

UNIVERSITE DU QUEBEC

MEMOIRE

PRESENTÉ A

L'UNIVERSITE DU QUEBEC A TROIS-RIVIERES

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAITRISE EN PSYCHOLOGIE

PAR GILBERT TANGUAY

L'INSUFFISANCE CIRCULATOIRE ET CERTAINS

DE SES EFFETS COMPORTEMENTAUX CHEZ

LA SOURIS DE LABORATOIRE

FEVRIER 1990

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre premier - Fonctions du réseau cérébrovasculaire	7
Contexte théorique et expérimental	8
Hypothèses	42
Chapitre II -	44
Description de l'expérience	45
Méthodes d'analyse	51
Résultats	51
Interprétation des résultats	56
Chapitre III - Discussion	58
Conclusion	66
Références	70

Résumé

Ce travail, à caractère exploratoire, avait pour but de démontrer par le biais de la méthode expérimentale quels pouvaient être les effets en termes de symptomatologie sur le comportement de la souris de laboratoire, suite à la ligature unilatérale de l'une ou l'autre de ses artères carotides internes. Les deux souches consanguines de souris examinées ont été les DBA/2J et les C57BL/6J. Les souris ont d'abord été soumises à deux types d'évaluation de leur comportement: l'équilibration en marche avant ou arrière sur une tige tournante à vitesse constante et la prise de force maximale de leurs pattes antérieures. Une deuxième étape consistait à évaluer l'impact du traitement sur l'irrigation par capillaires du cerveau de la souris. Les résultats obtenus reflètent pour une bonne part les différences comportementales enregistrées entre les souches C57BL/6J et DBA/2J, et fréquemment des différences significatives entre les sujets expérimentaux et témoins en rapport avec l'insuffisance circulatoire induite. D'autre part, les résultats concernant l'étude anatomique des capillaires cérébraux sont, eux, moins concluants. Le repère anatomique soumis à l'étude microscopique était celui du noyau caudé dans sa superficie antéro-postérieure.

Introduction

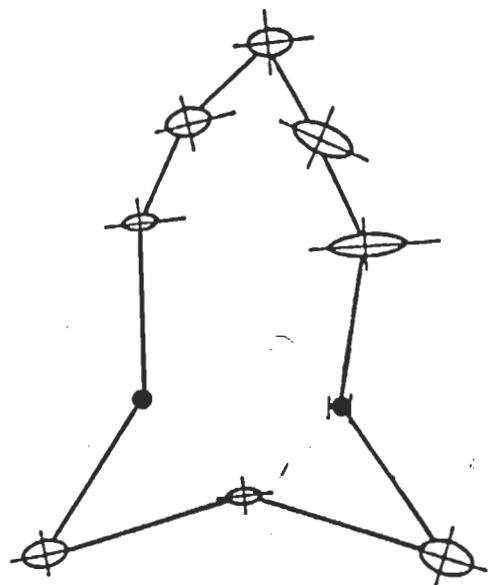
Ce travail a pour but, par le biais de la méthode expérimentale, de démontrer certains des effets comportementaux dus à l'insuffisance circulatoire, en obstruant volontairement l'une ou l'autre des artères carotides internes. Il est bien évident qu'un tel traitement ne pouvait être administré chez l'humain, inutile d'insister là-dessus; ainsi donc, pour ce faire ont été sélectionnées des souris de laboratoire et celles-ci parmi les deux souches consanguines DBA/2J et C57BL/6J. Les souris présentent de nombreux avantages comme sujets d'expérimentation en laboratoire, un de ceux-là et le plus fondamental tient à la connaissance sur le plan génétique que l'on possède de l'animal. Sur ce sujet l'on estime la souris comme étant le mammifère le mieux connu après l'homme, en ce qui a trait à sa "carte chromosomale". D'ailleurs le mot consanguin fait référence à la connaissance effective (bien que partielle) que l'on a d'un animal en ce qui concerne l'organisation séquentielle de ses chromosomes. Il faut ajouter à cela que la souris offre un mode de reproduction qui facilite l'obtention rapide d'une progéniture, soit environ de 4 à 6 portées annuelles, de 4 à 8 souriceaux chacune. De plus, la souris s'accommode assez bien de la vie en captivité. De même, elle se prête plutôt bien aux études de type comportemental.

Le présent travail vise donc dans un premier temps, à connaître si l'insuffisance cérébrovasculaire peut produire chez la souris consanguine de laboratoire, des manifestations comportementales. En second lieu sera examinée la question à savoir si une symptomatologie différente existe entre deux souches consanguines différentes. Si tel est le cas, peut-on expliquer cette différence en termes de variation cérébrovasculaire chez les deux souches en question? Plusieurs recherches nous renseignent sur les divers problèmes rencontrés suite à une insuffisance circulatoire carotidienne. Chez l'homme comme chez d'autres mammifères, ces problèmes ont un caractère plus ou moins sévère, dépendant en partie de la capacité de suppléance du réseau d'anastomoses intracrâniennes, constitué par le cercle ou polygone de Willis.

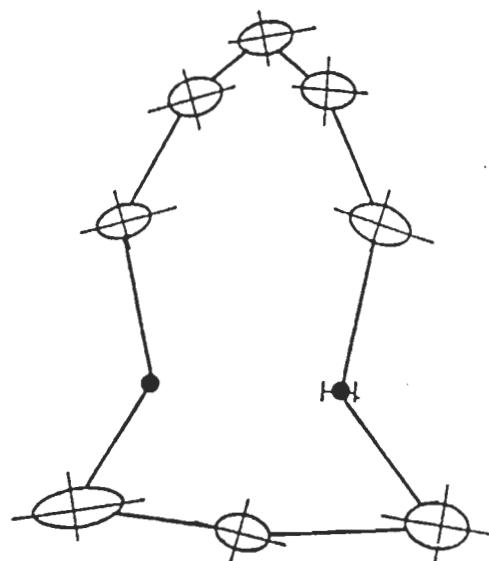
Ce réseau vasculaire diffère dans sa topographie d'un individu à l'autre (voir entre autres; Hasebe, 1928; Alpers, Berry et Paddison, 1959). Il n'existe pas selon les données actuelles, d'études ayant porté sur la description de la variation topographique des artères cérébrales de la souris. Toutefois, des résultats inédits (obtenus au laboratoire de neuropsychologie de l'U.Q.T.R., juillet 1989) nous indiquent qu'une telle variation existe effectivement. Ces résultats, présentés dans la figure 1, illustrent les variations anatomiques du système cérébrovasculaire étudié chez 3 groupes de 10 souris provenant des 3 souches consanguines suivantes: C57BL/6J,

