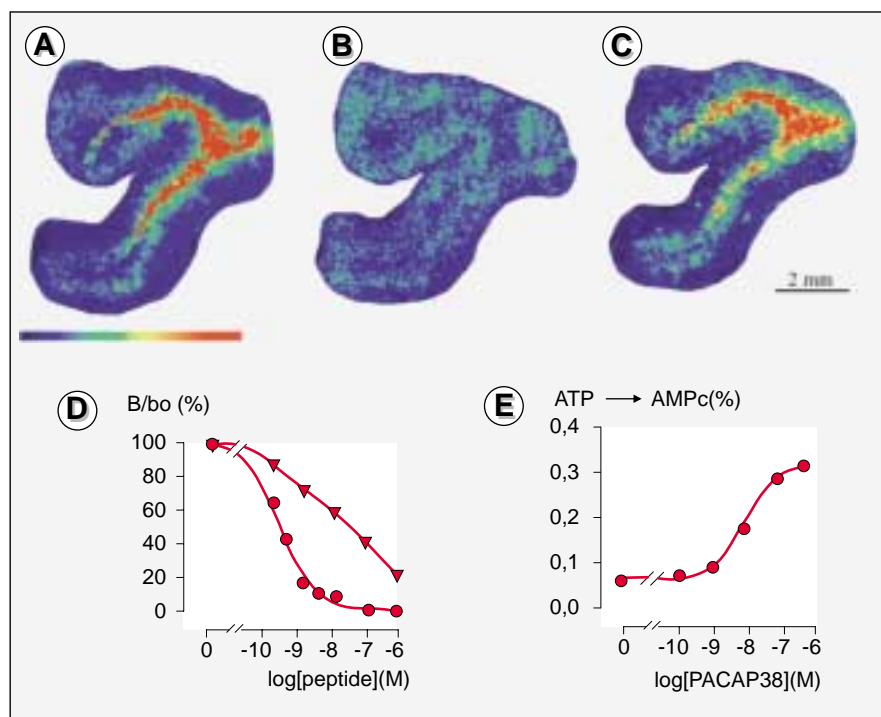


Figure 1. **Localisation et caractérisation fonctionnelle des récepteurs du PACAP dans la surrénale foetale humaine.** A-C. Représentation en pseudo-couleurs (suivant l'échelle présentée, croissante du bleu vers le rouge) d'un autoradiogramme de coupes de surrénale provenant d'un foetus âgé de 19 semaines, incubées avec du PACAP27 radio-iodé seul (A), ou en présence de 10 nM de PACAP38 (B) ou 1 μM de VIP (C). Les sites de liaison du PACAP qui apparaissent en rouge sur la photographie sont restreints à la zone centrale de la glande où sont regroupées les cellules chromaffines. D. Courbes de compétition montrant le déplacement de la liaison du PACAP27 radioiodé sur des coupes de surrénales foetales par des concentrations croissantes de PACAP38 (●) ou de VIP (▲). E. Effet du PACAP38 sur la production d'AMP cyclique par des cellules surrénaliennes de foetus cultivées pendant cinq jours.

et 0,74 nM) et une capacité de liaison de 0,30 à 0,81 pmol/mg de tissu frais. La fixation du traceur est déplacée de façon similaire par le PACAP38 et le PACAP27 (IC_{50} PACAP38 = 0,28 à 0,64 nM; IC_{50} PACAP27 = 0,15 à 0,81 nM) alors que des doses de VIP 10 à 500 fois supérieures sont nécessaires pour inhiber la liaison. Par ailleurs, les coefficients de Hill sont proches de 1 pour les deux formes du PACAP, mais inférieurs à 0,6 pour le VIP, suggérant l'existence d'une population minoritaire de récepteurs PACAP/VIP dans la surrénale foetale. Le PACAP38 stimule, de façon dépendante de la dose, la formation d'AMPc par des cellules surrénaliennes fraîchement dispersées ou par des cellules cultivées pendant 5 jours, ce qui indique que les sites de liaison mis en évidence au niveau des cellules chromaffines

correspondent à des récepteurs fonctionnels. En revanche, le PACAP38 ne stimule que très faiblement la production d'inositol phosphates, un résultat qui pourrait s'expliquer par un niveau très faible d'expression des protéines Gq à ce stade de développement. L'ensemble de ces résultats montre qu'au cours du second trimestre de gestation, la glande surrénale humaine possède des sites de fixation du PACAP localisés exclusivement au niveau des cellules chromaffines. La caractérisation pharmacologique de ces sites de liaison les apparente à des récepteurs de type PAC1, c'est-à-dire présentant une forte sélectivité pour le PACAP et une faible affinité pour le VIP [9]. Les récepteurs du PACAP dans la surrénale foetale sont fonctionnels puisque couplés à l'adénylyl cyclase. A la lumière de ces données, quelques hypothèses peu-

vent être avancées quant aux rôles du PACAP dans la surrenale fœtale humaine. Le PACAP pourrait contrôler la biosynthèse et/ou la libération des catécholamines et des neuropeptides par les cellules chromaffines fœtales. A l'appui de cette hypothèse, il a été démontré que le PACAP stimule la sécrétion d'adrénaline, de noradrénaline et du *brain natriuretic peptide* par les cellules chromaffines de bœuf [10]. Dans ce cas, le PACAP pourrait aussi moduler la stéroïdogénèse surrenalienne par un mécanisme indirect mettant en jeu la libération de facteurs corticotropes par les cellules chromaffines comme cela a été montré chez l'adulte [11]. Enfin, compte tenu des activités trophiques qu'il exerce dans le cerveau, on peut raisonnablement envisager que le PACAP joue un rôle dans le contrôle de la migration et/ou de la différenciation des cellules chromaffines et intervienne ainsi dans l'histogénèse de la surrenale au cours du développement ■

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Alain Fournier (INRS Santé, Canada), le Dr Jean-Guy Lehoux (Université de Sherbrooke, Canada) et les Drs Catherine Delarue, Maité Montero et Vincent Contesse (Inserm U. 413, France) pour leur collaboration.

1. Winter JSD. Fetal and neonatal adrenocortical development. In: James VHT, ed. *The adrenal gland*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1992: 159-89.
2. Cooper MJ, Hutchins GM, Israel MA. Histogenesis of the human adrenal medulla. An evaluation of the ontogeny of chromaffin and nonchromaffin lineages. *Am J Pathol* 1990; 137: 605-15.
3. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocrinol Rev* 1997; 18: 378-403.
4. Miyata A, Arimura A, Dahl R, et al. Isolation of a novel 38-residue hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 567-74.
5. Tabarin A, Chen D, Håkanson R, Sundler F. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide in the adrenal gland of mammals: distribution, characterization and responses to drugs. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 113-9.
6. Yon L, Chartrel N, Feuilloley M, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) stimulates both adrenocortical cells and chromaffin cells in the frog adrenal gland. *Endocrinology* 1994; 135: 2749-58.
7. Wolf N, Kriegstein K. Phenotypic development of neonatal rat chromaffin cells in response to adrenal growth factors and glucocorticoids: focus on pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Neurosci Lett* 1995; 200: 207-10.
8. Tischler AS, Riseberg JC, Gray R. Mitogenic and non-mitogenic effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in adult rat chromaffin cell cultures. *Neurosci Lett* 1995; 189: 135-8.
9. Rawlings SR, Hezareh M. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and PACAP/vasoactive intestinal polypeptide receptors: action on the anterior pituitary gland. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 4-29.
10. Babinski K, Bodart V, Roy M, De Léan A, Hong H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) evokes long-lasting secretion and de novo biosynthesis of bovine adrenal medullary neuropeptides. *Neuropeptides* 1996; 30: 572-82.

11. Neri G, Andreis P, Prayer-Galetti T, Rossi G, Malendowicz L, Nussdorfer GG. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances aldosterone secretion of human adrenal gland: Evidence for an indirect mechanism, probably involving the local release of catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 169-73.

Laurent Yon

Inserm U. 413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides (IFRMP 23), Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan, France.

Lyne Breault

Service d'endocrinologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, 3001, 12^e avenue Nord, Sherbrooke, Québec, J1H 5N4 Canada.

Nicole Gallo-Payet

Service d'endocrinologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, 3001, 12^e avenue Nord, Sherbrooke, Québec, J1H 5N4 Canada.

Hubert Vaudry

Inserm U. 413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides (IFRMP 23), Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan, France.

Une activité génératrice de miniglucagon sécrétée par les cellules GH4C1

Le glucagon, hormone polypeptidique de 29 acides aminés, est rapidement clivé, lorsqu'il est incubé à la surface de cellules hépatiques en culture, du côté carboxy-terminal du doublet de résidus arginine situé en position 17 et 18 [1]. Cette maturation protéolytique mène à la formation du glucagon (19-29), ou miniglucagon, molécule qui présente une activité biologique différente, voire antagoniste de celle du glucagon. Alors que le glucagon exerce un effet inotrope positif sur le cœur [2], le miniglucagon produit, à des doses

picomolaires, un effet inotrope négatif [3]. Un autre exemple de cet antagonisme est illustré par la stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucagon sur des cellules β en culture [4]. Le miniglucagon annule en effet, à des concentrations de l'ordre du nanomolaire, cette stimulation induite par le glucagon [3].

Le miniglucagon est une molécule dégradée très rapidement dans la circulation, sa demi-vie étant de quelques secondes [1]. N'étant pas assez stable pour voyager d'un tissu à l'autre, il est difficile d'imaginer une action endo-

crine classique pour le miniglucagon. Cependant, comme le miniglucagon agit à très faible concentration, il est probable qu'une production locale de cette molécule à la surface de la cellule cible aboutisse à un effet biologique significatif.

Beaucoup d'efforts ont été effectués afin d'identifier la MGE (*miniglucagon-generating endopeptidase*), protéase capable de transformer le glucagon en miniglucagon et associée à la membrane des cellules cibles du miniglucagon. Le développement d'un essai radio-immunologique

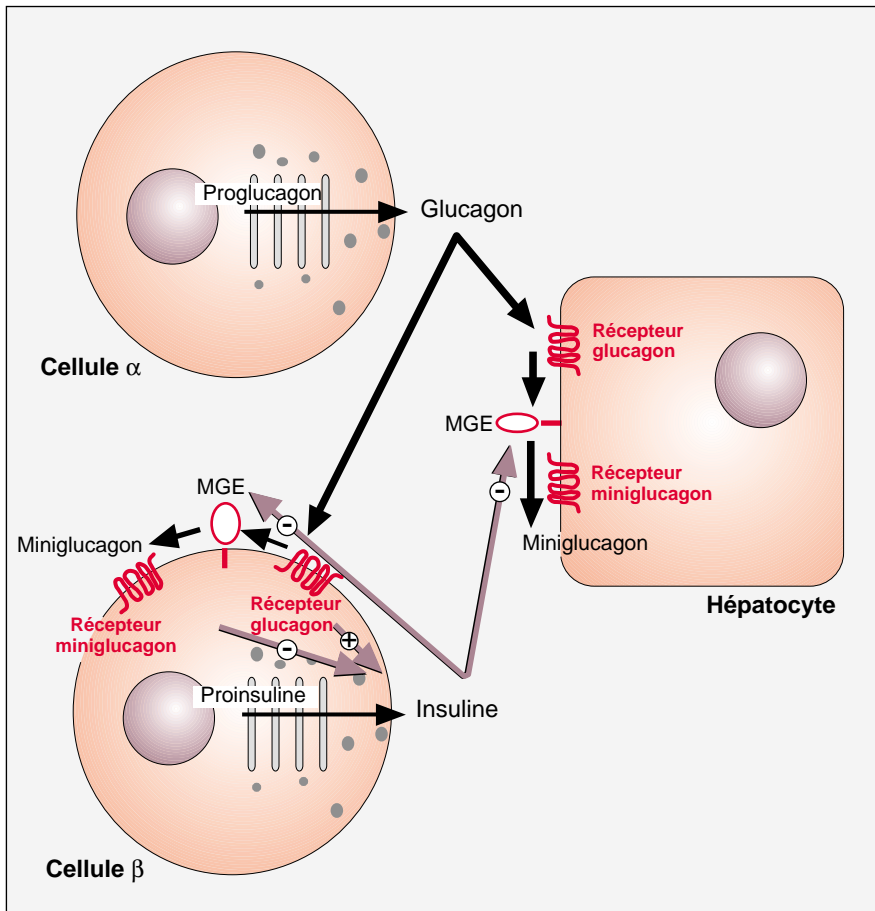


Figure 1. **Schéma hypothétique des mécanismes de régulation impliquant la MGE.** Le glucagon, sécrété par les cellules α du pancréas, agit sur l'hépatocyte et la cellule β du pancréas par l'intermédiaire de son récepteur spécifique. Le glucagon potentialise ainsi la sécrétion d'insuline par la cellule β et déclenche la glycogénolyse dans l'hépatocyte. À la surface des cellules cibles du glucagon se trouve également la MGE (miniglucagon-generating endopeptidase) qui peut cliver le glucagon agissant par l'intermédiaire de son propre récepteur. La MGE est donc un « interrupteur » permettant de moduler l'effet du glucagon en le transformant en une molécule aux propriétés différentes. Cette conversion par la MGE est inhibée par l'insuline, créant une boucle de régulation originale.

capable de détecter spécifiquement le miniglucagon a ouvert la voie vers la purification partielle de cette activité protéolytique à partir de membranes de foie de rat [1, 5]. Bien que ces expériences aient permis de préciser le profil enzymologique de la MGE, aucune de ces approches de purification n'a pu mener à l'identification définitive de l'enzyme.

La caractéristique la plus frappante mise en évidence par ces études est l'inhibition de la MGE par des doses nanomolaires d'insuline [5]. Comme le glucagon et l'insuline sont bien connus pour leurs effets antagonistes

sur la glycémie et qu'il a été démontré que le couple glucagon/miniglucagon module la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, cette caractéristique de la MGE pourrait se révéler importante, dans l'ensemble du métabolisme, et dans la régulation de la glycémie.

À la suite des difficultés rencontrées lors de la purification de la MGE, beaucoup d'efforts ont été effectués afin d'identifier l'enzyme responsable de la production du miniglucagon. Quatre candidats potentiels, les convertases furine, PACE4, PC7, et PC5, enzymes hépatiques apparen-

tées à la subtilisine bactérienne (pour une revue, voir [6]), ont été exprimées sous forme de protéines recombinantes et testées *in vitro* pour leur capacité de cliver le doublet arginine central du glucagon. Aucune de ces quatre enzymes ne s'est révélée capable de synthétiser le miniglucagon *in vitro*. Cependant, il a été démontré que les cellules GH4C1, utilisées comme modèle expérimental pour l'expression de ces enzymes, sécrètent une activité génératrice de miniglucagon dont le profil enzymatique correspond exactement aux caractéristiques de la protéase précédemment purifiée de membranes de foie, notamment son inhibition par des doses nanomolaires d'insuline.

François Bergeron

Inserm U. 376, CHU Arnaud-de-Ville-neuve, 34295 Montpellier Cedex 05, France.

Stéphane Dalle

Inserm U. 376, CHU Arnaud-de-Ville-neuve, 34295 Montpellier Cedex 05, France.

Mei Zhong

IRCM, Laboratoire J.A. de Sève de biochimie neuroendocrinienne, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal, H2W 1R7 Canada.

Philippe Blache

Inserm U. 376, CHU Arnaud-de-Ville-neuve, 34295 Montpellier Cedex 05, France.

Nabil G. Seidah

IRCM, Laboratoire J.A. de Sève de biochimie neuroendocrinienne, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal, H2W 1R7 Canada.

Dominique Bataille

Inserm U. 376, CHU Arnaud-de-Ville-neuve, 34295 Montpellier Cedex 05, France.

Cette activité, relativement stable, est sécrétée en grande quantité dans le milieu de culture des cellules GH4C1. Elle constitue donc une source idéale pour la purification fonctionnelle de la MGE. En effet, les approches précédentes utilisaient comme matériel de départ des extraits de membranes hépatiques [5] dont le contenu, très complexe, constituait un handicap sérieux. Des expériences sont donc actuellement en préparation afin

de purifier, séquencer et identifier cette enzyme sécrétée par les cellules GH4C1 ■

1. Blache P, Kervran A, Dufour M, *et al.* Glucagon(19-29), a Ca²⁺ pump inhibitory peptide, is processed from glucagon in the rat liver plasma membrane by a thiol endopeptidase. *J Biol Chem* 1990; 265: 21514-9.
2. Chernow B, Reed L, Geelhoed GW, *et al.* Glucagon: endocrine effects and calcium involvement in cardiovascular actions in dogs. *Circ Shock* 1986; 19: 393-407.

