

1 - RESUME DU PROJET DE RECHERCHE *(en français ou en anglais – 1 page maximum)*

Les noyaux profonds cérébelleux : une cible potentielle dans le traitement du tremblement essentiel ?

Le tremblement essentiel est l'une des pathologies neurologiques les plus répandues mais son étiologie reste, pour le moment, mal comprise. Néanmoins, il est admis que le dysfonctionnement de certains circuits transcérébelleux est en grande partie responsable de la genèse du tremblement symptomatique associé à cette maladie.

La modélisation animale constitue un outil de choix dans la compréhension des mécanismes pathophysiologiques mis en œuvre dans le tremblement essentiel. En outre, les études portant sur l'animal ont permis d'explorer la possible implication de l'altération fonctionnelle de la voie olivo-cérébelleuse dans celui-ci. Ce type d'études fait généralement appel à l'injection d'harmaline chez des souris ou des rats. L'harmaline est une β -carboline qui provoque notamment la synchronisation des décharges rythmiques des projections olivaires à destination du cervelet. Elle induit, chez l'animal, un tremblement dont la fréquence se situe entre 8 et 14 Hz. L'utilisation d'harmaline, au-delà du fait que le composé permet de mimer le tremblement observé chez l'homme, se justifie également par le fait qu'on retrouve des taux anormalement élevés d'harmane, un composé très proche, dans le sang de certains patients.

Les travaux reposant sur l'injection d'harmaline chez l'animal se focalisent généralement sur les conséquences cellulaires et neurochimiques de l'activation olivo-cérébelleuse sur les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux. Or, des données préliminaires obtenues au laboratoire par la technique de microdialyse sur des rats Wistar ont permis de montrer que l'infusion unilatérale d'harmaline dans les noyaux profonds y provoque une libération massive de glutamate. Par ailleurs, les premiers tests moteurs que nous avons utilisés suggèrent qu'une injection in loco du produit dans ces mêmes noyaux s'exprime, sur le plan comportemental, par une légère ataxie.

Notre objectif est de préciser ces données préliminaires. Il s'agirait principalement d'évaluer les conséquences neurochimiques d'une infusion bilatérale d'harmaline sur la transmission glutamatergique dans les noyaux profonds chez des rats Wistar adultes. En effet, une infusion bilatérale devrait nous permettre de neutraliser l'éventuelle compensation interhémisphérique qui pourrait survenir dans le modèle unilatéral (cela devrait également nous permettre de nous rapprocher de la phénoménologie du tremblement essentiel qui ne s'exprime pas de manière unilatérale !). Conformément à l'hypothèse selon laquelle des phénomènes excitotoxiques liés à l'hyperactivité glutamatergique participeraient à la physiopathologie du tremblement essentiel, nous aimerions aussi mesurer les taux d'ARNm spécifiques de protéines possiblement impliquées dans ce type de toxicité (PGC1 α , SOD2, cytochrome oxydase) dans le système olivo-cérébelleux. Avant que les animaux soient sacrifiés, nous souhaiterions mesurer le plus finement possible les implications motrices de l'infusion d'harmaline. A cet égard, nous avons pu constater qu'au-delà d'un tremblement caractéristique, l'injection intrapéritonéale du composé provoque des déficits moteurs qui n'ont, à notre connaissance, jamais été décrits précisément dans la littérature. Nous aimerions donc, parallèlement, caractériser plus avant ces déficits afin de poser les éventuelles limites du modèle harmaline. A cette occasion, nous évaluerions l'efficacité de la prégabaline, un bloqueur de canaux calciques permettant probablement d'atténuer la libération de glutamate, sur le tremblement induit par l'harmaline. Dans le dernier volet de notre étude, nous testerions les effets protecteurs de la prégabaline contre la toxicité de l'harmaline en culture cellulaire (cellules issues de neuroblastomes).

Les résultats de ce projet pourraient désigner de nouvelles cibles pharmacologiques dans le traitement du tremblement essentiel, en particulier les récepteurs impliqués dans la neurotransmission glutamatergique au sein des noyaux profonds du cervelet.