Figure 1
Variations anatomiques du
système cérébrovasculaire

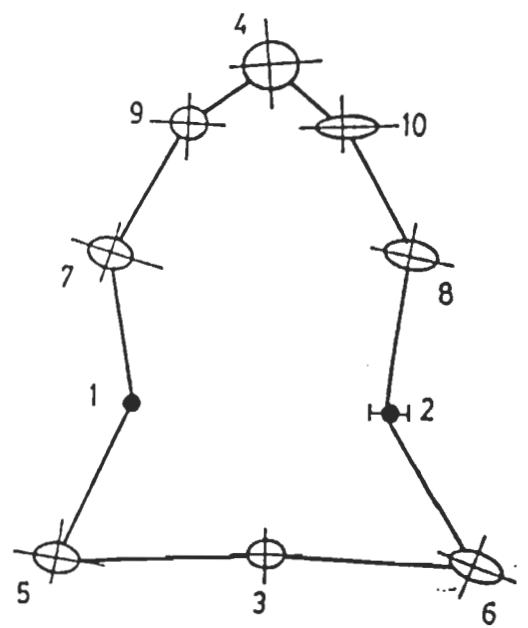
BALB/ccF



129/J



C57BL/6J

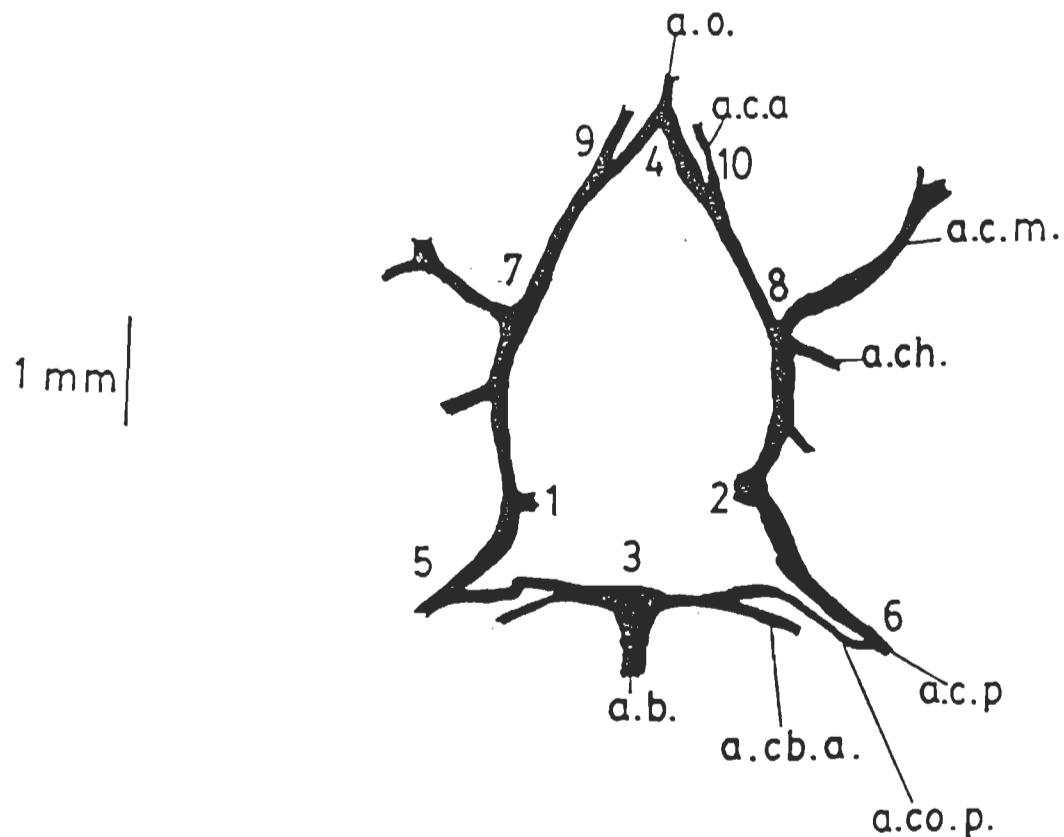


BALB/cCF et 129/J. Les numéros correspondent aux points de repère de la figure 1; le point [1] est toujours pris comme origine ($x=0$, $y=0$), et le point [2] est toujours sur l'axe x ($x=0$, $y=?$). Pour les autres points, la moyenne bivariée et ses limites de confiance à 95% (Sokal et Rohlf, 1981) sont indiquées. La figure 2 elle, reproduit le système cérébrovasculaire d'une souris de souche consanguine C57BL/6J et décrit à quoi correspondent anatomiquement les points de repère indiqués par des chiffres.

Alors, si des souris de souches consanguines différentes possèdent un réseau cérébrovasculaire différent, il est probable que leur susceptibilité à l'insuffisance circulatoire carotidienne se manifeste différemment dans leur comportement. Le lecteur notera certainement au passage l'aspect purement exploratoire de cette recherche.

Ainsi, en dressant en bref le contenu de ce travail dans ces différentes parties, se trouvent exposés dans le premier chapitre les résultats de plusieurs recherches concernant l'insuffisance cérébrovasculaire et cela sous divers aspects. Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des objectifs, des méthodologies, des analyses des résultats et des discussions en rapport avec l'expérience effectuée. Enfin troisièmement, une discussion est présentée sur les données obtenues, pour en dégager les principales conclusions à tirer de cette expérience.

Figure 2
Description du système
cérébrovasculaire



- 1-2 Artères Carotides Internes
- 3 Terminaison de l'Artère Basilaire
- 4 Origine de l'Artère Olfactive
- 5-6 Fusion de l'Artère Communicante Postérieure et de l'Artère Carotide Interne pars basalis
- 7-8 Origine des Artères Carotides Médianes
- 9-10 Origine des Artères Cérébrales Antérieures

Chapitre premier

Fonctions du réseau cérébrovasculaire

Contexte théorique et expérimental

Avant d'aborder d'une manière plus approfondie les rôles des artères carotides internes et de leur participation au sein du système cérébrovasculaire, il apparaît opportun d'en situer la position sur un plan anatomique. Cela aidera certainement à soupçonner dès le départ leur importance fort considérable au plan du fonctionnement hémodynamique.

Les artères carotides internes et leurs ramifications

Partant de l'aorte, le tronc artériel brachio-céphalique se divise en artère sous-clavière droite et en artère carotide commune. L'artère carotide primitive gauche (qui naît directement de la crosse aortique) de même que l'artère carotide primitive droite, irriguent la tête et le cou. Dans leur parcours ascendant elles longent la trachée sur une courte distance, en viennent à se ramifier pour donner chacune une carotide interne et une carotide externe. Les deux carotides internes naissent au niveau des sinus carotidiens. Par la suite, les carotides internes pénètrent dans la cavité crânienne par le canal carotidien de l'os temporal. Leurs ramifications terminales, soit les artères cérébrale antérieure et cérébrale moyenne vont irriguer l'encéphale. La liaison entre les artères cérébrales gauche et droite est assurée par l'artère communicante

antérieure. Cet ensemble de vaisseaux contribue à la formation du polygone de Willis.