3. Bataille D, Kuroki S, Blache P, *et al.* Glucagon(19-29): a daughter-molecule which modulates the action of the mother-molecule. *Biomed Res* 1992; 13: 137-42.
4. Samols E, Tyler J, Marri G, Marks V. Stimulation of glucagon secretion by oral glucose. *Lancet* 1965; 2: 1257-9.
5. Blache P, Kervran A, Le-Nguyen D, *et al.* Endopeptidase from rat liver membranes, which generates miniglucagon from glucagon. *J Biol Chem* 1993; 268: 21748-53.
6. Seidah NG, Chrétien M, Day R. The family of subtilisin/kexin like pro-protein and pro-hormone convertases: divergent or shared functions. *Biochimie* 1994; 76: 197-209.

Axe somatotrope et vieillissement : importance du récepteur hypophysaire du facteur de libération de l'hormone de croissance

L'hormone de croissance (GH) s'avère l'une des hormones anabolisantes les plus importantes de l'organisme. Elle est principalement synthétisée et sécrétée par les cellules somatotropes de l'anté-hypophyse. La pulsatilité de sa sécrétion est assurée par l'action opposée de deux hormones hypothalamiques: le facteur de libération de l'hormone de croissance (GHRH), qui stimule la synthèse et la sécrétion de la GH, et la somatostatine (SRIF) qui inhibe sa sécrétion. L'activation de récepteurs membranaires spécifiques du GHRH et de la SRIF couplés respectivement à une protéine G stimulatrice et à une protéine G inhibitrice – conduisant à une augmentation de la concentration d'adénosine monophosphate cyclique – constitue le premier événement du processus de sécrétion de la GH. Que ce soit directement ou par l'intermédiaire du facteur insulino-gène de croissance de type 1 (IGF-1), la GH stimule la synthèse protéique, la prolifération et la différenciation cellulaire de plusieurs tissus et organes incluant les os, les cartilages, les muscles et les viscères. Elle inhibe le catabolisme protéique et stimule la lipolyse. Elle agit également au niveau du métabolisme phospho-cal-

cique et contribue au maintien des niveaux tissulaires de ces minéraux. Bien que les processus de synthèse et de sécrétion de la GH soient soumis à une régulation centrale et périphérique complexe par des hormones, des neurotransmetteurs et des macronutriments, ils dépendent en grande partie du récepteur hypophysaire du GHRH (GHRH-R). Tant chez l'homme que chez les rongeurs, une diminution de la fonctionnalité des cellules somatotropes est observée au cours du vieillissement [1-5]. Cela entraîne une diminution des niveaux plasmatiques de GH et d'IGF-1, une perte de masse musculaire, une augmentation de masse adipeuse et une détérioration de plusieurs tissus et organes [1-2]. Chez le rat de 12 mois, une diminution significative de la sensibilité des cellules somatotropes à une stimulation *in vitro* ou *in vivo* par le GHRH et de leur capacité de sécrétion de GH est observée, bien qu'aucune diminution significative du contenu hypophysaire en GH ne le soit [3]. Chez le rat de 20 mois, la sécrétion de GH en réponse au GHRH est réduite de façon drastique [3] et le contenu hypophysaire en GH est diminué de 30 % [3]. Comme la machinerie

intracellulaire impliquée dans la sécrétion de GH ne semble pas altérée, il a été postulé que la diminution de sécrétion de GH résulte plutôt d'une incapacité de stimuler de manière adéquate les cellules somatotropes que d'un défaut au niveau des mécanismes de sécrétion de cette hormone [6]. Dans l'anté-hypophyse, les paramètres de liaison du GHRH subissent plusieurs altérations au cours du vieillissement. Une diminution du nombre de sites de haute affinité est d'abord observée chez le rat de 8 mois. Elle est suivie d'une augmentation transitoire du nombre de sites à basse affinité à l'âge de 14 mois et, d'une disparition du site de haute affinité ainsi que d'une diminution apparente du nombre total de sites de liaison à l'âge de 18 mois [7-8]. Ces changements n'apparaissent pas reliés à un vieillissement généralisé de l'anté-hypophyse puisque les paramètres de liaison des récepteurs hypophysaires de la SRIF ne sont pas modifiés chez le rat âgé [9]. Afin de connaître l'origine et la chronologie des altérations se produisant au niveau du GHRH-R au cours du vieillissement, nous avons quantifié et caractérisé le GHRH-R dans l'hypophyse de rats mâles *Sprague-*

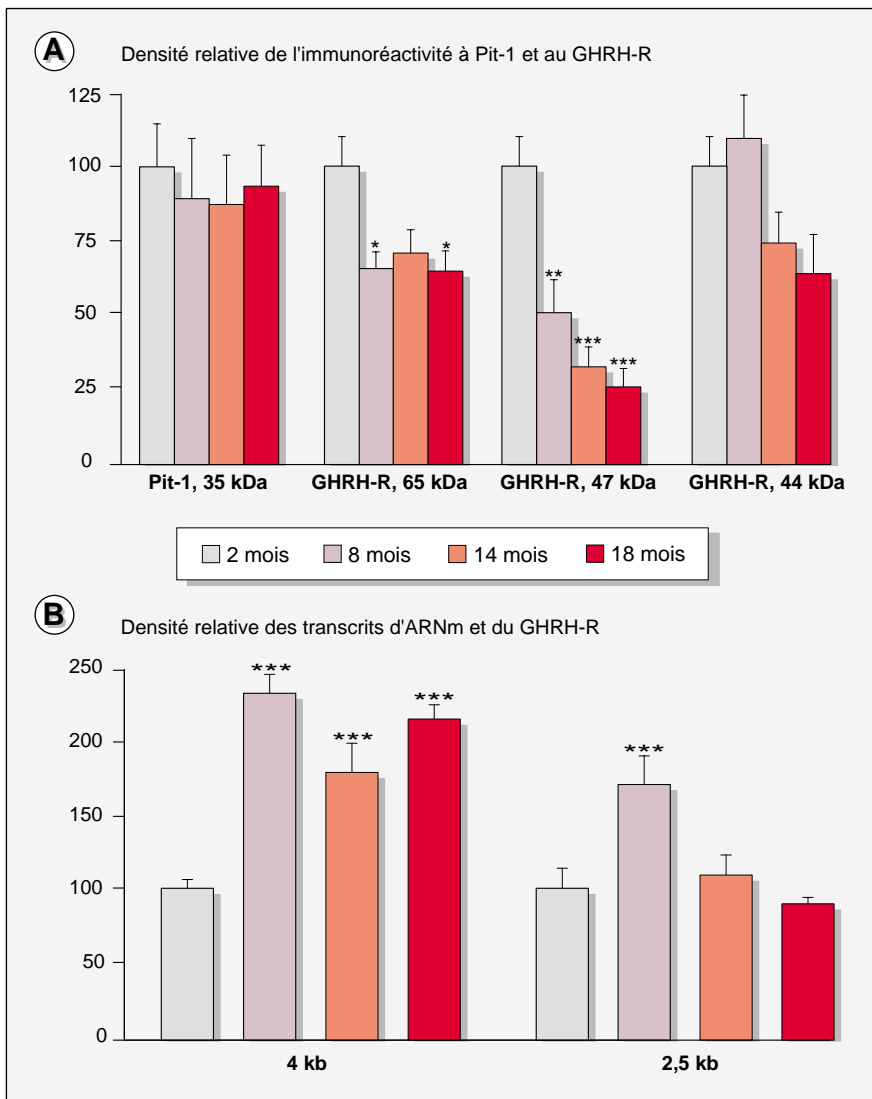


Figure 1. **Densité relative de l'immunoréactivité au facteur de transcription Pit-1 et au GHRH-R (A), et des transcrits d'ARNm du GHRH-R (B), dans l'anté-hypophyse de rats de 2, 8, 14 et 18 mois.** Les résultats sont exprimés en % par rapport aux valeurs obtenues dans les hypophyses de rats de 2 mois (100 %) en unité arbitraire de densité. Elles représentent la moyenne de 9 à 13 échantillons. * $p < 0,05$ lorsque comparés aux résultats provenant des hypophyses de rats de 2 mois. ** $p < 0,01$ lorsque comparés aux résultats provenant des hypophyses de rats de 2 mois. *** $p < 0,001$ lorsque comparés aux résultats provenant des hypophyses de rats de 2 mois.

Dawley de 2, 8, 14 et 18 mois. Une étude de Western blot a été réalisée à l'aide d'un anticorps polyclonal que nous avons développé et qui reconnaît spécifiquement le segment carboxy-terminal 392-404 du GHRH-R. Cet anticorps a également été utilisé pour faire des études de localisations structurales et ultrastructurales dans

l'hypophyse de rat et dans l'hypophyse humaine, qui montrent que seules les cellules somatotropes expriment ce récepteur présent au niveau de la membrane cytoplasmique, de la matrice cytoplasmique, des grains de sécrétion et du noyau. Le Northern blot a été effectué à l'aide d'un ADNc de 523 paires de bases provenant de

la région 3' du gène du GHRH-R, soit le RPR64 [10]. Des entités immunoréactives de 44, 47 et 65 kDa ont été détectées dans l'hypophyse de tous les rats. L'entité de 44 kDa correspond vraisemblablement à une forme tronquée ou à un produit de protéolyse du GHRH-R, celle de 47 kDa au récepteur fonctionnel et celle de 65 kDa à une isoforme longue ou à une forme glycosylée du GHRH-R. Une diminution significative des entités de 65 kDa (28-32 %) et 47 kDa (48-76 %), mais non de celle de 44 kDa, a été observée entre l'âge de 8 et 18 mois (figure 1A). De plus, il a été observé que les deux transcrits d'ARNm du GHRH-R, présents sous formes de doublets dans l'anté-hypophyse de rat, sont réglés différemment au cours du vieillissement. Entre 8 et 18 mois, la concentration du transcrit de 4 kb (structure non connue) augmente (1,8-2,3 fois) dans toutes les hypophyses. À dix-huit mois, la concentration du transcrit de 2,5 kb (récepteur fonctionnel) est diminuée (30 %) dans 50 % des hypophyses (figure 1B). Il en résulte, à 14 et 18 mois, une augmentation du ratio des transcrits de 4/2,5 kb (1,5-1,7 fois). Par ailleurs, les concentrations immunoréactives du facteur hypophysaire de transcription Pit-1 (figure 1A) et celles de GHRH et de SRIF hypothalamiques demeurent inchangées. L'ensemble de nos résultats suggèrent que les altérations de paramètres de liaison des sites de haute et de basse affinité du GHRH-R, que nous avons identifiées dans l'hypophyse de rat au cours du vieillissement, reflèteraient des changements de concentrations d'isoformes du GHRH-R. Des modifications des processus de régulation de leur expression, ayant pour résultat une diminution de l'abondance de GHRH-R fonctionnel pourraient donc être en partie responsables d'un fonctionnement non optimal des cellules somatotropes chez le rat âgé. Une caractérisation des différents isoformes du GHRH-R et des mécanismes moléculaires et cellulaires qui régissent leur niveau devra être effectuée afin de documenter l'importance du rôle du GHRH-R dans le déclenchement de la somatopause ■

1. Corpas E, Harman M, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocrinol Rev* 1993; 14: 20-39.
2. Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 800-7.
3. Deslauriers N, Gaudreau P, Abribat T, Renier G, Petitclerc D, Brazeau P. Dynamics of growth response to growth hormone-releasing factor in aging rats: peripheral and central influences. *Neuroendocrinology* 1991; 53: 439-46.
4. Sonntag WE, Steger RW, Forman LJ, Meites J. Decreased pulsatile release of growth hormone in old male rats. *Endocrinology* 1980; 107: 1875-9.
5. Takahashi S, Gottschall PE, Quigley KL, Goya RG, Meites J. Growth hormone secretory pattern in young, middle-age and old female rats. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 137-42.
6. Walker RF, Yang SW, Bercu BB. Robust growth hormone secretion in aged female rats co-administrated GH-releasing hexapeptide (GHRP-6) and growth hormone-releasing peptide. *Life Sci* 1991; 49: 1499-504.
7. Abribat T, Deslauriers N, Brazeau P, Gaudreau P. Alterations of pituitary growth hormone-releasing factor binding sites in aging rats. *Endocrinology* 1991; 128: 633-5.
8. Lefrançois L, Boulanger L, Gaudreau P. Effects on aging of pituitary growth hormone-releasing factor receptor binding sites: *in vitro* mimicry by guanyl nucleotides and reducing agents. *Brain Res* 1995; 673: 39-46.

Pierrette Gaudreau

Laboratoire de neuroendocrinologie du centre hospitalier de l'Université de Montréal, campus Notre-Dame, bureau M-5226, pavillon Mailloux, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal, Province de Québec, H2L 4M1 Canada.

Luce Boulanger

Laboratoire de neuroendocrinologie du vieillissement, Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal, campus Notre-Dame, bureau M-5226, pavillon Mailloux, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal, Province de Québec, H2L 4M1 Canada.

Gérard Morel

Laboratoire de physiologie des régulations énergétiques cellulaires et moléculaires, Université Claude-Bernard, Lyon1, 43, boulevard du 11-novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France.

9. Spik K, Sonntag WE. Increased pituitary response to somatostatin in aging male rats: relationship to somatostatin receptor number and affinity. *Neuroendocrinology* 1989; 50: 489-94.
10. Mayo KE. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for growth hormone-releasing hormone. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1734-44.

Cette recherche est soutenue par le CRM, le CRSNG et les Producteurs Laitiers du Canada (PG), par le Cnrs et un BQR de l'Université Claude-Bernard, Lyon 1 (GM). PG est chercheur-boursière du Fonds de la recherche en santé du Québec.

Métabolisme et récepteurs de la sérotonine chez des souris transgéniques déficientes en récepteurs des glucocorticoïdes

De nombreuses interactions entre la sérotonine (5-hydroxytryptamine, ou 5-HT) et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ont été mises en évidence. Les systèmes sérotoninergiques stimulent l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, c'est-à-dire les sécrétions de corticolibérine (CRH) par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, de l'hormone corticotrope (ACTH) par l'antéhypophyse et de corticostérone chez le rat – ou cortisol chez l'homme – par les glandes corticosurrénales, principalement *via* les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ [1, 2]. En retour, la corticostérone, ou le cortisol, contrôle la transmission sérotoninergique par l'intermédiaire des récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) et des glucocorticoïdes (GR) [1, 3, 4]. Le fonctionnement de ces deux systèmes semble altéré chez la plupart

des patients dépressifs. On observe en effet chez ces patients une augmentation des concentrations de base de cortisol et une altération du système de rétrocontrôle – impliquant principalement les GR – qui permet un retour rapide à des concentrations de base de cortisol après un pic de sécrétion induit par un *stress* [5, 6]. De plus, les antidépresseurs, qui agissent en augmentant la transmission monoaminergique (principalement sérotoninergique et/ou noradrénergique), permettent en général de corriger indirectement les dysfonctionnements précités de l'axe corticotrope [7]. Des souris transgéniques (TG) ont été obtenues dans le laboratoire du Dr N. Barden au Québec [8] par introduction d'un transgène codant pour la séquence antisens de l'ARNm du récepteur des glucocorticoïdes (GR), bloquant ainsi partiellement l'expres-

sion de ces récepteurs. Ces souris présentent certaines des perturbations neuroendocriniennes et comportementales souvent associées à la dépression et la modulation de la transmission monoaminergique par des antidépresseurs corrige ces perturbations [7]. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier les effets de l'altération du nombre de GR chez ces souris sur la transmission sérotoninergique au niveau du tronc cérébral qui contient les corps cellulaires sérotoninergiques des noyaux du raphé, au niveau de l'hypothalamus qui sécrète le CRH, et au niveau de l'hippocampe et d'autres structures impliquées dans les interactions entre ces deux systèmes. Ainsi, nous avons étudié chez ces souris la vitesse de renouvellement (*turn-over*) de la sérotonine, définie ici par le rapport des concentrations tissulaires du métabolite de la sérotonine,

le 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indole acétique) sur les concentrations de 5-HT, et ce dans des conditions de base, pendant et après un *stress* de contention. Dans le tronc cérébral, le *turnover* augmente après 30 minutes de *stress* de contention et 60 minutes après la fin du *stress* chez les souris sauvages comme chez les TG. Dans l'hippocampe (figure 1), à l'état basal le *turnover* est plus faible chez les souris TG, et lors du *stress* il augmente chez les souris sauvages mais pas chez les TG; enfin, 60 minutes après la fin du *stress*, le *turnover* augmente chez les TG alors qu'il revient à un état basal chez les sauvages. Aucun changement n'a été détecté dans le cortex cérébral, le striatum ou l'hypothalamus.