L'artère vertébrale joue également un rôle important dans l'apport sanguin au niveau encéphalique. Cette dernière pénètre dans la cavité crânienne par les trous transverses des vertèbres cervicales et par le trou occipital. Les artères vertébrales gauche et droite vont se fusionner à la surface ventrale de la protubérance pour former enfin le tronc basilaire. Le tronc basilaire va ensuite se diviser pour donner les artères cérébrales postérieures gauche et droite, qui elles irriguent les régions postérieures des hémisphères cérébraux. Enfin, il est bon de mentionner que les artères communicantes postérieures sont issues des carotides internes et qu'elles s'unissent aux artères cérébrales postérieures pour compléter le polygone de Willis.

Les artères carotides internes représentent certes une voie très importante dans l'apport du sang au cerveau. Il arrive cependant qu'un processus pathologique vienne perturber le fonctionnement efficace et normal de ces conduits vasculaires. Il apparaît donc opportun de passer en revue quelques-unes des grandes causes rencontrées dans les divers types de dysfonctionnement carotidien et de se pencher sur le comment elles opèrent. Ces causes sont liées à une atteinte plus ou moins sévère de la composante physique de l'artère, avec pour résultante une occlusion partielle ou totale de celle-ci. L'on

parle entre autres de troubles ischémiques, qui eux, sont issus de deux processus sténotiques étant la thrombose et l'embolie. Dès lors, il semble important de mieux situer la nature et le caractère de ces diverses pathologies.

Pathologies de l'artère carotide interne

Sur un plan étiologique, l'athérosclérose est considérée comme étant la principale cause des oblitérations carotidiennes. Les sténoses et occlusions carotidiennes sont tenues responsables d'environ un tiers des ramollissements cérébraux. D'après Castaigne, Gautier et Lhermitte, 122 accidents ischémiques dans le territoire de la sylvienne présentent une occlusion de la carotide interne dans 45.9% des cas. Sur 100 cas d'autopsies sélectionnées sur le diagnostic clinique d'ischémie cérébrale, ils trouvent 70 sténoses réduisant la lumière artérielle de plus de 50% (les 200 carotides ont été examinées sur tout leur trajet).

Au sujet des lésions carotidiennes, il est généralement admis que la carotide gauche est plus souvent atteinte que la droite (70% contre 30% d'après Swanson). Les troubles aphasiques reliés aux atteintes de la carotide gauche, peuvent inciter davantage les médecins à s'inquiéter d'une hémiplégie droite, et du même coup à mettre en jeu des explorations complémentaires plus volontiers dans ce dernier cas. Fisher et collaborateurs (1965), Mitchell et Schwartz (1965), Lhermitte et collaborateurs

(1968), n'observent pas de différence significative lors de leurs vérifications anatomiques. En termes de prédominance, le sinus de la carotide interne constitue le siège d'élection des sténoses et des thromboses. Les autres localisations sont par ordre décroissant: le siphon carotidien, la carotide commune, le segment intrapétreux de la carotide interne, et le segment cervical (situé entre le sinus et la base du crâne) de cette même artère. En termes de localisation, Hultquist (1942) observe que la lésion athéromateuse se trouve 25 fois sur 39 au niveau du sinus carotidien, 41 fois sur 98 sténoses dans celles de Lhermitte et collaborateurs (1968) (dans cette dernière statistique, parmi les 17 cas de sténose supérieure à 75%, 13 siégeaient sur le sinus), 81 fois sur 128 cas de Djinjian (1952), 70 fois pour les 100 cas de Yates et Hutchinson (1961).

Les atteintes carotidiennes bilatérales sont fréquentes, que ce soit à cause d'une sténose bilatérale, ou encore par une thrombose unilatérale avec sténose de l'autre carotide. Suite à des études corrélatives précises entre le degré de sténose des deux sinus carotidiens, Mitchell et Schwartz (1965), Lhermitte et collaborateurs (1968) ont tiré des conclusions qui se résument essentiellement comme suit: si l'un des sinus est dépourvu de sténose, il existe 8 chances sur 10 que l'autre le soit également, si l'un des sinus présente une sténose serrée (égale ou supérieure à 75%), il y a 3 chances sur 10 que l'autre soit aussi sévèrement rétréci, et seulement 1 chance sur 10 pour

qu'il soit indemne de sténose. Par ailleurs, les thromboses totales bilatérales de la carotide sont considérées comme rares. Alajouanine et collaborateurs (1959) font état de 5 cas, à propos desquels ils font un relevé de littérature et ne trouvent que 29 cas publiés, en écartant les trouvailles d'autopsies, ne considérant seulement que les observations comportant des données cliniques suffisantes. Toujours dans un rapport corrélatif, entre les sténoses d'un sinus carotidien et celles des artères vertébrales, Mitchell et Schwartz ont conclu que lorsqu'un sujet est atteint d'une sténose carotidienne supérieure à 50%, il existe plus d'une chance sur deux qu'il soit porteur d'une sténose aussi serrée des deux vertébrales.

Parmi les diverses pathologies impliquant les artères carotides internes, se trouve le syndrome de Takeuki et Nishimoto. On le rencontre chez de jeunes enfants et de jeunes adultes. Meduri et Bonavita (1976) dans leur description clinique du syndrome, mentionnent qu'il peut varier dans sa manifestation; ils soulignent les aspects suivants: attaques ischémiques transitoires ou des insuffisances circulatoires avec des déficits neurologiques permanents, aussi bien une hémorragie subarachnoïdienne. Le syndrome angiographique est lui aussi assez typique: sténose des artères carotides internes et de la partie antérieure du cercle de Willis; présence d'un filet angiomatique au niveau du ganglion de la base; présence de plusieurs anastomoses entre les artères carotides internes et

externes. Ils signalent en dernier lieu que le principal incident pathogénétique semble être l'occlusion lente des deux artères carotides internes et la partie antérieure du cercle de Willis de source étiologique inconnue.

Rôle hémodynamique de la sténose carotidienne

Qu'arrive-t'il plus exactement lorsque le courant sanguin se trouve en butte à l'une ou l'autre forme d'obstruction artérielle? On peut être enclin à croire qu'une sténose, de même qu'une thrombose carotidienne, entraînent systématiquement une baisse du débit artériel d'aval et partant de là une ischémie cérébrale. L'expérience nous renseigne à l'effet qu'une sténose carotidienne, sauf dans les cas où elle est très serrée, ne change pas le débit. Il est bon de tenir en compte également qu'un grand nombre de sténoses même serrées et de thromboses sont très bien supportées dû à l'efficacité des systèmes de suppléance. Voici ce que Lhermitte et collaborateurs (1968) nous apprennent là-dessus: "Il paraît possible d'admettre que le plus grand nombre de sténoses carotidiennes observées en clinique sont dépourvues de signification hémodynamique et que, seules celles qui ont atteint un degré très sévère - aux environs de 90% de la lumière initiale - peuvent, dans certains cas, compromettre l'apport du sang au cerveau". Un grand nombre de thromboses et de sténoses très serrées (supérieures à 90%) sont cliniquement latentes. Cela tient au rôle des circulations de suppléance. Ce réseau d'anastomoses se trouve à 3 niveaux: le polygone de

Willis, les artères cervico-faciales et les anastomoses méningées. Ces diverses anastomoses exercent un rôle de suppléance lorsque le débit s'affaisse dans un territoire donné. Leur efficacité est d'autant accrue lorsque la baisse du débit se fait progressivement. Dans certains cas d'anomalies congénitales, par exemple du polygone de Willis, et de localisations multiples de l'athérome, ces voies de suppléance pourront ne pas remplir leur rôle adéquatement.

Il est entendu que les conséquences hémodynamiques de la sténose sont fonction de la localisation de même que de l'étendue des lésions, mais intervient également la capacité d'une circulation de suppléance. Les chercheurs Soubeyrand, Stipon, Pailler, 1980 ont trouvé qu'en régime circulatoire normal, tant que le débit artériel ne baisse pas plus de 50%, la sténose n'a pas de traduction clinique (champ d'adaptation); au-delà de 84%, des lésions d'infarctus irréversibles se constituent; entre ces deux chiffres, existe une zone de sécurité, où l'on constate une souffrance cérébrale sans lésion structurale, appelée "little stroke" par les américains. Cependant, dans un cas par exemple d'hypotension artérielle, la baisse du débit en aval peut s'avérer suffisante pour déclencher un accident vasculaire cérébral. Intervient dans son importance l'état de la circulation de suppléance et du lit artério-capillaire; leur rôle est aussi important que la lésion locale du tronc carotidien. Le polygone de Willis dans sa perméabilité pourra rétablir la

circulation par l'intermédiaire des communicantes antérieures et postérieures.

Physiopathologie des troubles ischémiques cérébraux

L'occlusion d'une ou des branches nées de l'artère carotide interne entraîne l'apparition d'une ischémie dans tout ou pour une partie du territoire irrigué par cette ou ces branches. L'étendue de l'ischémie dépend entre autres du siège et de l'extension de l'occlusion, de son caractère transitoire ou permanent, des possibilités de suppléance. L'importance de ces facteurs dans l'évolution d'un accident artériel permet du même coup de concevoir que la résultante clinique de l'occlusion artérielle peut être tout ou rien avec bien sûr de nombreux tableaux intermédiaires. L'occlusion de la terminaison de l'artère carotide interne (ACI) est souvent lourde de conséquences. Ainsi, l'occlusion simultanée de plusieurs branches de l'ACI est fréquemment à l'origine de comas hémiplégiques d'évolution fatale. Plus spécifiquement, la participation d'un ramollissement choroidien antérieur au ramollissement sylvien semble précipiter cette évolution en favorisant l'engagement temporal (Escourrolle et Poirier, 1971). Dix des onze malades de Daum et ses collègues (1967) avaient un ramollissement choroidien antérieur associé soit à un ramollissement sylvien, soit à un ramollissement dans deux territoires: ACM et ACA. Le coma s'installe d'emblée le plus souvent avant la 24e heure dans la majorité des cas. Une

anisocorie est fréquente, tandis que l'électroencéphalogramme montre parfois un important aplatissement du côté de la lésion.

Il a été démontré expérimentalement par (Brice, Dowsett et Lowe, 1964) que l'obstruction d'une artère carotide ne diminue pas le courant sanguin dans ce vaisseau, tant que sa superficie et celle de ses passages (cross-sectionnal area) n'a pas diminué de 80 à 90% de sa valeur normale. Même si l'obstruction de la carotide est complète, la diminution du courant sanguin cérébral peut être petite. Une étude (Symon, 1967) portant sur les tensions artérielles cérébrales chez le singe normal (animal qui n'est pas sujet à la maladie vasculaire) rapporte une baisse de pression de seulement 14% dans l'artère cérébrale moyenne ipsilatérale, suite à l'occlusion complète d'une artère carotide interne. L'occlusion de l'artère carotide controlatérale produit sensiblement le même effet. Il en va autrement lorsqu'est pratiquée l'occlusion des deux artères carotides; la tension dans l'artère cérébrale moyenne diminue alors de 50%, le singe tout comme l'humain recevant la majeure partie du sang par le biais des artères carotides.

Il semble que les effets ou les séquelles dus à l'occlusion unilatérale de la carotide varient énormément d'un sujet à l'autre. Cette variation sur le plan clinique semble être principalement le fait de l'interaction de deux composantes. Premièrement, il est à considérer chez l'individu la circulation

par collatérales, et deuxièmement, le facteur temps relié à la réversibilité des dommages neuronaux durant une ischémie complète. Des facteurs sont déterminants pour la suppléance circulatoire par collatérales durant une occlusion carotidienne. Ces facteurs se traduisent ainsi: par la présence d'une maladie acquise ou congénitale des vaisseaux collatéraux, la tension artérielle systémique, le "run-off" du cercle de Willis. Cela est sous le contrôle de la résistance cérébrovasculaire, qui elle, est influencée par divers agents pouvant modifier le débit vasculaire, par exemple, la tension en dioxyde de carbone, la tension en oxygène, ou par des agents anesthésiques volatiles.

Le temps peut s'avérer un élément important dans l'irréversibilité des dommages cellulaires ischémiques, tel que le rapportent Jenkins et ses collègues (1979). Ils ont démontré dans une étude comportementale, que suite à des périodes croissantes d'ischémie cérébrale complète, il y avait des altérations progressives à l'intérieur du neurone. En procédant à une occlusion complète de la circulation de suppléance au cerveau, ils ont enregistré un arrêt de l'activité électrique allant de 11 à 12.5 secondes. Une minute après l'occlusion, un examen en microscopie électronique des neurones d'un individu montre que la mitochondrie est normale, bien qu'il y ait un regroupement de la chromatine du neurone. Cinq minutes plus tard, la mitochondrie n'est toujours pas atteinte, mais le regroupement ou l'amas de chromatine est maintenant plus évident.