Nous avons également analysé en autoradiographie quantitative sur coupes de cerveau le marquage des sites de liaison des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A} par le [³H]8-OH-DPAT 1 nM, de type 5-HT_{1B-ID} par la [³H]5-HT 2 nM en présence de 100 nM de 8-OH-DPAT et de mésulergine, et de type 5-HT₂ par le [¹²⁵I]DOI 0,5 nM, au niveau du noyau du raphé dorsal, du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, du cortex frontal préfrontal, du striatum et de l'amygdale et de l'hippocampe. Nous avons observé une diminution de 15 % à 20 % du marquage des sites 5-HT_{1A} dans l'aire CA₃ hippocampique et des sites 5-HT_{1B} dans le subiculum dorsal, ainsi qu'une augmentation d'environ 30 % du marquage des sites 5-HT₂ dans le subiculum dorsal et l'aire CA₂ hippocampique chez les souris IG par rapport aux souris sauvages.

La réduction du *turnover* de la 5-HT dans l'hippocampe des souris TG ne semble donc pas être secondaire à une augmentation du nombre ou de l'affinité des autorécepteurs qui sont de type 5-HT_{1A} au niveau des corps cellulaires du raphé et 5-HT_{1B-ID} au niveau terminal, mais pourrait être due à une réduction des effets toniques excitateurs des GR sur la synthèse de 5-HT, à des effets sur les sites de recapture ou sur le couplage des autorécepteurs à leurs seconds messagers [1, 4].

Aucune variation de la liaison sur les sites 5-HT_{1A}, 5HT_{1B-ID} et 5-HT₂ n'ayant été observée dans les structures qui ne contiennent que des GR, les variations

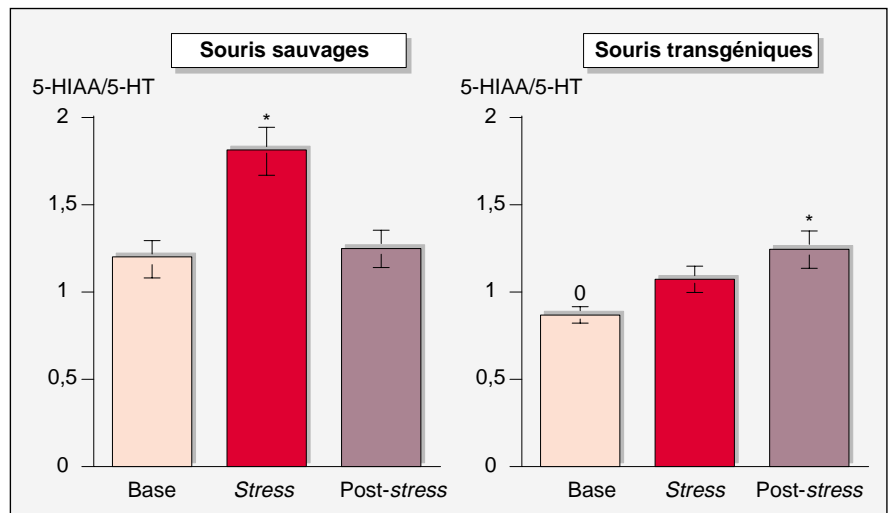


Figure 1. **Vitesse de renouvellement de la sérotonine ([5-HIAA]/[5-HT]) dans l'hippocampe des souris sauvages et transgéniques dans des conditions de base, à la fin d'un stress de contention de 30 minutes, et 60 minutes après la fin du stress de contention.** Les valeurs moyennes obtenues dans les différentes conditions lors de deux expériences indépendantes (8 souris par groupe dans chaque expérience) ont été comparées à l'aide d'une analyse de variance factorielle (statview 5,0). *: $p < 0,05$ comparé à la valeur de base, $n = 8$. 0 : $p < 0,05$ comparé à la valeur de base chez les souris sauvages, $n = 8$.

dans l'hippocampe pourraient être expliquées par une altération de l'équilibre GR/MR en faveur des MR qui exercent des effets toniques inhibiteurs sur l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B-ID} [1-4]. L'augmentation de la liaison sur les sites 5-HT₂ pourrait, elle, être une adaptation à la diminution du *turnover* de la sérotonine.

Ces résultats suggèrent que certaines perturbations de la transmission sérotoninergique associées à la dépression peuvent être secondaires à l'altération du fonctionnement de l'axe corticotrope et en particulier du nombre de GR. Nous envisageons d'analyser la libération de 5-HT *in vivo* dans l'hippocampe et de rechercher d'éventuelles altérations du couplage des récepteurs sérotoninergiques avec leurs seconds messagers ■

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr F. Héry et M. M. Faudon pour leur aide précieuse.

1. Chaouloff F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev* 1993; 18: 1-32.
2. Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of serotonergic (5-HT) neurons. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1991; 31: 289-320.

Jean Farisse

Inserm U.501, Laboratoire d'interactions fonctionnelles en neuroendocrinologie, IFR Jean-Roche, UER de médecine Nord, boulevard P.-Dramard, 13916 Marseille Cedex 20, France.

Pascal Boulenguez

Inserm U.501, Laboratoire d'interactions fonctionnelles en neuroendocrinologie, IFR Jean-Roche, UER de médecine Nord, boulevard P.-Dramard, 13916 Marseille Cedex 20, France.

Nicholas Barden

Neuroscience, Centre de recherche du CHUL et Département d'anatomie et de physiologie, Université de Laval, 2705, boulevard Laurier, RC-9800, Sainte-Foy, Québec, Canada.

Micheline Héry

Inserm U. 501, Laboratoire d'interactions fonctionnelles en neuroendocrinologie, IFR Jean-Roche, UER de médecine Nord, boulevard P.-Dramard, 13916 Marseille Cedex 20, France.

3. Chaouloff F. Regulation of 5-HT receptors by corticosteroids: where do we stand? *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 219-33.

4. Meijer OC, de Kloet ER. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticoste-

roid receptor diversity. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12: 1-20.

5. Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness: a psychobiological model. *Br J Psychiat* 1994; 164: 365-71.

6. Murphy BEP. Steroids and depression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 38: 537-59.

7. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 187-205.

8. Pepin MC, Pothier F, Barden N. Impaired type II glucocorticoid-receptor function in mice bearing antisense RNA transgene. *Nature* 1992; 355: 725-8.

Interaction neurotensine-dopamine-œstradiol dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire conduisant à une diminution importante des niveaux de dopamine (DA) striatale [1]. Les radicaux libres pourraient jouer un rôle important dans la progression de la maladie [2]. Le précurseur de la DA, la L-Dopa, en combinaison avec un inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques (carbidopa, bensérazide) est le traitement le plus courant de cette maladie. Cependant, des effets secondaires importants tels que des dyskinésies apparaissent au cours du traitement [3].

De nombreuses études suggèrent une interaction entre les hormones, les neuropeptides et la DA cérébrale [4, 5]. Nous présentons dans cet article l'exemple d'un neuropeptide, la neurotensine (NT) et d'une hormone stéroïde, l'œstradiol. De nouvelles stratégies pharmacologiques fondées sur ces interactions pourraient être envisagées afin d'optimiser les traitements de la maladie de Parkinson, soit en réduisant les effets secondaires associés à ceux existants par diminution des doses, soit en prévenant ou en réduisant la neurodégénérescence.

La toxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) a été découverte comme produit secondaire d'une synthèse héroïne synthétique. Le MPTP provoque des symptômes parkinsoniens de type idiopathique [6]. Il détruit les neurones dopaminergiques de la substance noire et est ainsi utilisé pour

créer des modèles animaux (souris, primates) de maladie de Parkinson. Les résultats de la *figure 1* montrent l'effet du MPTP chez le singe. Dans la substance noire (*figure 1A*), les niveaux de l'ARNm du transporteur de la DA (DAT), et la liaison de la NT et d'un antagoniste (SR 142948A) sur les récepteurs de la NT, sont très diminués chez les singes intoxiqués par le MPTP. Dans le striatum (*figure 1*), le MPTP diminue fortement les taux de DA endogène ainsi que la liaison du GBR 12935 au transporteur de la DA situé sur les terminaisons des neurones dopaminergiques, tandis que la diminution est moindre pour la fixation de la NT radioactive sur ses récepteurs, suggérant une localisation uniquement partielle de ces derniers sur les projections nigro-striatales dopaminergiques [7]. Un traitement d'un mois des singes intoxiqués par le MPTP avec un agoniste dopaminergique D1, le SKF82958, ou un agoniste D2, la cabergoline, ne bloque pas la diminution des récepteurs de la NT dans le striatum ou la substance noire [7]. Ces résultats montrent que si des agonistes des récepteurs de la DA peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, ils n'agissent probablement que sur la libération de DA par les neurones dopaminergiques qui survivent, mais ne permettent pas de bloquer les mécanismes de dégénérescence. Néanmoins, le protocole utilisé ici avec des doses importantes de neurotoxine ne permettait pas d'obtenir une neuroprotection éventuelle.

La NT ayant été proposée comme un neuroleptique endogène pouvant diminuer la transmission dopaminergique [8], l'effet d'un antagoniste des récepteurs de la NT, le SR 48692, a été testé chez les singes traités par le MPTP. Le SR48692 (0,03 à 5 mg/kg) seul n'a pas d'effet locomoteur chez les singes intoxiqués par le MPTP tandis que la L-Dopa active la locomotion de ces mêmes animaux; le SR48692 n'affecte ni l'action de la L-Dopa (100 mg), ni les dyskinésies des singes traités par le MPTP. Ces résultats suggèrent que la transmission neurotensinergique n'est pas impliquée dans les effets locomoteurs induits par la L-Dopa dans ce modèle animal de la maladie de Parkinson.

Un traitement par le 17 β -œstradiol de singes intoxiqués par le MPTP, mais pas son isomère le 17 α -œstradiol, réduit les dyskinésies tout en maintenant l'efficacité antiparkinsonienne de la L-Dopa [9]. Récemment, chez la souris C57Bl6 intoxiquée par le MPTP, nous avons montré que le 17 β -œstradiol protège de la déplétion en DA causée par le MPTP. Cependant, sur des cultures de cellules mésencéphaliques, aucune protection par le 17 β -œstradiol n'a été observée contre la toxicité du MPP⁺, le métabolite toxique du MPTP. Nous poursuivons nos recherches afin d'élucider les mécanismes impliqués dans l'effet de l'œstradiol *in vivo* et de trouver des composés hormonaux ayant une activité spécifique au niveau cérébral sur les systèmes dopaminergiques sans effet périphérique ■

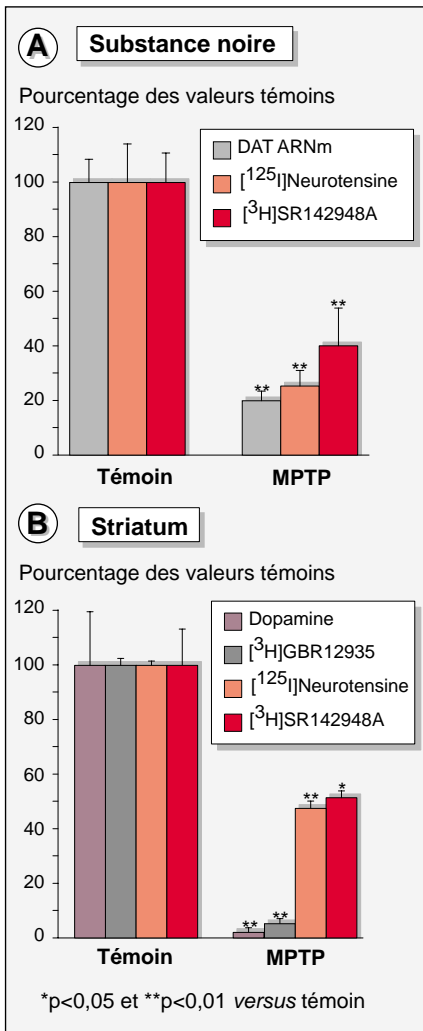


Figure 1. **Effet d'un traitement par le MPTP chez le singe.** A. Sur la liaison spécifique de la [¹²⁵I]Neurotensine (NT) et de son antagoniste le [³H]SR 142948A sur les récepteurs de la NT et sur l'expression de l'ARN messager codant pour le transporteur de la DA (DAT) dans la substance noire. B. Sur la fixation de la (¹²⁵I)NT, sur les concentrations en DA, et sur la liaison du [³H] GBR 12935 au transporteur de la DA dans le striatum.

- Hornykiewicz O. Biochemical abnormalities in some extra-striatal neuronal systems in parkinson's disease. In: Rinne UK, Kingler M, Stamm G, eds. *Parkinson's disease: current progress, problem and management*. Amsterdam: Elsevier, 1980: 107-20.
- Przedborski S, Jackson-Lewis V. Experimental developments in movement disorders: update on proposed free radical mechanisms. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 335-9.
- Bédard PJ, Gomez-Mancilla B, Blanchet P, Grondin R, Di Paolo T. Dopamine receptor families and the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18 (suppl 1): 178-87.
- Di Paolo, T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994; 5: 27-42.
- Betancur C, Azzi M, Rostène W. Nonpeptide antagonists of neuropeptide receptors: tools for research and therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 372-86.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-80.
- Goulet M, Morissette M, Grondin R, et al. Neurotensin receptors and dopamine transporters: effects of MPTP lesioning and chronic dopaminergic treatments in monkeys. *Synapse* 1999 (sous presse).
- Nemeroff CB, Luttinger D, Hernandez DE, et al. Interactions of neurotensin with brain dopamine systems: biochemical and behavioral studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225: 337-45.
- Gomez-Mancilla B, Bedard PJ. Effect of estrogen and progesterone on L-dopa induced dyskinesia in MPTP-treated monkeys. *Neurosci Lett* 1992; 135: 129-32.

Thérèse Di Paolo

Faculté de pharmacie, Université Laval et Centre de recherches en endocrinologie moléculaire, Centre hospitalier universitaire de Québec, 2705, boulevard Laurier, Québec, G1V 4G2 Canada.

Paul J. Bédard

Faculté de médecine, Université Laval et Unité de recherches en neurosciences, Centre hospitalier universitaire de Québec, 2705, boulevard Laurier, Québec, G1V 4G2 Canada.

Didier Pélaprat

Inserm U. 339, Hôpital Saint-Antoine, Bâtiment Kourilsky, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

William Rostène

Inserm U. 339, Hôpital Saint-Antoine, Bâtiment Kourilsky, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

Remerciements

Ces recherches ont été réalisées avec les étudiants des échanges: S. Callier, M. Cyr, M. Goulet, M. Grandbois, R. Grondin et A. Hadj Tahar. Les antagonistes des récepteurs de la NT ont été gracieusement fournis par D. Gully (Sanofi Recherche).

Les oligodendrocytes en culture infectés par le coronavirus murin représentent-ils un modèle de démyélinisation virale ?

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC), résultat d'une attaque immunitaire suivie d'une destruction de la gaine de myéline qui enrobe normalement les fibres nerveuses. Bien que la cause de la maladie nous échappe toujours, il est clair qu'elle implique à la fois une susceptibilité génétique et des facteurs liés à l'environnement, probablement infectieux. Plus d'une vingtaine de virus ont été asso-

ciés à la SEP, sans qu'un candidat plus convaincant que les autres ne s'impose [1]. Les coronavirus sont parmi les derniers en liste, fournissant depuis plusieurs années chez la souris l'un des modèles les plus intéressants d'une maladie virale rassemblant plusieurs des caractéristiques de la SEP [2]. Les modèles animaux de maladies démyélinisantes induites par des virus ont contribué à stimuler l'intérêt pour une possible étiologie virale

de la SEP. Deux modèles retiennent particulièrement l'attention et font appel à la souris et au rat de laboratoire. Il s'agit, d'une part, du virus de l'encéphalomyélite murine de Theiler, un picornavirus de la même famille que le virus de la poliomyélite humaine et, d'autre part, du coronavirus qui provoque surtout des maladies respiratoires du type des rhumes chez l'homme. Il sera question ici du deuxième modèle, qui a l'avantage d'avoir une correspondance possible

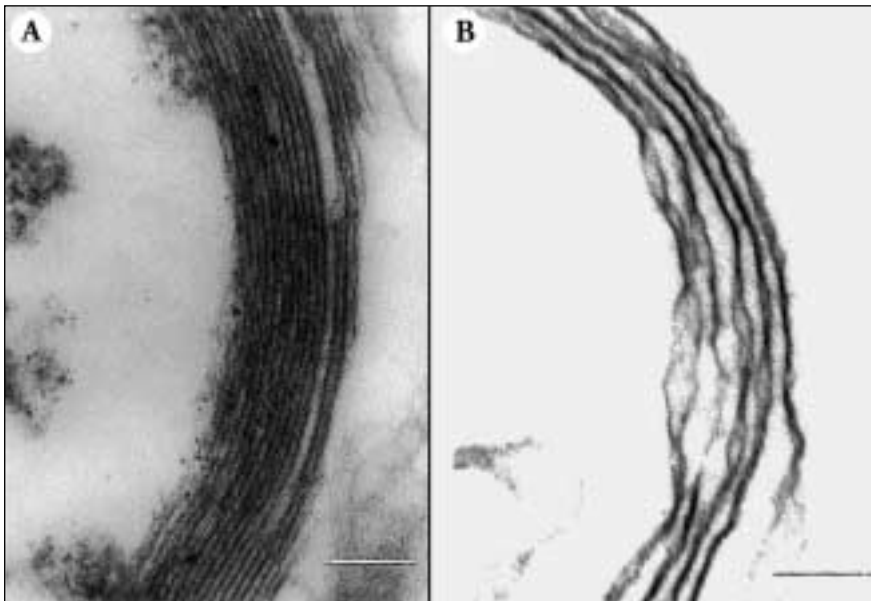


Figure 1. Photographie en microscopie électronique de membranes « similaires à la myéline » d'oligodendrocytes de rat en culture secondaire. Panneau A : oligodendrocytes témoins ; panneau B : oligodendrocytes infectés avec le coronavirus murin MHV-JHM. Barre = 100 nm.

chez l'homme [2]. L'infection du SNC de souris adultes par le coronavirus en général entraîne une encéphalomyélite avec infection des neurones et des cellules gliales, en particulier des oligodendrocytes, responsables dans le SNC de la formation et du maintien des gaines de myéline. Les animaux qui survivent à la maladie aiguë développent alors une maladie neurologique chronique qui affecte la substance blanche et se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation dans le cerveau et la moelle épinière. Tout comme pour la SEP, une remyélinisation et une démyélinisation récurrentes sont observées [2]. Cette remyélinisation, décrite dans la SEP, est assurée par les oligodendrocytes mûrs et/ou les progéniteurs gliaux adultes recrutés par l'agression myélinique. Elle est observée sur une grande proportion de plaques récentes, quelle que soit l'ancienneté de la maladie. Cette réparation endogène est malheureusement insuffisante dans la majorité des lésions [3]. Il a, en outre, été montré que les oligodendrocytes persistaient au sein de plaques entièrement démyélinisées, suggérant que la cible primitive de la

maladie serait la gaine de myéline et non l'oligodendrocyte. Tout se passe donc comme si les oligodendrocytes survivaient à l'agression myélinique initiale, mais remyélinisaient de façon insuffisante.

Si plusieurs facteurs neurotrophiques (facteurs de croissance, hormones thyroïdiennes) sont impliqués dans la prolifération, la maturation et la survie des cellules de la lignée oligodendrogliale [4], ou la reformation des membranes de type myélinique en culture après destruction de celles-ci par la lysophosphatidylcholine [5], les signaux et/ou les molécules régulatrices déclenchant ou favorisant la remyélinisation restent encore largement hypothétiques [3]. C'est pourquoi nous avons tenté de développer un modèle d'étude *in vitro* de l'oligodendrocyte après infection par les souches neurotropes du coronavirus murin, capables d'induire *in vivo* une démyélinisation.

Dans ces perspectives, nos travaux ont porté sur des cultures secondaires d'oligodendrocytes mûrs [6]. Une première série de résultats a permis de démontrer l'infection par des coronavirus murins neurotropes (MHV-3 et MHV-JHM) : (1) de cul-

tures primaires de cellules gliales de souris ; et (2) de cultures secondaires d'oligodendrocytes de rat. Une autre partie du travail a porté, d'une part, sur l'expression des ARNm codant pour la protéine basique de la myéline (MBP), antigène de maturation des oligodendrocytes et, d'autre part, sur la modulation du taux d'expression des différentes isoformes de la MBP dans les oligodendrocytes de rat, après infection des cultures. Les taux d'ARNm de MBP et ceux des différentes isoformes de la protéine MBP correspondante sont diminués après infection. Cependant, la sensibilité aux coronavirus est dépendante de la nature de l'isoforme considérée. C'est ainsi que la protéine de 17 kDa est la plus diminuée après l'infection par MHV-3 par rapport à celle des cultures témoins. Dans le cas de l'infection par MHV-JHM, les quatre isoformes étudiées (21,5 ; 18,5 ; 17 et 14 kDa) sont toutes diminuées de façon équivalente.

Les oligodendrocytes mûrs en culture forment, à l'extrémité de leurs prolongements, de grandes extensions membranaires capables de s'enrouler sur elles-mêmes pour former des structures de type myéline. Nous avons tenté de corrélérer la baisse de MBP, observée après infection par le coronavirus, à la destruction des membranes (figure 1). En effet, les enroulements membranaires sont irréguliers et plus fins que ceux obtenus dans des cultures non infectées. De plus, des coupures apparaissent dans les enroulements, lesquels sont par ailleurs moins fréquents. L'effet de l'infection virale sur l'intégrité de ces enroulements membranaires est dramatique (figure 1) et est corrélée avec l'effet de l'infection sur l'expression génique de la MBP.

Nos résultats indiquent que l'infection des oligodendrocytes en culture par les coronavirus murins neurotropes peut être un excellent modèle de « démyélinisation virale » pour l'identification de facteurs neurotrophiques (hormones thyroïdiennes, facteurs de croissance, etc.) ou d'autres molécules régulatrices déclenchant ou favorisant la remyélinisation ■

1. Talbot P. Implication des virus dans la sclérose en plaques. *Med Sci* 1995; 11: 837-43.
2. Talbot P, Jouvence P. Le potentiel neurotrope des coronavirus. *Med Sci* 1992; 8: 119-25.
3. Lubetzki C. Sclérose en plaques: rôle des facteurs de croissance et de la remyélinisation. *Presse Med* 1994; 23: 1577-81.
4. Baas D, Bourbeau D, Sarliève LL, Ittel ME, Dussault JH, Puymirat J. Oligodendrocyte maturation and progenitor cell proliferation are independently regulated by thyroid hormone. *Glia* 1997; 19: 324-32.
5. Fressinaud C, Vallat JM. Basic fibroblast growth factor improves recovery after chemically induced breakdown of myelin-like membranes in pure oligodendrocyte cultures. *Neurosci Res* 1994; 38: 202-13.
6. Besnard F, Luo M, Miehe M, Dussault JH, Puymirat J, Sarliève LL. Transient expression of 3,5,3'-triiodothyronine nuclear receptors in rat oligodendrocytes: *in vivo* and *in vitro* immunocytochemical studies. *J Neurosci Res* 1994; 37: 313-23.

Remerciements

Ces travaux ont bénéficié d'une subvention de fonctionnement du Conseil de recherches médicales du Canada au laboratoire de Pierre Talbot. Celui-ci remercie aussi le Fonds de la recherche en santé du Québec pour un octroi salarial. Les auteurs remercient également Mme Simone Ott pour la frappe du manuscrit.

Pierre Talbot

Laboratoire de neuro-immunovirologie, Centre de recherche en santé humaine, INRS-Institut Armand-Frappier, Pavillon 12, 531, boulevard des Prairies, Laval, Québec, H7V 1B7 Canada.

Dominique Dalençon

Laboratoire de neuro-immunovirologie, Centre de recherche en santé humaine, INRS-Institut Armand-Frappier, Pavillon 12, 531, boulevard des Prairies, Laval, Québec, H7V 1B7 Canada, et Laboratoire de neurobiologie moléculaire des interactions cellulaires, Cnrs UPR 416, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

Francine Lambert

Laboratoire de neuro-immunovirologie, Centre de recherche en santé humaine, INRS-Institut Armand-Frappier, Pavillon 12, 531, boulevard des Prairies, Laval, Québec, H7V 1B7 Canada.

Robert Alain

Laboratoire de neuro-immunovirologie, Centre de recherche en santé humaine, INRS-Institut Armand-Frappier, Pavillon 12, 531, boulevard des Prairies, Laval, Québec, H7V 1B7, Canada.

Jean-Claude Artault

Laboratoire de neurobiologie moléculaire des interactions cellulaires, Cnrs UPR 416, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

Jacques Borg

Laboratoire de neurobiologie moléculaire des interactions cellulaires, Cnrs UPR 416, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

Louis L. Sarliève

Laboratoire de neurobiologie moléculaire des interactions cellulaires, Cnrs UPR 416, Institut de chimie biologique, Faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

Plasticité phénotypique et compensation neuronale induites par des lésions hypothalamiques ciblées chez l'adulte et le jeune rat : implications dans le contrôle du stress

L'adaptation d'un organisme à son environnement passe par de nombreux systèmes de régulation organisés et coordonnés dans le système nerveux central. L'intégration des modalités de stimulation du *stress* et l'optimisation des réponses neuroendocriniennes, métaboliques et comportementales à un *stress*

requièrent la participation de nombreuses régions-clés du cerveau, dont l'hypothalamus et le système limbique. Dans l'hypothalamus, les neurones des noyaux paraventriculaires (NPV) contenant la vasopressine (VP) et la corticolibérine (CRF) sont particulièrement importants puisqu'ils contrôlent la libération d'ACTH et de

glucocorticoïdes périphériques à la suite d'un *stress* aigu ou chronique [1]. VP et CRF sont soit exprimés dans des neurones distincts des NPV (magnocellulaires pour la VP et parvocellulaires pour le CRF) ou co-localisés dans certains neurones parvocellulaires [2]. Chez l'adulte, lors de situations de *stress* chronique ou en

l'absence du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes (après surrénalectomie), l'expression de la VP dans les neurones parvocellulaires à CRF des NPV augmente [3]. Cette activation provoque une augmentation tonique de la sécrétion d'ACTH et de glucocorticoïdes (axe du *stress*), ce qui peut avoir de nombreux effets néfastes comme la diminution de l'immunité et une sensibilité accrue à développer des maladies cardiovasculaires ou métaboliques, par exemple. Le système limbique quant à lui, avec l'hippocampe, le septum, le lit de la strie terminale (BNST) et l'amygdale (A), règle l'amplitude de la réponse au *stress* [4]. Le BNST est ainsi un point de communication important entre l'hippocampe, l'amygdale et les neurones des NPV. L'amygdale est plus complexe; elle joue un rôle primordial dans « l'élaboration » des émotions et peut moduler les réponses neuroendocriniennes au *stress* en fonction du contenu « émotif » des stimulations [5]. Sous *stress* chronique, l'activité de l'amygdale est augmentée et son influence sur les neurones des NPV l'est probablement aussi [6]. Il est donc important d'étudier les mécanismes proximaux de contrôle du *stress* (c'est-à-dire dans les NPV, noyaux effecteurs), mais aussi de s'intéresser aux afférences susceptibles de modifier le fonctionnement de ces neurones (les afférences de l'amygdale *via* le BNST, par exemple).

Pour notre part, nous étudions la régulation de l'expression relative du CRF et de la VP quand la synthèse de l'un ou l'autre des neuropeptides est diminuée. Il est en effet important de comprendre comment un type cellulaire peut éventuellement assumer les fonctions d'un autre type neuronal endommagé et comment cette « plasticité » neuronale peut s'organiser dans des cas de lésions. Pour ce faire, nous injectons près des NPV une toxine cellulaire, la chaîne A de la ricine, et des anticorps monoclonaux anti-VP ou anti-CRF. Cette lésion produit, chez les rats adultes mâles, une diminution fonctionnelle de 40-60 % pour chaque type neuronal ciblé [7]. Nous étudions deux situations physiologiques dans lesquelles une plasticité neuronale et

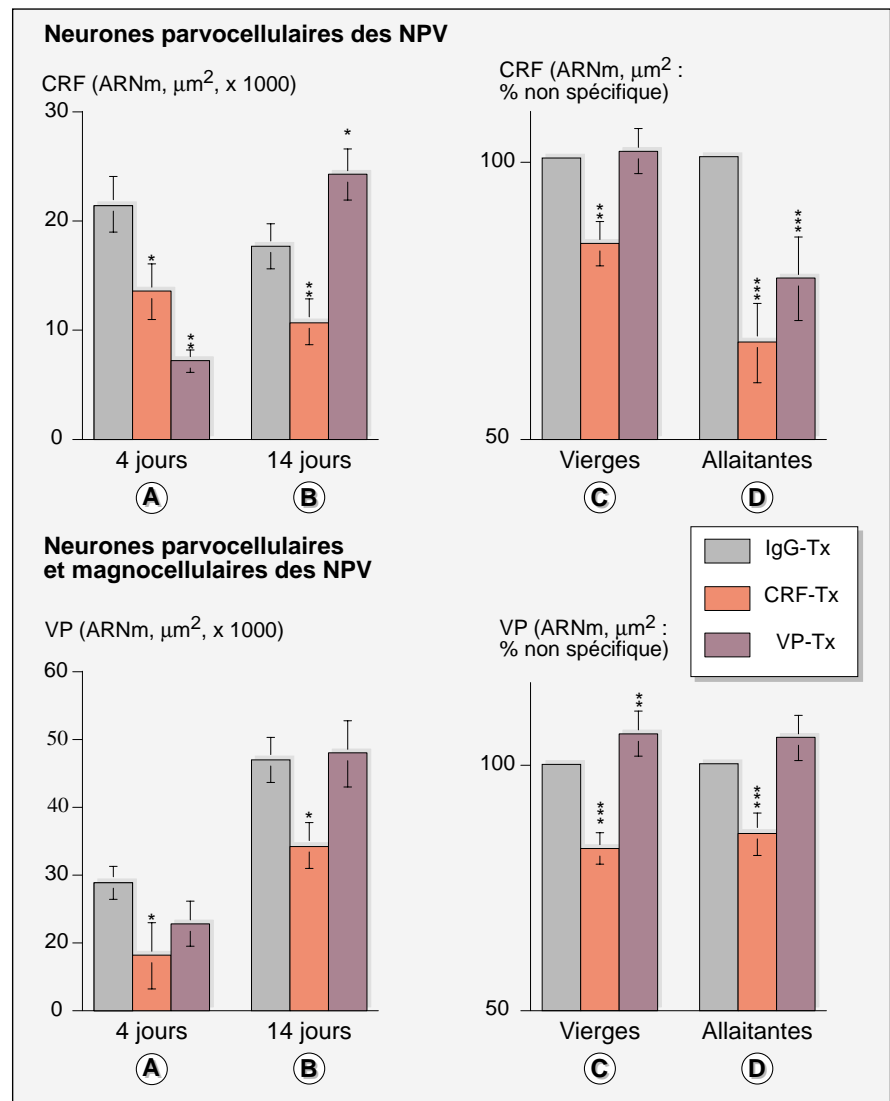


Figure 1. **Modulations de la spécificité des lésions ciblant les neurones parvocellulaires (NPV) à CRF ou à vasopressine (VP) au cours du développement (A-B) et chez les femelles adultes vierges ou allaitantes (C-D).** La mesure de la spécificité de la lésion se fait par l'évaluation de la surface hybridée de l'ARN messager (ARNm) spécifique de chacun des neuropeptides après lésion des neurones à CRF (CRF-Tx) ou des neurones à VP (VP-Tx) des NPV. Les animaux témoins reçoivent des immunoglobulines non spécifiques (IgG-Tx). Groupe A: rats lésés au jour 4 et sacrifiés au jour 9. Groupe B: rats lésés au jour 14 et sacrifiés au jour 19. Groupe C: femelles adultes vierges témoins. Groupe D: femelles adultes allaitantes lésées au jour 2 de la lactation et sacrifiées à la fin de la 2^e semaine de lactation. Noter la faible spécificité des lésions (partie haute) pour les groupes A et D tandis qu'elle est établie pour les groupes B et C. De plus, la lésion CRF modifie peu l'expression de la VP quand la mesure prend en compte l'ensemble des populations neuronales à VP magno- et parvocellulaires, sans doute à cause de la forte intensité du signal d'hybridation dans les premiers. Comparaisons par rapport aux groupes témoins (tests ANOVA et t de Student pour les groupes A et B; Kruskal-Wallis pour les groupes C et D): * : p < 0,05 ; ** p < 0,02 ; ***p < 0,01.

neuroendocrinienne ont été décrites: le jeune rat (4 ou 14 jours) et la femelle allaitante (jour 2 de la lactation). Cinq jours après la lésion, nous mesurons les concentrations plasmatiques basales d'ACTH et de corticostérone ainsi que l'expression centrale du CRF et de la VP par hybridation *in situ* (ARNm) et immunohistochimie (protéine) au niveau des NPV, de l'amygdale et du BNST. Nous évaluons ainsi l'étendue de la lésion (diminution des neurones exprimant le peptide ciblé), sa spécificité (restriction aux neurones ciblés) ainsi que les mécanismes de compensation mis en place dans les NPV, l'amygdale et le BNST suivant les lésions (activation de certains neurones suivant une lésion spécifique, modifications de certaines afférences à la suite de la destruction de leur champ cible, etc.).