Cela signifie que le dommage cellulaire est potentiellement réversible. Toutefois, après quinze minutes et plus d'une complète ischémie, le dommage cellulaire peut être considéré comme irréversible. À ce moment-là, le noyau et les nucléoles observés sous microscope électronique paraissent plus foncés, tandis que la mitochondrie devient désorganisée.

Le courant sanguin en termes de valeurs absolues peut varier d'une espèce à l'autre (Strong, Venables, Gibson, 1983) cependant, il apparaît important de pouvoir situer la différence entre le seuil où la transmission synaptique ne s'effectue plus et celle où c'est la membrane qui défaillit. Cela semble capital si l'on veut comprendre comment le cerveau peut se prémunir contre les atteintes ischémiques. La différence entre les deux seuils n'est pas très grande, ce qui a pour effet que de légères augmentations du courant sanguin peuvent améliorer significativement le fonctionnement neurologique. D'autre part, une baisse comparativement mineure dans le courant peut produire un dommage irréversible aux cellules potentiellement viables, quoique cet inconvénient puisse être attribuable à une approche trop simplifiée, qui laisse de côté le facteur temps. À ce sujet, de récentes études font part d'un intervalle possible entre l'atteinte de la membrane et l'apparition d'un infarctus de nature histologique. Cela laisse supposer que les atteintes à la membrane peuvent amener à découvrir les processus qui causent un dommage structural irréversible, sans pour autant faire partie de ces processus.

Le polygone de Willis et ses variations morphologiques

Plusieurs chercheurs témoignent par le biais de leurs études de la variation qui existe dans la topographie des artères cérébrales chez l'homme, et aussi pour certaines espèces animales. Les descriptions anatomiques du réseau artériel que constitue le polygone de Willis sont indispensables en vue d'une compréhension plus intégrée du fonctionnement du cerveau. Les nombreuses ramifications de ces vaisseaux qui siègent à la base du cerveau, entretiennent des rapports d'interdépendance fonctionnelle, en plus d'assumer un rôle de suppléance circulatoire.

L'hexagone artériel de Willis parfois appelé le cercle ou polygone de Willis, constitue le réseau le plus important d'anastomoses intracrâniennes. Dans sa dénomination plus scientifique, l'on parle du **circulus arteriosus (Willisii)**. Nombre d'auteurs ont décrit en termes de pourcentages la variabilité des anomalies ou des hypoplasies du polygone de Willis, chez des sujets en bonne santé (Windle, 1887; Fawcett et Blachford, 1905; Stopford, 1916; Adachi et Hasebe, 1928; Kleiss, 1942; von Mittelwallner, 1955; Alpers et al., 1959; Baptista, 1964; McCormick, 1969; Orlandini, 1970; Raja Reddy et al., 1972; Wollschlaeger et Wollschlaeger, 1974; Icardo et al., 1978) ou dans des cas de nature cérébrale ou de maladies mentales (Blackburn, 1907; Fetterman et Moran, 1941; Alpers et Berry, 1963; Riggs et Rupp, 1963; Battacharji et al., 1967).

Lazorthes et ses collègues (1976) sont allés d'une interprétation de type fonctionnel au niveau morphologique. Considérant que le courant sanguin dans les vaisseaux afférents est influencé par les mouvements de l'épine cervicale, ils ont postulé que le cercle de Willis assumait un rôle compensatoire à cet égard. Les variations du cercle seraient reliées aux variations individuelles dans le changement du courant induit par les mouvements du cou. Ils ont présenté de nombreux arguments en faveur de cette hypothèse. Cependant, ils n'ont pas appuyé leur postulat d'une recherche sur le plan morphométrique. Subséquemment, Lazorthes et Gouaze (1984) ont rapporté de nombreuses variations dans la topographie du cercle de Willis. L'absence de la communicante antérieure demeure la plus fréquente. Figure également l'atrésie du premier segment de la cérébrale antérieure; les deux cérébrales antérieures apparaissant alors d'un même côté. Se trouve également l'absence uni et dans certains cas bilatérale de la communicante postérieure et la naissance directe d'une cérébrale postérieure de la carotide interne.

Une équipe de chercheurs soviétiques (Levina, Lozhnikova, Vavilova, Mitrofanov et Ronis, 1975) ont étudié l'athérosclérose des vaisseaux du cercle de Willis en rapport avec certaines variantes structurales. Leur procédure consistait à examiner au hasard les vaisseaux de la base du cerveau de 278 hommes décédés entre l'âge de 50 à 64 ans. Ils ont recensé 29 variantes dans

la configuration du cercle de Willis. Les plus communes étaient les jonctions filiformes des artères et les "trifurcations" postérieures des artères carotides internes.

A cause de l'inaccessibilité du réseau cérébrovasculaire avec les équipements de mesures du courant et de la pression, des modèles ont été tirés de la physique et des mathématiques, de même que de l'observation animale. Comme point d'intérêt, se trouve le courant dans les artères communicantes postérieures; Kramer (1912), Rogers (1947) et McDonald et Potter (1951) en arrivent à la même conclusion, à l'effet que dans des conditions normales il n'y a pas de mélange sanguin entre les artères carotides internes et l'artère basilaire. En d'autres termes, il n'y a pas de courant dans les artères communicantes postérieures. A partir de leur modèle mathématique, Hillen et al., 1982, 1986 ont trouvé une forte relation entre le courant et les diamètres de tous les segments du cercle de Willis. L'absence de courant semble peu probable lorsque des données réalistes sur le courant sont incluses dans le modèle. Récemment, Hillen, 1986 a étudié à l'aide de l'analyse univariée et bivariée 100 cercles de Willis par voies de dissection. Il cherchait à démontrer la relation entre les vaisseaux reliés au cercle et ceux qui le forment. Cela a été confirmé. Il semble que la variation du cercle de Willis soit imputable à divers facteurs. En premier lieu, il y a le diamètre général, qui lui, est mis en corrélation avec les 19 variables incluses dans l'étude. Mis à part les artères

communicantes, toutes les variables étudiées ont un haut score positif pour la première composante. Il semble que cette composante puisse expliquer à elle seule 52% de la variance dans la configuration du cercle de Willis. Cette composante montre une relation inverse entre les artères carotides et l'artère basilaire. Cela signifie sur un plan hémodynamique qu'il existe une balance entre les deux systèmes afférents. Dans ce sens il apparaît significatif qu'une artère communicante postérieure soit étroitement reliée à l'artère carotide interne ipsilatérale, tandis que les parties précommunicantes de l'artère cérébrale postérieure varient de pair avec l'artère basilaire.