Chez les rats de 4 jours, la maturité phénotypique des neurones des NPV n'est pas encore établie car les lésions des seuls neurones à CRF diminuent l'expression du CRF, et également celle de la VP, suggérant un taux de co-localisation VP/CRF élevé [8]. A 2-3 semaines, c'est-à-dire près du sevrage (21 jours), la distinction entre neurones exprimant seulement le CRF ou la VP est établie et l'effet de chaque lésion devient spécifique. Une lésion ciblant les neurones à VP produit une augmentation compensatoire de l'expression du CRF dans les NPV et les deux types de lésion (CRF ou VP) produisent aussi une augmentation du CRF dans les neurones de l'amygdale et du BNST. Ce phénomène compensatoire n'est pas observé chez les rats de 4 jours, montrant que les communications interneuronales intra-PVN et celles – multisynaptiques – avec l'amygdale (*via* le BNST) mûrissent durant la 2^e semaine de vie.

De même, chez les femelles allaitantes, les lésions des neurones à CRF ou à VP des NPV augmentent le CRF de l'amygdale. Cette augmentation est plus importante après lésion des neurones à VP qu'après celle des neurones à CRF, suggérant fortement l'existence de voies inhibitrices des NPV vers l'amygdale dont l'origine serait dans la partie magnocellulaire des NPV (où se trouvent surtout

les neurones à VP). En comparant les résultats morphologiques obtenus chez des femelles vierges et allaitantes, il apparaît que la co-localisation CRF/VP augmente avec la lactation dans les NPV. Les lésions ciblées des neurones à CRF ou à VP diminuent l'expression du CRF des NPV chez les femelles allaitantes alors que, chez les vierges, la lésion neuronale VP ne modifie pas l'expression du CRF. Nous faisons l'hypothèse selon laquelle, au cours de la lactation, une réorganisation phénotypique augmente l'expression de la VP dans tous les types neuronaux des NPV (magnocellulaires et parvocellulaires), et diminue celle du CRF, principal facteur contrôlant le *stress*. Cela permettrait d'expliquer les variations de sensibilité hypophysaire au CRF et à la VP chez la femelle allaitante [9], ainsi que les réponses atténuées au *stress* durant cette même période [10].

Malgré les changements morphologiques importants causés par nos lésions, nous n'observons pas de réductions significatives des concentrations basales d'ACTH et de corticostérone chez les jeunes rats ou chez les femelles adultes. Ce résultat ne contredit pas nos hypothèses car, dans de nombreuses situations, les changements d'activité de l'axe corticotrope sont préférentiellement observés dans des conditions stimulées (après un *stress*, par exemple) plutôt que dans des conditions basales.

En conclusion, l'utilisation de lésions ciblées de certains neurones des NPV nous a permis de démontrer les variations d'expression phénotypique de ces neurones au cours du développement et de la lactation chez le rat adulte. Elles mettent en évidence certaines relations entre les NPV et le système limbique et révèlent une voie inhibitrice possible entre les neurones à VP des NPV et ceux à CRF de l'amygdale, voie passant par le BNST. De plus, nos résultats permettent de souligner certains phénomènes uniques de compensation, induits par les lésions, soit à l'intérieur des NPV, soit dans certaines structures du système limbique liées aux NPV. Nous caractérisons maintenant ces compensations afin d'évaluer plus

précisément leur rôle dans le contrôle de l'axe du *stress* dans nos deux modèles d'étude ■

Remerciements

Nous remercions Mmes Ning Huang, Brigitte Fernet, Edith Angel et Stéphanie Blanchard pour leur précieuse aide technique.

Claire-Dominique Walker

Département de psychiatrie, Université McGill, Douglas Hospital Research Center, 6875 Lasalle boulevard, Verdun, PQ H4H 1R3, Canada.

Pierre Tankosic

Inserm U. 308, Centre de recherche Inserm, Université Henri-Poincaré-Nancy 1, 38, rue Lionnois, 54000 Nancy, France.

Fred J.H. Tilders

Département de psychiatrie, Université McGill, Douglas Hospital Research Center, 6875 Lasalle boulevard, Verdun, PQ H4H 1R3, Canada.

Arlette Burlet

Inserm U. 308, Centre de recherche Inserm, Université Henri-Poincaré-Nancy 1, 38, rue Lionnois, 54000 Nancy, France.

1. Antoni FA. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocrinol Rev* 1986; 7: 351-78.
2. Whithall MH. Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 573-629.
3. Tilders FJH, Schimidt ED, De Goeij DCE. Phenotypic plasticity of CRF neurons during stress. *Ann NY Acad Sci* 1993; 697: 39-52.
4. Prewitt CM, Herman JP. Anatomical interactions between the central amygdaloid nucleus and the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat: a dual tract-tracing analysis. *J Chem Neuroanat* 1998; 15: 173-85.

5. Gray TS, Bingaman EW. The amygdala: corticotropin releasing factor, steroids and stress. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 155-68.
6. Marcilhac A, Siaud P. Regulation of the adrenocorticotropin response to stress by the central nucleus of the amygdala in rats depends upon the nature of the stressor. *Exp Physiol* 1996; 81: 1035-8.
7. Menzaghi F, Burlet A, Van Oers JWAM, Tilders FJH, Nicolas JP, Burlet C. Long-term inhibition of

stress-induced adrenocorticotropin release by intracerebral administration of a monoclonal antibody to rat corticotropin-releasing factor together with ricin A chain of monensin. *J Neuroendocrinol* 1991; 3: 469-75.

8. Walker CD, Tankosic P, Tilders FJH, Burlet A. Immunotargeted lesions of paraventricular CRF and AVP neurons in developing rats reveal the pattern of maturation of these systems and their functional importance. *J Neuroendocrinol* 1997; 9: 25-41.

9. Toufexis DJ, Tesolin S, Huang N, Walker CD. Altered pituitary sensitivity to corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin participates in the stress hyporesponsiveness of lactation in the rat. *J Neuroendocrinol* 1999 (sous presse).

10. Toufexis DJ, Thirivikraman KV, Plotsky PM, Morilak DA, Huang N, Walker CD. Reduced norenergic tone to the hypothalamic paraventricular nucleus contributes to the stress hyporesponsiveness of lactation. *J Neuroendocrinol* 1998; 10: 417-27.

Réactivité à une stimulation thermique chez les bovins : validation d'une méthode par rayon laser à infra-rouge et intérêt pour l'étude du stress

La mesure de la sensibilité à la douleur est utilisée en médecine vétérinaire pour juger de l'efficacité d'analgésiques [1] ou pour évaluer une hyperalgésie dans le cas de pathologies douloureuses [2]. La sensibilité à une stimulation nociceptive peut également être mesurée pour apprécier les états de *stress*. Plusieurs travaux menés sur les animaux de laboratoire montrent effectivement qu'en réponse à une situation anxio-gène l'animal est moins sensible à la douleur. Ainsi, des rats mettent plus de temps pour réagir à une stimulation thermique (température élevée ou basse) ou mécanique appliquée au niveau des pattes ou de la queue lorsqu'ils sont testés dans une nouvelle cage ou dans une cage dans laquelle ils avaient auparavant reçu des chocs électriques [3, 4]. Néanmoins, l'hyporéactivité à une stimulation thermique induite par un *stress* a été jusqu'à présent peu étudiée chez les animaux de ferme alors qu'elle pourrait être un moyen simple pour apprécier de manière rapide et non invasive l'état de *stress* chez l'animal. L'absence d'une méthodologie adaptée aux caractéristiques des animaux de ferme est sans doute une des raisons du manque d'intérêt pour la mesure de la réactivité à une stimulation nociceptive. Les techniques utilisées jusqu'alors imposent générale-

ment que les animaux soient contenus et maintenus à proximité du manipulateur. Or, de telles contraintes sont suffisantes pour altérer la réactivité de l'animal bien avant que la stimulation nociceptive *per se* soit appliquée. Aussi, proposons-nous une nouvelle technique utilisable sur la plupart des animaux de ferme. Cette technique qui utilise un rayon laser CO₂ chauffant à infra-rouge (MPB Lamsors Inc., Canada), a été validée sur les bovins. Le rayon dirigé à distance est appliqué au niveau de la face postérieure préalablement rasée d'un métatarse. Les animaux étant libres de leurs mouvements, ils réagissent à cette stimulation en levant la patte. Une étude sur 14 veaux montre que la latence de cette réponse est réduite lorsque l'intensité de la stimulation augmente (15s pour un rayon d'intensité 2,25 W et 5s pour 4,5 W). La répétabilité de la méthode a été évaluée sur 24 veaux soumis chacun à 9 stimulations d'intensité 4,5W. Le coefficient de variation associé aux répétitions est de 36 % et aucun signe d'habituation n'a été observé. Nous avons par la suite utilisé cette méthode pour évaluer les conséquences d'un *stress* émotionnel sur la sensibilité des bovins à une stimulation thermique. Une des particularités des espèces domestiques étant leur

grégarisme, la séparation d'avec les congénères constitue alors un *stress* majeur qui se traduit par de nombreuses réactions comportementales et neuroendocriniennes (activation neurovégétative et surrénalienne). Ainsi des génisses momentanément isolées de leurs congénères présentent une agitation comportementale (déplacements, vocalisations) et une élévation de la fréquence cardiaque et de la cortisolémie [5]. Dans une nouvelle étude réalisée sur 12 vaches, nous montrons que de telles réactions à l'isolement s'accompagnent d'une augmentation du temps de réponse au laser (13s chez les vaches isolées contre 6s chez celles restées avec leurs congénères, $p < 0,05$). Comme chez les espèces de laboratoire, l'hyporéactivité à une stimulation thermique induite par un *stress* aigu existe donc bien chez les bovins. Néanmoins, contrairement à la plupart des espèces de laboratoire [6], cette hyporéactivité à la chaleur induite par le *stress* de la séparation ne semble pas contrôlée chez les bovins par les opiacés endogènes : l'injection préalable de naloxone, un antagoniste des récepteurs opiacés, altère peu la réponse à la stimulation thermique (figure 1). Par ailleurs, à l'inverse d'un *stress* aigu, un *stress* répété voire chronique, peut induire une hyperréactivité chez le rat [7]. Une expérimentation

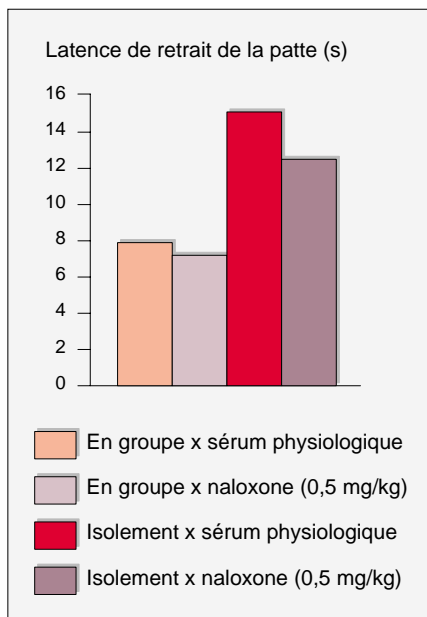


Figure 1. **Latence de retrait de la patte après stimulation thermique effectuée sur des vaches maintenues en groupe ou séparées temporairement de leurs congénères après avoir reçu une injection d'un antagoniste des récepteurs des opiacés.**

est en cours pour vérifier, chez les bovins, cette inversion des effets en fonction de la durée du stress.

La stimulation thermique au moyen d'un laser CO₂ permet donc d'évaluer la sensibilité physiologique des bovins et d'estimer les variations de celle-ci lors de stress. D'autres études doivent être engagées pour étudier les mécanismes neuroendocriniens impliqués dans le contrôle de la sensibilité à la stimulation thermique ■

1. Grant C, Upton RN, Kuchel TR. Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. *Aust Vet J* 1996; 73: 129-32.
2. Ley SJ, Livingston A, Waterman AE. The effect of chronic clinical pain on thermal and mechanical thresholds in sheep. *Pain* 1989; 39: 353-7.
3. Netto CA, Siegfried B, Izquierdo I. Analgesia induced by exposure to a novel environment in rats: effect of concurrent and post-training stressful stimulation. *Behav Neur Biol Contents* 1987; 48: 304-9.
4. Fanselow MS. Shock-induced analgesia on the formalin test: effects of shock severity, naloxone, hypophysectomy, and associative variables. *Behav Neurosci* 1984; 98: 79-95.
5. Boissy A, Le Neindre P. Behavioral, cardiac and cortisol responses to brief peer separation and reunion in cattle. *Physiol Behav* 1997; 61: 693-9.
6. Panksepp J, Herman BH, Vilberg T, Bishop P, DeEskenazi FG. Endogenous opioids and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980; 4: 473-87.

7. Gamaro GD, Xavier MH, Denardin JD, Pilger JA, Ely DR, Ferreira MBC, Dalmaz C. The effects of acute and repeated restraint stress on the nociceptive response in rats. *Physiol Behav* 1998; 63: 693-7.

Alain Boissy

Inra Theix, 63122 Saint-Genès-Champagnelle, France.

Jeffrey Rushen

Lennoxville, Agriculture Agri-Food-Canada, P.O. Box Lennoxville, Québec, J1M 1Z3 Canada.

Anne-Marie de Passillé

Lennoxville, Agriculture Agri-Food-Canada, P.O. Box Lennoxville, Québec, J1M 1Z3 Canada.

I. Veissier

INRA Theix, 63122 Saint-Genès-Champagnelle, France.

M.C. Terlouw

Inra Theix, 63122 Saint-Genès-Champagnelle, France.

Locomotion : genèse, contrôle et réadaptation fonctionnelle

Chez l'ensemble des vertébrés incluant l'homme, le rythme locomoteur de base responsable de l'oscillation de segments du corps (par exemple les poissons) ou l'alternance de flexion et d'extension dans les membres (les vertébrés supérieurs), résultent de l'activation de réseaux de neurones dont les propriétés cellulaires et les connexions sous-tendent cette rythmicité au niveau de la moelle épinière elle-même [1]. Puisque la rythmicité s'exprime dans la moelle épinière en l'absence de commandes des structures supraspinales et de signaux sensoriels périphériques, les réseaux de neurones responsables ont été appelés générateurs centraux de patrons (GCP) locomoteurs (figure 1). Les commandes locomotrices centrales et les signaux descendants ou périphé-

riques sont toutefois en interaction constante. Par exemple, la locomotion peut être modifiée par les signaux sensoriels et les signaux sensoriels sont aussi modifiés pendant la locomotion, rendant ainsi possible l'adaptation de la locomotion à l'environnement dans lequel elle se produit. Ces concepts ont aussi mené à des expériences chez l'homme qui offrent des pistes très prometteuses pouvant mener à des thérapies nouvelles. Ainsi, les recherches réalisées dans le cadre de notre programme de coopération ont porté autant sur les mécanismes fondamentaux responsables de la genèse et du contrôle de la locomotion et de la posture que sur des approches visant à améliorer les fonctions locomotrices après lésion de la moelle épinière. Des études sur les mécanismes de

genèse du rythme locomoteur ont été réalisées dans la moelle épinière de salamandres qui montrent deux modes de locomotion, la marche et la nage. Deux types d'activité rythmique surviennent lorsque la moelle épinière isolée *in vitro* est exposée à des agonistes du glutamate et de la sérotonine [2]. Des études sont aussi en cours pour caractériser l'organisation des réseaux de neurones qui sous-tendent ces activités rythmiques. D'autres études ont porté sur la récupération locomotrice après une lésion de la moelle épinière chez le rat. Deux approches ont été privilégiées : des greffes de cellules embryonnaires et la pharmacologie. Des cellules monoaminergiques embryonnaires ont été greffées dans la région de la moelle épinière caudale sur la lésion chez des rats ayant

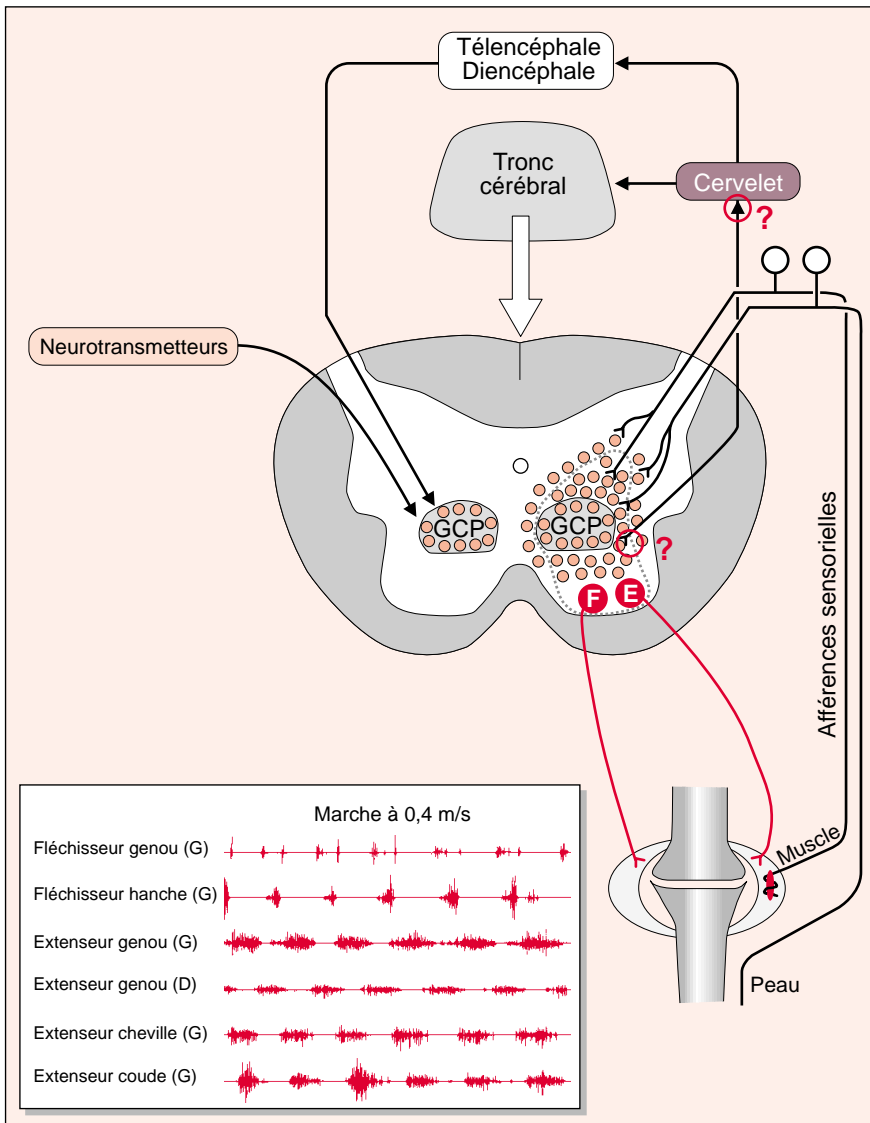


Figure 1. **Schéma d'organisation de contrôle de la marche chez le chat.** Un patron typique de marche à 0,4 m/s est illustré avec l'activité de différents muscles à gauche (G) et à droite (D) dans les membres postérieurs et un membre antérieur. Un générateur central de patron (GCP) formé d'interneurones organise cette rythmicité et commande les motoneurones fléchisseurs (F) et extenseurs (E) de même qu'il règle le niveau d'excitabilité de plusieurs autres types d'interneurones spinaux. Ce GCP est sujet aux influences descendantes du télencéphale et du tronc cérébral, aux neurotransmetteurs, de même qu'aux influx sensoriels (de la peau et des muscles) qui viennent adapter le patron de marche aux différentes conditions de l'environnement.

préalablement subi une section complète de la moelle épinière au niveau dorsal. Une nette amélioration de la fonction locomotrice est survenue lorsque la greffe réinnerve les deux premiers segments lombaires [3]. D'autres études ont été réalisées chez les patients atteints d'une lésion de la moelle épinière où les effets de la clo-

nidine (agoniste noradrénergique), administrée par voie intrathécale, ont été caractérisés sur les fonctions réflexes et la locomotion des patients [4-7]. Une diminution des réflexes de longue latence est apparue après clonidine. Les patients qui montraient au départ les déficits fonctionnels les plus importants ont aussi vu leur

capacité locomotrice significativement améliorée. Les résultats de ces études illustrent bien le chemin significatif déjà franchi vers la récupération des fonctions motrices chez les blessés médullaires à partir de concepts élaborés chez l'animal.

Des études sur les systèmes descendants ont montré que l'inactivation du noyau interposé du cervelet produit des déficits au cours des modifications volontaires de la locomotion [8]. Le contrôle postural est aussi très important pour la locomotion. Des études récentes ont porté sur l'évaluation des stratégies de stabilisation segmentaires du tronc et de la tête au cours de la marche avant et arrière chez les sujets sains [9, 10]. La stabilisation de la tête est la stratégie choisie pour assurer l'équilibre. Cependant, lorsque le niveau de difficulté augmente (marche arrière les yeux fermés sur sol mou), les sujets rigidifient aussi le tronc. Une autre série d'études a porté sur la contribution des signaux rétinien, vestibulaires, et proprioceptifs dans la localisation des objets de l'espace lors de la rotation passive du corps. Les résultats ont permis de montrer que la mise à jour d'une cible dans l'espace est plus précise lorsque la proprioception de la nuque est combinée aux informations vestibulaires [11].

En conclusion, les travaux réalisés dans le cadre du programme d'échanges ont permis de mieux approfondir les mécanismes impliqués dans la genèse du rythme locomoteur, de définir les contrôles sensoriels et supraspinaux du rythme et d'élaborer les meilleures stratégies thérapeutiques des troubles locomoteurs qui sont communs à différentes affections dégénératives ou traumatiques ■

- Rossignol S. Neural control of stereotypic limb movements. In: Rowel LB, Sheperd JT. *Handbook of physiology, section 12. Exercise: regulation and integration of multiple systems*. New York: Oxford University Press, 1996: 173-215.
- Déolve I, Branchereau P, Dubuc R, Cabelguen JM. Fictive patterns of rhythmic motor activity induced by NMDA in an *in vitro* brainstem-spinal cord preparation from an adult urodele amphibian. *J Neurophysiol* 1999 (sous presse).
- Gimenez y Ribotta M, Orsal D, Feraboli-Lohnherr D, Privat A, Provencher J, Rossignol, S. Kinematic analysis of recovered locomotor movements of the hindlimbs in paraplegic rats transplant

with monoaminergic embryonic neurons. In: Kiehn O, Harris-Warnick RM, Jordan LM, Hultborn H, Kudo N, eds. *Neuronal mechanisms for generating locomotor activity* 1998; 521-3.

4. Barbeau H, Marchand-Pauvert V, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Posture-related changes in heteronymous recurrent inhibition from quadriceps to ankle muscles in humans. *J Neurophysiol* 1999 (sous presse).

5. Barbeau H, Meunier S, Pauvert V, Pierrot-Deseilligny E. Modulation of recurrent inhibition during standing in man. *EEG Clin Neurophysiol* 1997; 1103: 165.

6. Remy-Neris O, Barbeau H, Daniel O, Boiteau F, Combeau M, Bussel B. The effects of intrathecal clonidine on spinal reflexes and on locomotion in incomplete paraplegic subjects. *Exp Brain Res* 1999 (sous presse).

7. Remy-Neris O, Denys D, Barbeau H, Daniel D, Bussel B. Effects of intrathecal clonidine on spinal reflexes, locomotion and bladder function in paraplegic human subjects. *EEG Clin Neurophysiol* 1998; 106: 30.

8. Rathelot JA, Lavoie S, Padel Y, Drew T. Effects of reversible inactivation of the interpositus nucleus on locomotion in intact cats. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 2043.

9. Nadeau S, Amblard B, Mesure S, Bourbonnais

D. Head and trunk stabilization strategies during forward and backward walking in healthy subjects. In: Arsenaault, AB, McKinley P, McFadyen B, eds. *Proceedings of the Twelfth Congress of International Society of Electrophysiology and Kinesiology (ISEKXII98)*. 1998: 344-5.

10. Nadeau S, Amblard B, Mesure S, Bourbonnais

D. Head and trunk stabilization strategies during backward and forward walking in healthy adults. *Gait Posture* 1999 (sous presse).

11. Blouin J, Labrousse L, Simoneau M, Vercher JL, Gauthier GM. Updating visual space during passive and voluntary head-in-space movements. *Exp Brain Res* 1998; 122: 93-100.

Réjean Dubuc

Cnrs, Université de Montréal, Faculté de médecine, CP 6128, succursale centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7 Canada.

Jean Massion

Cnrs UPR 9011, Laboratoire de neurobiologie et mouvement, 31, chemin Joseph-Aiguier, 13402 Marseille Cedex 20, France.

Serge Rossignol

Cnrs, Université de Montréal, Faculté de médecine, CP 6128, succursale centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7 Canada.

Analyses des effets thérapeutiques au plan moteur et cognitif des greffes de cellules mésencéphaliques dopaminergiques chez des patients atteints de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par des signes moteurs (tremblement de repos, rigidité, hypokinésie et instabilité posturale) et des déficits de nature neuropsychologique qui peuvent affecter diverses fonctions cognitives [1]. Nombre d'études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont démontré que ces troubles sont en grande partie associés à une dégénérescence chronique des neurones dopaminergiques du système nigrostriatal. L'approche pharmacologique avec la L-Dopa reste le traitement de référence de la MP, mais elle provoque la survenue, au bout de quelques années, de fluctuations des performances motrices (phénomène *On-Off*) et de mouvements anormaux involontaires (dyskiné-

sies). Le handicap induit par ces effets indésirables a encouragé la recherche d'autres thérapeutiques, notamment neurochirurgicales, comme les pallidotomies, les stimulations électriques profondes (du noyau sous-thalamique ou du pallidum) et les greffes de neurones dopaminergiques [2-4]. L'objectif poursuivi lors d'une greffe intrastriale de neurones dopaminergiques, prélevés chez le fœtus au décours d'interruptions volontaires de grossesse, est le développement d'une innervation dopaminergique dans le striatum qui vienne remplacer celle, défaillante, du patient parkinsonien. Cette approche, encore expérimentale, a montré une certaine efficacité à amender les signes moteurs de la maladie, ce qui a

même permis une réduction des doses de médicaments dopaminergiques chez certains malades [5-10]. Ces améliorations cliniques sont corrélées à la réinnervation dopaminergique du striatum de l'hôte telle qu'elle a pu être mesurée par le niveau de captage de la [¹⁸F]-Fluorodopa en tomographie par émission de positons (TÉP) [5, 11-16]. En revanche, l'effet des greffes neuronales sur les troubles intellectuels et cognitifs des patients parkinsoniens a été peu exploré. Seules quelques équipes ont testé une batterie d'épreuves neuropsychologiques avant et après la chirurgie, mais lorsqu'une telle évaluation était comprise, soit les données quantitatives n'étaient pas rapportées [17-18], soit les mesures utilisées étaient peu

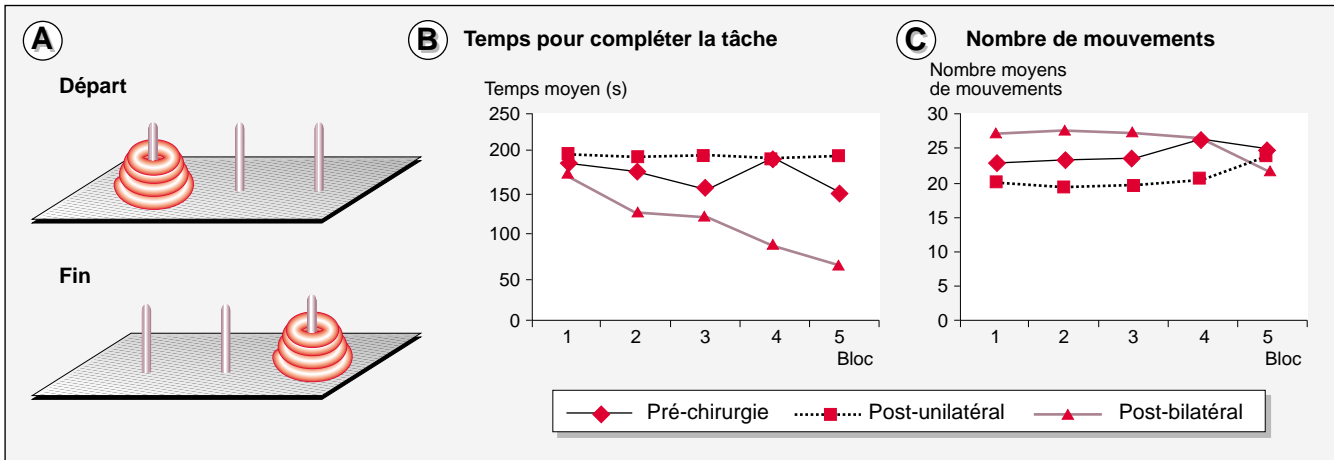


Figure 1. **A. Représentation schématique de l'épreuve d'apprentissage d'habiletés cognitives, la Tour de Hanoi.** La tâche consiste à déplacer les disques de grandeurs différentes de façon à reproduire la position de départ sur la troisième tige. Il est cependant nécessaire de suivre des règles précises: on doit utiliser une seule main, prendre un seul disque à la fois et le replacer immédiatement, ne pas placer un disque plus large au-dessus d'un plus petit, et compléter le problème en effectuant le moins de déplacements possibles. L'apprentissage de cette épreuve est mesuré par la diminution, avec la pratique, du temps et du nombre de mouvements requis pour résoudre le problème. Graphique illustrant (B) le temps moyen (s) et (C) le nombre moyen de mouvements qu'ont mis les patients à compléter la tâche avant la chirurgie, 1 an après la greffe unilatérale dans le putamen droit et enfin, 1 an après la bilatéralisation de la greffe. On note que seuls les patients ayant subi une greffe bilatérale ont démontré une diminution du temps nécessaire pour réaliser la tâche. Toutefois, on ne remarque aucune baisse du nombre de mouvements requis pour réussir l'épreuve avant et après les greffes.

	Pré-chirurgie	Post-unilatéral	Post-bilatéral
Groupe (nombre de patients)	5	4	4
Identification et âge (années)	GP (66) CC (47) RM (53) MA (59) MF (49)	GP (67) CC (48) RM (54) MA (60) -	GP (67) CC (49) RM (55) - MF (51)
Moyenne (années)		54,8 57,3	55,5
Sexe (féminin-masculin)	4; 1	3; 1	4; 0
Durée de la maladie avant la chirurgie (années)	GP (27) CC (9) RM (11) MA (17) MF (12)		
Stade de la maladie (Hoehn et Yahr)	Stades 4-5		
Délai entre l'intervention chirurgicale et l'évaluation neuropsychologique (mois)		GP (8) CC (13) RM (9) MA (5)	GP (9) CC (8) RM (6) - MF (10)
Délai entre les deux interventions chirurgicales (mois)			GP (9) CC (15) RM (15) MF (2)

sensibles aux fonctions cognitives, nécessitant un apport spécifique du striatum [19, 20]. Les objectifs de ce projet étaient donc : (1) d'étudier les effets à court et à long termes de greffes intrastriales bilatérales sur les fonctions cognitives en utilisant des tests qui ont montré une grande sensibilité aux dysfonctionnements du striatum chez les patients parkinsoniens [21-24], et pour lesquels la participation des noyaux du striatum a été démontrée chez des sujets sains grâce à des études d'activations avec la TEP [25-27]; et (2) de comparer les changements de performance aux épreuves cognitives à ceux obtenus lors de la mesure des paramètres moteurs, ainsi qu'à l'évolution de la fonction dopaminergique striatale après la greffe mesurée à l'aide de la TEP (^{18}F -Fluorodopa). Seuls les résultats aux tests moteurs et neuropsychologiques obtenus chez des patients greffés dans le département de neurosciences médicales du CHU Henri-Mondor de Créteil (France), qui ont déjà fait l'objet de communications scientifiques [28-29], seront rapportés dans cet article.