De nombreux auteurs ont étudié les aspects morphogénétiques du cercle de Willis (Padget, 1948; Jeanmart, 1974) et la forme du cercle chez de jeunes enfants (Bergstrom et Lodin, 1977; Guérin et al., 1976). Ces études révèlent que l'artère cérébrale postérieure se développe comme une branche à partir de l'artère carotide interne et que, ultérieurement, l'artère basilaire prend de l'importance pour assurer l'alimentation de l'artère cérébrale postérieure. Ce processus prend place durant au moins les 15 premières années de la vie. Si l'on porte une comparaison entre les vaisseaux afférents et les vaisseaux efférents, l'on note que pour les vaisseaux efférents il n'y a pas de changements significatifs au-delà de la deuxième ou de la troisième année de vie. Finalement, lorsque le pattern des artères efférentes est établi et que la croissance du cerveau est complétée, la forme du

cercle de Willis se modifiera durant le développement des vaisseaux afférents. Il apparaît donc que la voie de l'artère vertébrale porte un avantage durant la croissance, réduisant ainsi le besoin de suppléance carotidienne à l'artère postérieure cérébrale. Conséquemment, les dimensions de l'artère basilaire et de la partie précommunicante de l'artère cérébrale postérieure s'accroissent, tandis que la dimension de l'artère communicante postérieure décroît. Ce mécanisme tel que décrit est en accord avec la première et principale composante de Hillen, 1987.

Variations du cercle de Willis et anévrismes cérébraux

Netter (1986) a étudié les anévrismes intracrâniaux congénitaux; voici en essence ce qui ressort de cette étude. Les anévrismes sont des dilatations localisées de vaisseaux sanguins, de nature congénitale, traumatique, artériosclérotique ou d'origine infectieuse. Au niveau des vaisseaux cérébraux les anévrismes traumatiques et congénitaux sont les plus fréquents et demeurent les principales causes d'attaques en rapport avec certaines pathologies et mortalités. Au-delà de 90% des anévrismes intracrâniaux sont congénitaux. A l'autopsie on les retrouve chez 4% des adultes et ils sont multiples dans 20% des cas. Les anévrismes congénitaux touchent autant les hommes que les femmes, toutefois leur localisation en certains endroits peut être plus fréquente chez un sexe ou l'autre.

Netter soulève le fait que pour certains chercheurs le nombre d'anévrismes en rapport avec les anomalies du cercle de

Willis, leur laisse croire que les anévrismes congénitaux sont les résidus de vaisseaux embryonnaires qui normalement auraient dû disparaître lorsque les vaisseaux se sont fusionnés pour devenir de plus grosses artères intracrâniennes. Cette particularité concerne surtout les anévrismes de l'artère communicante antérieure, lesquels sont le plus souvent reliés à l'hypoplasie d'une artère cérébrale antérieure. Le faible taux d'anévrismes chez les nourrissons et les enfants témoigne de l'importance des facteurs acquis et de l'âge. Le facteur acquis le plus important est la segmentation de la limitante élastique interne, étant la couche la plus résistante des parois du vaisseau. Certains changements étroitement reliés à l'artériosclérose peuvent amener la dégénérescence de cette couche du vaisseau; de son côté l'hypertension peut accélérer la segmentation. Enfin, Netter fait référence aux divers sites anatomiques des anévrismes. La rupture de l'artère communicante antérieure apparaît plus fréquemment chez les hommes, tandis que ceux de la carotide interne et des artères cérébrales médianes sont plus fréquentes chez les femmes. Sur le plan clinique, il est important de rappeler que 95% des anévrismes sont localisés sur un des cinq sites suivants: (1) l'artère carotide interne entre la communicante postérieure et les artères choroidiennes antérieures, (2) l'aire communicante antérieure, (3) la première ou deuxième bifurcation de l'artère cérébrale médiane, (4) la bifurcation de la carotide interne, et (5) la bifurcation

basilaire. Il est important de noter que les anévrismes sont multiples chez 15 à 20% des patients.

Prenant pour acquis qu'il se trouve des différences notoires dans la morphologie du cercle de Willis d'un individu à l'autre, certains chercheurs ont voulu établir une relation entre, d'une part les différences enregistrées et d'autre part les anévrismes cérébraux. L'on retrouve entre autres à ce sujet (Kalula, Masakiyo et Fumitada, 1984) qui ont réalisé une étude macroscopique de 44 cas de cercles de Willis avec anévrismes. Les auteurs ont mis l'emphase sur l'incidence des variations dans une série avec anévrismes, et la relation entre les variations et les sites de l'anévrisme. Les résultats sur l'incidence ont été comparés avec les données de 148 cercles sans anévrismes. Le cercle soi-disant typique a été défini comme un circuit fermé dans lequel le liquide peut circuler à partir de n'importe quel point d'entrée, pour retourner au même point avec tous les vaisseaux de plus de 1 mm de diamètre extérieur et qui n'ont pas de vaisseaux excessifs. Les variations étaient classées en accord avec la classification d'Ozaki (Ozaki, Handa, Tomimoto et Hazama, 1977); de légères modifications sont toutefois apportées dans la classification.

Les résultats de Kalula et de ses collègues (1984) révèlent que le nombre le plus élevé d'anévrismes est celui de l'artère communicante antérieure (40.3%). Suivi des anévrismes de

l'artère cérébrale médiane (22.4%) et du segment de la communicante antérieure de l'artère carotide interne (11.9%). Il y a un peu plus d'anévrismes du côté droit du cercle que du côté gauche. L'incidence des cercles typiques est significativement basse dans le cas de la série avec anévrisme ($p < 0.01$). Les variations ayant une incidence significativement élevée dans le groupe d'anévrismes sont: le segment asymétrique proximal de l'artère cérébrale antérieure ($p < 0.05$), et le segment asymétrique de l'artère postcommunicante antérieure ($p < 0.01$). Bien que l'artère cérébrale antérieure médiane ait une incidence plus élevée dans la série avec anévrismes que pour le "contrôle", la différence n'est pas significative. Par ailleurs, la forme en X de l'artère cérébrale antérieure, de même que la forme dite en anglais "fenestration" de l'artère cérébrale antérieure apparaissent, quoique moins que pour les incidences significatives dans la série avec anévrismes.