A ce jour, seuls 5 patients parkinsoniens, sélectionnés selon les critères du CAPIT (*Core Assessment Protocol for Intracerebral Transplantation* [30]) ont été inclus et évalués dans cette étude. Les patients ont été évalués avant, puis 1 an après la greffe unilatérale dans le putamen droit (sauf dans un cas) et, enfin, 1 an après la bilatéralisation de la greffe (Tableau I). Ces derniers ont reçu une transplantation bilatérale, dans trois régions (précommissurale, commissurale et postcommissurale) du putamen [9], de suspensions cellulaires produites à partir du mésencéphale ventral de fœtus humains de 6 à 9 semaines d'âge gestationnel. Les patients ont aussi été soumis à une évaluation comprenant les éléments suivants : une auto-évaluation quotidienne de l'état moteur, l'échelle UPDRS (*unified Parkinson's disease rating scale*), des tests mensuels à la L-Dopa réalisés après 12 heures de sevrage médicamenteux, et des tests moteurs chronométrés en phases *On* et *Off* tels que définis dans le CAPIT. De plus, les patients ont eu un examen en imagerie par résonance magnétique

Tableau II	
TESTS UTILISÉS LORS DE L'ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE	
• Fonctionnement cognitif global :	– Examen mini-mental (Folstein et McHugh, 1975) – Échelle de démence de Mattis (Mattis, 1976)
• Fonctions exécutives :	– Test modifié de tri de cartes de Wisconsin (Nelson, 1976) – Test de Stroop (Stroop, 1935) – Test de trails A et B (partie B)
• Fonctions verbales :	– Test de dénomination d'images de Snodgrass et Vanderwart (1980) – Test de fluence verbale (Benton et Hamsher, 1976)
• Fonctions visuoperceptuelles :	– Test de figures imbriquées (Pillon <i>et al.</i> , 1989) – Images à compléter (WAIS-R)
• Fonctions visuospatiales :	– Test d'organisation visuelle de Hopper (Hopper, 1995) – Dessins avec blocs (WAIS-R) – Images à compléter (Crocq, 1971) – Arrangement d'images (WAIS-R)
• Fonctions mnésiques :	– Répétitions de chiffres (WAIS-R) – Arithmétique (WAIS-R) – Tests des 15 mots de Rey (Rey, 1964) – Mémoire logique (WMS-R) – Reproduction visuelle (WMS-R) – Test Israël (Israël, 1988)
• Tests informatisés de la batterie CANTAB :	– Tour de Londres – Mémoire de travail spatial – <i>Attentional Set Shifting</i> – Reconnaissance spatiale et visuelle – Rappel différé d'appariement à l'échantillon
• Affect	– CES-D – Échelle d'auto-évaluation de la dépression (Zung, 1965)

nucléaire avant et après les greffes, et des mesures annuelles de la fonction dopaminergique striatale en TEP (^{18}F -Fluorodopa). Enfin, outre une évaluation clinique standard comprenant une variété de tests neuropsychologiques, des épreuves mesurant l'apprentissage d'habiletés motrices et cognitives (séquence visuomotrice répétée, poursuite rotatoire et Tour de Hanoi), ainsi que cinq autres épreuves provenant de la batterie informatisée CANTAB (*Tower of London, Spatial Working Memory, Attentional Set-Shifting, Pattern and Spatial Recognition, et Delayed Matching-to-Sample Tests*) ont été étudiées de façon parallèle aux examens de TEP avant et après les greffes (Tableau II). De façon générale, les résultats ont montré, après la greffe, des change-

ments notables de performance sur plusieurs mesures de nature motrice, cette amélioration étant plus marquée lors de l'évaluation suivant la seconde greffe. Toutefois, aucun changement significatif n'a été observé aux tests mesurant les capacités cognitives, exception faite des aspects moteurs imbriqués dans ces épreuves. En effet, de meilleurs résultats aux tâches motrices ont été observés aux sous-tests de l'échelle UPDRS dans la phase *Off*. Une amélioration des temps de réponse et une coordination œil-main accrue a aussi été observée, en l'absence de changements au niveau des capacités d'acquisition de ces diverses habiletés visuomotrices. La *figure 1* illustre de façon schématique les résultats obtenus lors des trois évaluations au test

de la Tour de Hanoi, lors duquel les patients devaient déplacer les disques un à un suivant des règles précises. Comme on peut le constater, seuls les patients ayant subi une greffe bilatérale ont démontré une diminution du temps nécessaire pour réaliser l'épreuve, sans aucune diminution du nombre de mouvements requis pour la réussir. En résumé, les données de la présente étude suggèrent que des greffes de neurones dopaminergiques fœtaux dans le putamen peuvent améliorer la bradykinésie chez le patient parkinsonien, mais que ce traitement n'a pas d'effet sur la bradyphrénie et sur d'autres fonctions cognitives ■

Remerciements

Nous aimerions remercier tout particulièrement les patients qui ont participé à cette étude. Nous souhaitons également remercier tous les membres du département des neurosciences médicales de Crêteil et du service hospitalier Frédéric-Joliot d'Orsay, et particulièrement A. Leroy, J.-P. Nguyen, M. Peschanski, G. Defer et Y. Samson dont le travail a permis l'exécution de ce projet.

1. Dubois B, Boller F, Pillon B, Agid Y. Cognitive deficits in Parkinson's disease. In: Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of neuropsychology*, vol 5. Amsterdam: Elsevier, 1991: 195-240.
2. Laitinen LV. Ventroposterolateral pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 41-52.
3. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 672-4.
4. Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1996; 19: 102-9.
5. Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA, et al. Bilateral fetal nigral transplantation into the post-commissural putamen in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 379-88.
6. Lindvall O, Sawle G, Widner H, et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172-80.
7. Lindvall O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. *NeuroReport* 1997; 8: III-X.
8. Mehta V, Spears J, Mendez I. Neural transplantation in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 292-301.
9. Peschanski M, Defer G, Nguyen JP, et al. Bilateral motor improvement and alteration of L-Dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of fetal ventral mesencephalon. *Brain* 1994; 117: 487-99.
10. Spencer DD, Robbins RJ, Naftolin F, et al. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1541-8.

11. Lindvall O, Brundin P, Widner H, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990; 247: 574-7.
12. Remy P, Samson Y, Hantraye P, et al. Neural grafting in five parkinsonian patients: correlations between PET and clinical evolution. *Ann Neurol* 1995; 38: 580-8.
13. Remy P, Hantraye P, Samson Y. La tomographie par émission de positons, un outil de recherche fondamentale devenu indispensable à la recherche clinique: l'exemple des greffes neuronales dans la maladie de Parkinson. *Med Sci* 1999; 15: 490-5.
14. Wenning GK, Odin P, Morrish P, et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 95-107.
15. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 327: 1118-24.
16. Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 383-93.
17. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46: 615-31.
18. Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, et al. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 237: 1549-55.
19. Leroy A, Michelet D, Mahieux F, et al. Examen neuropsychologique de 5 patients parkinsoniens avant et après greffe neuronale. *Rev Neurol* 1996; 152: 158-64.
20. Sass KJ, Buchanan CP, Westerveld M, et al. General cognitive ability following unilateral and bilateral fetal ventral mesencephalic tissue transplantation for treatment of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 680-6.
21. Doyon J, Gaudreau D, Laforce RJR, et al. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn* 1997; 34: 218-45.
22. Doyon J, Laforce RJr, Bouchard G, et al. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia* 1998; 36: 625-41.
23. Owen AM, James M, Leigh PN, et al. Frontostriatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 1727-51.
24. Owen AM, Beksinska M, James M, et al. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1993; 31: 627-44.
25. Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans AC. Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 637-48.
26. Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 353-64.
27. Owen AM, Doyon J. The cognitive neuropsychology of Parkinson's disease: a functional neuroimaging perspective. In: Stern G, ed. *Parkinson's disease*. *Adv Neurol* 1999 (sous presse).

28. Lafleur MF, Owen AM, Remy P, et al. Assessment of motor and cognitive functions after unilateral grafts of dopamine neurons in patients with Parkinson's disease: a preliminary report. *Soc Neurosci Proc* 1997; 23: 542.
29. Jackson PL, Owen AM, Remy P, et al. Bilateral putamen grafts of dopaminergic neurons in Parkinson's disease improve motor but not cognitive function. *Soc Neurosci Proc* 1998; 24: 1223.
30. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992; 7: 2-13.

Julien Doyon

Département de psychologie, Université Laval, Québec, Canada; Unité McConnell d'imagerie du cerveau, Institut neurologique de Montréal, Université McGill, Montréal, Canada et Groupe de recherche en réadaptation physique, IRDPQ, Site François-Charon, 525, boulevard Wilfrid-Hamel, bureau B-77, Québec, G1M 2S8, Canada.

Adrian M. Owen

MRC Cognition and Brain Sciences Unit, 5, Chaucer Road, Cambridge, CB2 2EF, Royaume-Uni.

Philip L. Jackson

Groupe de recherche en réadaptation physique, IRDPQ, site François-Charon, 525, boulevard Wilfrid-Hamel, bureau B-77, Québec, G1M 2S8, Canada.

Martin Lafleur

Groupe de recherche en réadaptation physique, IRDPQ, Site François-Charon, 525, boulevard Wilfrid-Hamel, bureau B-77, Québec, G1M 2S8, Canada.

Pierre Césaro

Département de neurosciences, CHU Henri-Mondor (AP/HP) et Inserm U. 421, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

Philippe Remy

Département de neurosciences, CHU Henri-Mondor (AP/HP), 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France et Commissariat à l'énergie atomique, Service hospitalier F.-Joliot, Orsay, France.

Les déficits des fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer

Le vieillissement de la population pose des problèmes de santé publique croissants. Par exemple, l'atteinte des fonctions cognitives découlant de l'installation d'une démence, et la perte de l'autonomie de la personne qui en découle, représentent un défi considérable pour l'avenir. En l'absence d'un marqueur biologique, le diagnostic se fonde, dans une large mesure, sur un examen du fonctionnement cognitif des sujets. Le développement de tests neuropsychologiques sensibles pour étudier les fonctions cognitives atteintes précocement est un enjeu important. La maladie d'Alzheimer est l'une des formes les plus fréquentes de démence et représente environ 70 % des cas. Certains travaux suggèrent que les déficits des fonctions exécutives (ou processus de contrôle) comptent parmi les premiers signes de l'installation de cette maladie [1, 2]. Toutefois, ces déficits restent encore mal connus.

Dans le cadre d'une collaboration franco-québécoise dont les responsables sont Jean-François Démonet et Yves Joanette, une équipe de chercheurs de Montréal (Québec) et une autre de Bordeaux (France) ont uni leurs efforts pour étudier les troubles cognitifs précoces de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. L'objectif général de leur collaboration est de caractériser les déficits des processus de programmation et d'inhibition dans la maladie d'Alzheimer. Les processus de programmation permettent l'élaboration et l'organisation des conduites selon un plan structuré. Les processus d'inhibition interviennent dans la sélection des seuls éléments nécessaires à la tâche en cours en éliminant tous les éléments susceptibles de gêner cette tâche (éléments perceptifs et éléments moteurs). Ils permettent en particulier d'inhiber la survenue de réponses automatiques (réponses qui

interviennent dans un certain contexte, indépendamment de la volonté du sujet) qui peuvent perturber la réalisation de la tâche.

Le protocole mis au point comportait le test dit de « La Tour de Londres » développé par Shallice [3]. Ce test a été adapté pour pouvoir être réalisé chez une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Le matériel du sujet est constitué d'un support avec trois tiges et de trois boules de couleurs différentes situées sur les tiges (*figure 1*). La tâche du sujet consiste à reproduire une configuration d'emplacement des boules identique à la configuration présentée sur le support de l'expérimentateur, et en utilisant une seule main, ce qui implique une planification à l'avance de l'ensemble des déplacements des boules sur les tiges. Les problèmes étaient de difficulté croissante (de un mouvement à cinq mouvements des boules nécessaires) et organisés de manière hiérarchique, les problèmes simples étant intercalés avec les plus complexes.

Les résultats à l'exécution de cette tâche ont montré que les patients

présentaient un déficit marqué de la programmation. Les problèmes à un ou deux mouvements étaient dans l'ensemble bien réussis, ce qui témoignait d'une bonne compréhension de la tâche. En revanche, les problèmes plus complexes, qui exigeaient une réelle programmation, n'étaient, pour leur part, pas résolus. L'analyse qualitative a révélé la présence d'un nombre croissant d'échecs découlant d'une rupture de consigne à mesure que la complexité des problèmes s'accroissait. La manipulation des rapports spatiaux projectifs (haut/bas, droite/gauche) n'était pas en cause. Par ailleurs, les défauts d'inhibition étaient apparents dans certains problèmes impliquant la présence de pièges (par exemple la présence d'un « incitateur négatif » conduisait le sujet à mettre une des boules dans la position finale par rapport au modèle alors que cette action nuisait à la réussite du problème) [2].

Le protocole utilisé comportait en outre des épreuves de sériation consistant à faire reproduire sur une ligne des séries d'unités comme par exemple des lettres (par exemple, N

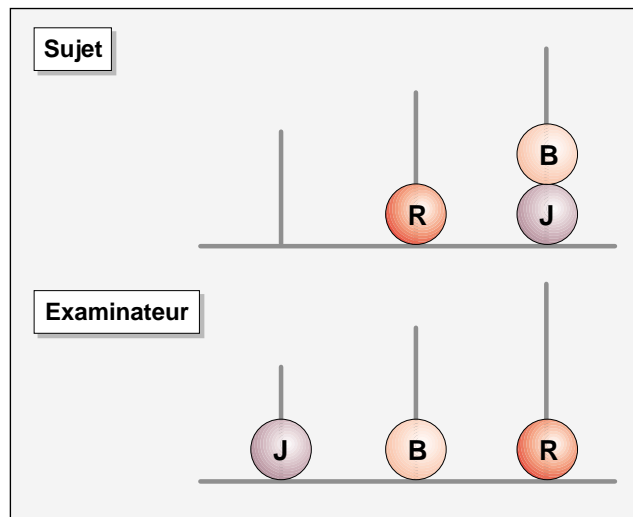


Figure 1. **Problème à 5 mouvements dans l'épreuve dite de la Tour de Londres.** Version adaptée par l'équipe de Bordeaux.

M M ou V W W). La reproduction d'une telle série implique à la fois la mise en jeu de routines automatisées puis leur inhibition pour pouvoir passer d'une unité à l'autre.

Dans ces tâches de sériation, une augmentation du nombre d'erreurs dans la production et une réduction de la vitesse de réalisation de la tâche ont été observées chez les sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante par rapport aux sujets âgés normaux. L'analyse qualitative a montré, entre autre, la présence de persévérations (c'est-à-dire répétitions incontrôlées d'éléments) et d'intrusions (c'est-à-dire apparition de lettres appartenant à une série précédemment réalisée) [3, 4].

En résumé, ces données ont mis en lumière des déficits dans deux dimensions complémentaires. D'une part, ces patients présentent des difficultés de programmation. D'autre part, ils montrent des déficits d'inhibition res-

pensables des difficultés à terminer une action (persévération), à passer d'une action à une autre et à résister aux interférences, internes ou externes (intrusions). Ce travail peut contribuer au développement d'outils d'évaluation neuropsychologiques sensibles permettant de mettre en évidence des altérations cognitives ayant une valeur prédictive quant à l'installation d'une démence ■

1. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, *et al.* Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998 ; 121 : 135-41.
2. Lafèche G, Albert M. Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1995 ; 9 : 313-20.
3. Shallice, T. Specific impairment of planning. *Phil Trans Roy Soc London* 1982, 298, 199-209.
4. Rainville C, Fabrigoule C, Amieva H, Dartigues JF. Problem solving deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type on a Tower of London Task. *Brain Cogn* 1998 ; 37 : 135-7.
5. Rainville C, Amieva H, Lafont S, Fabrigoule C. Les déficits de sériation dans la démence de type Alzheimer. *Science et Comportement* 1998 ; 27 : 187.

6. Rainville C, Amieva H, Lafont S, Fabrigoule C. Frontal system impairments in dementia of Alzheimer type. 6th International Conference on Alzheimer's disease and related disorders, July 1998. Amsterdam, The Netherlands, 1998 : 42.

Constant Rainville

Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4565 Reine-Marie, Montréal, Québec, H3W 1W5 Canada.

Colette Fabrigoule

Épidémiologie, Santé publique et développement, Inserm U. 330, Université Victor-Segalen, Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.

Constant Rainville bénéficie d'une bourse de l'Association France Alzheimer et troubles apparentés (1998-1999).