Padget (1944) s'est basé sur un ensemble d'analyses provenant de divers auteurs pour établir que les variations dans le cercle de Willis étaient statistiquement plus fréquentes dans une série avec anévrismes, que dans une série sans anévrismes. Son travail connut la critique (Stehbens, 1963; Stehbens, 1972) à cause de sa méthodologie statistique et de ses données inadéquates. Certains auteurs rapportent que des configurations atypiques du cercle étaient présentes dans 95% de leurs séries

avec anévrismes, tandis que d'autres rapportent une incidence de 79%. Leurs chiffres se rapprochent de ceux de Kalula et al., (1984), cependant eux n'avaient pas une série contrôle. D'autres études encore (Alpers, Berry, 1963) où l'incidence des cercles atypiques dans la série avec anévrismes et la série contrôle était respectivement de 63% et de 48%, ne présentant pas de différence significative. Quoiqu'il en soit, pour (Kalula et al., 1984) leurs données démontrent qu'il y a une nette corrélation entre les variations du cercle et les anévrismes cérébraux; ce qui permet de penser que les variations sont un facteur favorisant les anévrismes. En résumé, il y a une nette corrélation entre variations et anévrismes et entre variations et quelques sites de l'anévrisme. Ici, il faut retenir que les variations dans le cercle de Willis ont un rôle à jouer dans le développement d'anévrismes cérébraux.

Traitemennt de l'anévrisme du cercle de Willis

C'est au tout début du XIXe siècle que Cooper (Cooper, 1809) a pratiqué la première ligature de la carotide interne pour un anévrisme (du segment extracrânien de l'artère); le patient n'a pas survécu à la pratique. Cependant, 3 ans plus tard soit en 1808, Cooper (Cooper, 1836) devait réussir avec succès la même intervention. Passons au XXe siècle avec Jefferson (Jefferson, 1938), qui soulève le point à l'effet que plusieurs décès suite à la ligature de la carotide étaient dus soit à un cancer, une hémorragie récurrente, une infection postopératoire et à bien

d'autres causes n'ayant rien à voir avec un saignement anévrismal, et que cette façon de procéder sur la carotide méritait qu'on la maintienne comme traitement possible des anévrismes intracrâniaux. Les ligatures artérielles ont été très utilisées et vivement défendues par l'Ecole anglaise de Mc Kissoc (Mc Kissoc, Richardson et Walsh, 1960,1962,1965) dans des cas d'anévrismes cérébraux. Cela consistait essentiellement à briser le coup de boutoir systolique responsable en partie du développement de l'anévrisme et en partie aussi de sa rupture. Suivant la localisation de l'anévrisme on a proposé soit des ligatures de la carotide au cou, soit des ligatures plus proximales à l'étage intracrânien en particulier pour les anévrismes de la communicante antérieure. Le risque des ligatures tient en deux points: d'une part, d'entraîner des phénomènes d'ischémie ou d'embolisation à partir du cul-de-sac artériel et d'autre part de ne pas réaliser une exclusion suffisante de l'anévrisme avec risque de rupture secondaire. En dépit de ces risques ci-haut énumérés, il n'en reste pas moins vrai que les statistiques importantes apportées par les chirurgiens anglais ne peuvent pas ne pas être prises en considération (Tindall et Odom, 1969).

Un cahier récent de chirurgie neurologique (Wilkins, Rengachary, Roski et Spetzler, 1985) fait état de 348 cas de ligature de la carotide, pour la plupart de l'artère carotide commune. Un suivi par angiographie chez les patients permet de

constater que 86% des anévrismes ne sont pas vus ou sont trop petits. On dénombre 13 patients présentant une interruption partielle du courant dans la carotide et seulement l'un parmi eux, où l'anévrisme est devenu plus volumineux. Il faut savoir que la complète ligature de la carotide, n'empêche pas toujours l'accroissement de l'anévrisme. Les raisons à cela sont probablement en rapport avec des facteurs locaux inhérents à la structure du mur et de la tension intraluminale. Les complications suite soit, à la ligature de la carotide interne ou de l'artère carotide commune sont peu nombreuses, 53 cas sur 1025 tel que rapportés par 11 auteurs (Wilkins, Rengachary, Roski et Spetzler, 1985). Partant du fait que le cerveau nécessite moins en apport sanguin que ce que les artères peuvent lui fournir, il devient possible de réduire la tension tout en diminuant de très peu le courant et l'apport sanguin que requiert le cerveau. Ceci étant, on croit que cela pourrait contribuer à la contraction ou à l'épaississement du mur du vaisseau, ce qui équivaut éventuellement à une thrombose de l'anévrisme. Il peut se passer des mois voire des années avant que les anévrismes n'atteignent leur point critique, qui culmine avec l'amincissement du mur et de sa rupture.

Slosberg (1980), dans une étude longitudinale de 23 ans, n'a observé aucun saignement d'anévrisme grâce à un traitement pharmacologique. Des chirurgiens de l'anévrisme tels: Post, Flamm et Ransohoff ont en 1977 abondé dans le même sens que

Slosberg. Contrairement au cas où l'on procède au "clipping" intracrânien, le vasospasme et l'attaque destructive (destructive infarction) ne sont pas problématiques avec l'utilisation de la thérapie systémique hypotensive. Les principales préoccupations demeurent l'ischémie thrombotique et hémodynamique qui résultent de la ligature de l'artère carotide et d'un saignement anévrismal tardif, causé possiblement par la défaillance de la tactique choisie en vue de diminuer la tension intraluminale au point nul ou en dessous. L'analyse des résultats d'une étude coopérative (Sahs, Nishioka, Thorner et al., 1984) nous signale que le plus mauvais traitement en cas de saignement anévrismal est de forcer le repos au lit, tandis que le meilleur est l'hypotension par traitement pharmacologique.

Morphologie du cercle de Willis chez le rat

Vont maintenant être abordées les questions relatives à la circulation cérébrovasculaire et par là même celles ayant trait au polygone de Willis, en rapport avec deux animaux utilisés pour la recherche en laboratoire, c'est-à-dire le rat et la gerboise. Ces animaux comme d'autres, s'avèrent très utiles voire indispensables afin de mieux comprendre au-delà des construits théoriques, comment prennent place et agissent certaines anomalies et pathologies rencontrées parfois chez l'homme. Il ne s'agit pas ici de dresser un parallèle visant à comparer directement des éléments de l'anatomie de l'animal et de l'homme, mais plutôt de "s'inspirer" de l'animal afin de tenter d'élucider

bien des questions, dans ce cas précis celles se rapportant aux aspects circulatoires. Howell (1926), Greene (1935), de même que le nombre fort important d'essais d'anatomie rassemblés par Farris et Griffith (1949), nous ont fourni quantité de renseignements utiles sur le rat. Cependant, leurs travaux ne révèlent que très peu de choses concernant le réseau cérébrovasculaire du rat. Greene (1935), Farris et Griffith (1949), se sont contentés de substituer la description d'Adachi du cercle de Willis chez l'homme, à celle du rat. Voilà une procédure insatisfaisante pour ce qui est de la morphologie du rat. Pour sa part, Howell ne fait aucunement état du cercle de Willis. En étudiant les tout premiers stades de l'évolution embryologique des artères du cerveau chez le rat, Moffat (1962) nous a permis de mieux comprendre les concepts fondamentaux en rapport avec le développement de vaisseaux spécifiques de l'encéphale (Moffat, 1957, 1961, 1961a). L'étude du cercle de Willis chez le rat adulte contribue certes à la description anatomique de cet animal, fort utile à la recherche en laboratoire. De plus, cela nous permet de faire des études comparatives entre les cercles artériels de Willis du rat, et ceux de d'autres animaux; on ne peut qu'espérer que certains des concepts fondamentaux puissent nous être utiles en vue d'une meilleure compréhension des troubles pathologiques cérébrovasculaires chez l'homme.