Formes sporadiques et familiales de la narcolepsie en France et au Québec

La narcolepsie est une maladie de la veille et du sommeil associant deux symptômes majeurs (accès de sommeil récurrents et cataplexies) et deux symptômes mineurs (hallucinations hypnagogiques et paralysies du sommeil). La narcolepsie a pour caractéristique physiologique principale un endormissement en sommeil paradoxal et comme caractéristique immuno-génétique l'association à HLA DR2-DQ1. La prévalence de la maladie est d'environ 0,026 %. Les formes familiales de la narcolepsie, connues dès sa description princeps en 1877 [1], sont actuellement bien caractérisées avec deux formes phénotypiques individualisées, la forme classique associant les deux symptômes majeurs et la forme mineure caractérisée par des accès de sommeil récurrents isolés (ASRI). L'association de la narcolepsie à HLA DR2-DQ1 (typage sérologique) puis plus précisément à HLA DRB1*1501-

DQB1*0602 (typage oligonucléotidique) dans plus de 98 % des cas est connue depuis 1983 [2]. Par la suite, DQB1*0602 s'est avéré être le meilleur marqueur pour la narcolepsie, DRB1*1501 étant parfois négatif dans certains groupes ethniques (30 % chez les Afro-américains) [3, 4]. Par ailleurs, plusieurs études familiales ont montré que les cas de narcolepsie familiale seraient plus souvent DQB1*0602 négatifs que les cas sporadiques; toutefois, nombre de ces études correspondent soit à des familles isolées DR2 négatives soit à des groupements de familles d'origine ethnique différente ou des familles comprenant des sujets narcoleptiques et des sujets atteints de somnolence diurne excessive insuffisamment caractérisée [5-7].

Nous avons étudié les formes phénotypiques et génotypiques familiales de deux importantes populations de narcoleptiques à Montpellier (France) et

à Montréal (Québec). Ce choix a été motivé pour des raisons d'ordre génétique (origine ethnique semblable dans 74 % des cas), d'ordre environnemental (les facteurs environnementaux étant différents) et d'ordre démographique (la taille des familles étant différente, large au Québec et modérée en France). Trois cents narcoleptiques français (208 hommes, 92 femmes) et 189 canadiens (108 hommes, 81 femmes) ont été étudiés, un arbre généalogique au 2^e degré effectué chez 250 propositus en France et 151 au Québec. Un questionnaire d'Epworth a été envoyé aux apparentés, des questionnaires d'hypersomnie de Montpellier et de la narcolepsie de Stanford à ceux atteints de somnolence diurne excessive afin d'en préciser le phénotype et d'écarter les autres causes de somnolence. 18 propositus français (7,2 %) ont une histoire familiale de narcolepsie et 15 québé-

Tableau I
DIFFÉRENCES OBTENUES ENTRE LES POPULATIONS
FRANÇAISE ET QUÉBÉCOISE

Parents	Nombre		Frères et sœurs de narcoleptiques		Frères et sœurs atteints d'ASRI	
	France	Québec	France	Québec	France	Québec
Narcoleptiques	8	2	1/25	1/7	2/25	0/7
ASRI	28	41	0/53	5/217	12/53	18/217
Normaux	200	108	4/512	1/507	16/512	9/507
Population jointe	236	151	5/590	7/731	30/590	27/731

cois (9,9%). Quarante cinq propositus (18%) ont une histoire familiale d'accès de sommeil récurrents isolés en France et 47 au Québec (31,1%). Considérant la plus récente évaluation de la prévalence de la narcolepsie (0,026%) [8], le risque empirique pour la narcolepsie est de 46,5 en France et de 33,4 au Québec. Le coefficient de ségrégation pour la narcolepsie et les accès de sommeil récurrents isolés est de 0,19 en France et de 0,107 au Québec. Ces données ne sont pas compatibles avec un modèle d'hérédité de type mendélien.

En France, seulement 9 propositus (3,8%) (tous appartenant à des formes sporadiques) des 233 narcoleptiques typés sont HLA DR2 et/ou DQ1 négatifs et, au Québec, 5 (dont 1 appartenant à des formes multiples) sur les 139 propositus. Parmi les apparentés narcoleptiques, 7 ont été typés en France dont 2 sont négatifs et 8 au Québec dont 1 négatif. Parmi les apparentés atteints d'ASRI, 24 ont pu être typés en France avec 14 sujets négatifs (58,3%).

La prévalence de la narcolepsie familiale avec cataplexie est faible.

Les différences obtenues entre les deux populations française et québécoise (Tableau I) concernant le risque empirique et le coefficient de ségrégation peuvent en partie être expliquées par la présence de facteurs environnementaux différents. Le mode de transmission de la maladie paraît multifactoriel, des facteurs génétiques et environnementaux paraissent tous deux impliqués. La contribution de HLA apparaît plus faible dans les formes familiales de la narcolepsie et de façon plus marquée dans les ASRI. Cette constatation est très importante puisque dans ce cas la contribution de HLA à la transmission de la narcolepsie pourrait être faible et la susceptibilité à la narcolepsie trouvée chez les apparentés relever de facteurs génétiques non HLA. L'hypothèse d'un gène, non lié au système HLA, responsable de la prédisposition ou de la transmission de la maladie mérite d'être étudiée par criblage systématique du génome dans des familles étendues françaises et québécoises ■

- Westphal C. Eingetümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1877; 7: 631-5.
- Honda Y, Asaka A, Tanaka Y, Juji T. Discrimination of narcoleptic patients by using genetic markers and HLA. *Sleep Res* 1983; 12: 254.
- Mignot E, Lin X, Arrigoni J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in caucasians and black Americans. *Sleep* 1994; 17: S60-7.
- Mignot E, et al. Extensive HLA Class II studies in 58 non DRB*15 (DR2) narcoleptic patients with cataplexy. *Tissue Antigens* 1997; 49: 329-41.
- Honda Y. Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences. In: Honda Y, Juji T, eds. HLA in narcolepsy. Berlin: Springer Verlag, 1988; 24-57.
- Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy: *Lancet* 1989; 335: 1376-9.
- Nevsimalova S, Mignot E, Sonka K, Arrigoni L. Familial aspects of narcolepsy-cataplexy in the Czech Republic. *Sleep* 1997; 20: 1021-6.
- Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: S7-12.

Yves Dauvilliers

Service de neurologie B, Hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier, France.

P. Lesperance

Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400, boulevard Gouin, Ouest, Montréal, Québec, H4J 1C5 Canada.

Jacques Montplaisir

Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400, boulevard Gouin, Ouest, Montréal, Québec, H4J 1C5 Canada.

Michel Billiard

Service de neurologie B, Hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier, France.

Étude de l'accès aux soins et des modalités des traitements dentaires reçus par les personnes porteuses d'une trisomie 21 en France

Les personnes porteuses d'une trisomie 21 (T 21) se caractérisent par une forte incidence d'anomalies anatomiques, fonctionnelles et développementales du complexe bucco-facial. Cependant, les informations concernant les traitements dentaires qu'ils reçoivent ainsi que leur accès aux soins sont très rares [1]. Quelques informations existent à propos des habitudes d'hygiène dentaire et de la distribution de soins d'hygiène buccale dans des groupes isolés de personnes porteuses d'une T 21 [2-5]. De même, l'incidence carieuse ainsi que les besoins de traitements parodontaux ont été décrits pour de petits échantillons de ces patients [6-9]. Un certain déficit en traitements adaptés a d'ailleurs été noté. Des barrières de nature physique, sociologique et financière partagées par l'ensemble de ces personnes ont été évoquées pour expliquer ces problèmes d'accès aux soins dentaires [10-12]. Toutefois nous ne disposons que de très peu d'informations sur les traitements dentaires dispensés aux personnes T 21 et sur la façon dont ces traitements varient d'un pays ou d'une région à l'autre. La question est d'autant plus cruciale en France où aucun service dentaire spécialisé ne prend en charge les personnes ayant besoin de soins spécifiques [13]. De plus, contrairement aux populations nord-européennes ou nord-américaines, les Français ont tendance à consulter un dentiste lorsqu'un problème se déclare plutôt que dans le cadre de visites régulières à visée préventive [14].

L'objectif de ce travail consiste à décrire les conditions d'accès aux soins et les modalités de traitements pour un groupe de personnes porteuses d'une

T 21 en les comparant à l'un de leurs frères et sœurs. Les corrélations du mode de traitements reçus dans le groupe T 21 ont été recherchées.

Les données ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire en langue française, récemment validé et qui fournit une mesure de l'état de santé buccal chez les personnes porteuses d'une T 21. Le questionnaire OADS est conçu pour être rempli par les parents de familles concernées par la trisomie 21. Il comporte 40 questions qui concernent 7 domaines relatifs aux problèmes de l'accès aux soins, des fonctions orales, du développement, des déficiences, des symptômes, de la douleur et d'une évaluation globale de la santé buccale et générale.

Il s'agit d'une étude transversale portant sur un échantillon de familles réparties sur le territoire français. L'échantillon a été constitué par des parents participant à une conférence nationale organisée par la Fédération des Associations pour l'Insertion sociale des personnes porteuses d'une Trisomie 21 (FAIT 21). Les parents devaient remplir deux questionnaires, l'un pour l'enfant porteur d'une trisomie 21, l'autre pour son frère ou sa sœur, non trisomique, le plus proche en âge. Trois cent cinquante questionnaires ont été distribués à la conférence. 204 familles (58,3%) ont renvoyé les questionnaires, parmi lesquelles 161 familles avaient pu répondre également pour un autre de leurs enfants, non porteur du syndrome.

Les analyses décrites dans cet article concernent l'association entre les traitements dentaires et les différents indicateurs d'accès aux soins, de fonction, de problèmes de développement, de déficience, de symp-

tômes ainsi que des variables sociodémographiques. Afin d'analyser ces relations en calculant les rapports des cotes pour l'apparition des problèmes (odds ratio: OR), le facteur âge a été converti en une variable dichotomique en déterminant la position de chaque valeur par rapport à l'âge médian du groupe T 21, c'est-à-dire 8 ans. En premier lieu, des analyses bivariées ont été réalisées sur les variables indépendantes observées. Une analyse de régression multiple a ensuite été réalisée en utilisant la technique d'élimination rétrograde, afin d'étudier les variables présentant une association significative avec la présence de traitements dentaires dans le groupe porteur d'une T 21.

L'âge moyen du groupe T 21 (9,6 ans) est significativement inférieur à celui du groupe témoin (11,8 ans). La distribution des sexes était presque égale à un dans les deux groupes. Les parents rapportent que leur enfant trisomique consulte plus souvent un dentiste (41,0%) et reçoit moins de traitements dentaires que leur enfant non trisomique (37,9%). Parmi les variables sociodémographiques testées (âge, sexe et région de résidence en France), l'âge était fortement corrélé à la fois à la fréquence des visites annuelles chez le dentiste et à la présence de traitements dentaires. Dans les analyses bivariées où l'âge était la variable contrôlée, la fréquence des visites annuelles chez le dentiste des enfants trisomiques est significativement plus grande que pour leur frère ou sœur non trisomique (OR:2,5; IC 95% : 1,4-5,0). Ils ont cependant moins de chance de recevoir un traitement que les enfants non trisomiques (OR:0,5; IC 95% : 1,2-0,9).

Tableau I
ÉVALUATION DES VARIABLES ASSOCIÉES
À LA PRÉSENCE DE TRAITEMENTS DENTAIRES

Variable	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %
Enfant plus âgé (0-8 ans = 0 ; > 8 ans = 1)	7,8	2,9-20,8
Visite dentaire annuelle non = 0 ; oui = 1	10,2	4,2-26,3
Visite annuelle chez le cardiologue non = 0 ; oui = 1	0,2	0,1-0,5
Incompétence labiale pendant les repas ; non = 0 ; oui = 1	0,4	0,1-0,9
Rots pendant les repas non = 0 ; oui = 1	0,4	0,2-1,0
Retard de la chute des dents temporaires ; non = 0 ; oui = 1	2,8	1,1-7,2

Pour le groupe T 21, et avec les analyses bivariées dans lesquelles l'âge était la variable contrôlée, les enfants consultant un cardiologue au minimum une fois par an reçoivent moins de traitements dentaires que les autres (OR: 0,3; IC 95 % : 0,1-1,0). De même les enfants consultant un orthophoniste ont significativement plus de chance d'être soignés (OR: 4,8; IC 95 % : 1,2-20,0). Des analyses bivariées avec l'âge comme variable contrôlée ont également été réalisées dans le groupe T 21 afin de rechercher des associations entre la présence de traitements dentaires et plusieurs indicateurs comme la fonction, les dysfonctionnements et la sémiologie buccale. Les enfants trisomiques pour lesquels la chute des dents temporaires a été retardée ont reçu significativement plus de traitements dentaires (OR: 3,2; IC 95 % : 1,3-8,3). De plus, il y a une tendance, bien que cela n'atteigne pas la significativité statistique, à ce que les enfants qui présentent une incompétence labiale au cours des repas ou pour une protrusion linguale aient un accès aux soins plus faible (respectivement : OR: 0,4; IC 95 % : 0,1-1,1 et OR: 0,5; IC 95 % : 0,2-1,1). Finalement, une analyse de régression logistique multiple a été réalisée, uniquement dans le groupe T 21, afin d'évaluer les

variables associées à la présence de traitements dentaires (Tableau I).

La nature de l'échantillon et l'origine des données constituent une limite pour cette étude. Cependant, ce travail constitue la première étude de l'accès aux soins dentaires et de la distribution de traitements pour une population porteuse d'une T 21. Les résultats suggèrent que les personnes porteuses d'une T 21 consultent plus souvent un dentiste, mais reçoivent paradoxalement moins de traitements que leurs frères ou sœurs. Dans le groupe T 21, les sujets plus âgés, ceux qui se rendent chez le dentiste au moins une fois par an et ceux qui ont présenté un retard de chute des dents temporaires ont plus de chance de recevoir des traitements dentaires. En revanche, ceux dont les parents rapportent qu'ils consultent annuellement un cardiologue et présentent une incompétence labiale et des rots pendant les repas ont une chance réduite de recevoir des traitements dentaires. Ainsi, la variable « consultation chez le cardiologue » est interprétée comme étant un indicateur de pathologie cardiaque, et les variables « incompétence labiale », « protrusion de langue » et « rots pendant les repas » comme des indicateurs de problèmes comportementaux et de compliance en présence du dentiste ■

- Hennequin M, Faulks D, Veyrune JL, Bourdiol P. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review. *Dev Med Child Neurol* 1999 ; 41 (sous presse).
- Randell DM, Harth S, Seow WK. Preventive dental health practices of non-institutionalized Down syndrome children: a controlled study. *J Clin Ped Dent* 1992 ; 16 : 225-9.
- Vigild M. Periodontal conditions in mentally retarded children. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1985 ; 13 : 180-2.
- Shapira J, Stabholz A. A comprehensive 30-month preventive dental health program in a pre-adolescent population with Down's syndrome: a longitudinal study. *Spec Care Dent* 1996 ; 16 : 33-7.
- Tesini DA. Age, degree of mental retardation, institutionalization and socioeconomic status as determinants in the oral hygiene status of mentally retarded individuals. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1980 ; 8 : 355-9.
- Stabholz A, Mann J, Sela M, Schurr D, Dori S, Shapira J. Caries experience, periodontal treatment needs, salivary pH, and Streptococcus mutans counts in a preadolescent Down syndrome population. *Spec Care Dent* 1991 ; 11 : 5 : 203-8.
- Vigild M. Dental caries experience among children with Down syndrome. *J Ment Def Res* 1986 ; 30 : 271-6.
- Ulseth JO, Hestnes A, Stovner LJ, Storhaug K. Dental caries and periodontitis in persons with Down syndrome. *Spec Care Dent* 1991 ; 11 : 71-3.
- Maclaurin ET, Shaw L, Foster TD. Dental caries and periodontal disease in children with Down syndrome and other mentally handicapping conditions. *J Paediat Dent* 1985 ; 1 : 15-9.
- Leahy J, Lennon MA. The organization of dental care for school children with severe mental handicap. *Commun Dent Health* 1985 ; 3 : 53-9.
- Storhaug K. Barriers to utilization of dental health services in a group of disabled Norwegian adults. *Acta Odontol Scand* 1988 ; 46 : 241-6.
- Lo GL, Soh G, Vignehsa H, Chellappah NK. Dental service utilization of disabled children. *Spec Care Dent* 1991 ; 11 : 5 : 194-6.
- Hennequin M, Tubert S. Prise en charge des patients handicapés par les chirurgiens dentistes du Puy-de-Dôme. *Inf Dent* 1999 (sous presse).
- Tubert-Jeannin S, Morel-Papernot A, Woda A. Evaluation of a dental benefit plan for children conducted in Auvergne, France since 1992. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1998 ; 26 : 272-82.

Paul Allison

Faculté de médecine dentaire, université McGill, 740, avenue Docteur-Penfield, Montréal, Québec, H3A, 1A4 Canada.

Martine Hennequin

Faculté de chirurgie dentaire, Université d'Auvergne, 11, boulevard Charles-de-Gaulle, 63000 Clermont-Ferrand, France.