Waga (Waga, Okada, Kojima et al, 1978) ont étudié les cas d'anévrismes cérébraux, en rapport avec l'absence de l'artère carotide interne. Dans la plupart des cas, les anévrismes cérébraux se sont développés lorsque des stress hémodynamiques croissants se sont manifestés. Certains chercheurs (Hashimoto, Handa et Hazama, 1978, 1979, 1979a) ont déjà induit expérimentalement des anévrismes cérébraux chez le rat par le traitement suivant; en pratiquant la ligature unilatérale de l'artère carotide commune, en rendant hypertensif l'animal par l'injection de sel, de déoxycorticostérone et de β -aminopropionitrile. Hashimoto et ses collègues (Hashimoto, Handa Nagata et Hazama, 1980) ont voulu mettre à jour la relation entre l'accroissement de stress hémodynamiques et le développement d'anévrismes cérébraux chez le rat. Les animaux ont subi le même traitement que lors des précédentes expérimentations (voir ci-haut), toutefois, à la ligature unilatérale s'ajoute la ligature bilatérale comme variable. Les résultats de cette dernière étude démontrent manifestement les effets de la ligature uni ou bilatérale des artères carotides communes dans le développement des anévrismes cérébraux chez le rat. Brown (Brown, 1966) a trouvé qu'aucune artère majeure à la base du cerveau du rat n'est en forme de corde et qu'aucun cercle de Willis est incomplet. Les cercles de Willis des rats expérimentaux d'Hashimoto (1980) vont agir comme anastomoses dans les cas où un vaisseau majeur est obstrué à sa source. A ce moment-là les cercles de Willis

fonctionnent comme une anastomose entre les artères carotides internes et entre les artères carotides et la circulation basilaire.

Les principales conclusions de cette recherche se rattachent au fait qu'en dépit de la présence observable de l'hypertension artérielle et de l'administration de β -aminopropionitrile, ce qui rend plus fragile la paroi interne du vaisseau; aucun anévrisme n'a été trouvé chez les rats qui n'ont pas subi une ligature de l'artère carotide commune. Ce fait laisse supposer que la ligature de l'artère carotide commune et du changement hémodynamique qui s'ensuit au niveau du cercle de Willis, est d'une importance capitale dans le développement des anévrismes cérébraux chez le rat. Les animaux ayant subi une ligature unilatérale de l'artère carotide commune ont développé des anévrismes, sur la partie antérieure du complexe artériel communicant cérebro-antérieur et sur le segment proximal de l'artère cérébrale antérieure situé du côté de la ligature carotidienne. Par ailleurs, l'artère basilaire en plus des deux côtés des segments proximaux des artères cérébrales postérieures ont augmenté en terme de calibre et de sinuosité chez les rats présentant une ligature bilatérale des artères carotides communes. Dans ce cas le système vertébrobasilaire peut jouer un rôle considérable de suppléance à l'endroit des hémisphères cérébraux, à la place des artères carotides internes. Enfin, il est bon de souligner que les anévrismes cérébraux se trouvaient

toujours dans la partie postérieure du cercle de Willis, là où les stress hémodynamiques ont été accrus.

Dans son étude portant sur le *circulus arteriosus cerebri* chez le rat, Brown (1966) a permis d'établir une configuration générale d'un type circulaire d'artères cérébrales dans lequel tous les vaisseaux sont ouverts. Aucun vaisseau d'importance n'était en forme de corde, et pas un cercle n'était incomplet. Essentiellement, les données de Brown nous apprennent que: l'origine asymétrique de l'artère cérébrale postérieure se rencontre chez plus de la moitié des animaux (29); la présence de l'un ou des deux côtés le long de l'artère cérébrale antérieure de formations en boutonnière, un trait à toute fin pratique spécifique à chaque espèce; quelques cas ayant une artère communicante antérieure en plus, en revanche, l'absence de communicante au niveau des artères cérébrales antérieures fait l'exception; pour tous les sujets se trouve une artère olfactive branchée à l'artère cérébrale antérieure.

Etudes sur la gerboise

La gerboise mongolienne (*Meriones unguiculatus*), sous un angle neuropathologique suscite un intérêt particulier dû aux manifestations qu'elle présente suite à la ligature de l'artère carotide. La ligature des deux artères carotides communes crée dans tous les cas des dommages mortels au cerveau; tandis que la ligature d'une seule carotide commune produit divers effets

tels: des lésions ischémiques au cerveau, ou du cerveau et de l'oeil, pour plus de la moitié des sujets (Levine, et Payan, 1966). S'observe chez le rat un phénomène différent; la ligature des deux artères carotides communes cause peu de mortalité ou de morbidité dans certaines souches et un taux élevé de mortalité dans d'autres souches, alors que la ligature unilatérale est pratiquement inoffensive pour toutes les souches (Payan, Levine et Stebel, 1965). Dans leur étude portant sur l'ischémie cérébrale chez la gerboise nouveau-née et adulte Levine et Sohn (1969) ont postulé que le manque significatif de l'artère communicante postérieure empêche la redistribution du sang à partir de la circulation vertébro-basilaire jusqu'à la circulation carotidienne. Cela rend particulièrement sensible cette espèce à la ligature unilatérale de la carotide. En fait, le cercle de Willis de la gerboise est semblable au cercle de type foetal (Crosby, Humphrey et Lauer, 1962) que l'on rencontre parfois chez l'homme.

Ce sont Levine et Payan (Levine et Payan, 1966) qui ont introduit la gerboise mongolienne comme un modèle pouvant illustrer un infarctus cérébral, cela à cause de son cercle de Willis incomplet. Ils trouvèrent que la ligature unilatérale de la carotide de la gerboise produit une ischémie et même la mort pour 40 à 60% des sujets. Parce que l'ischémie cérébrale n'agit pas pour toutes les gerboises, un taux de mortalité de 100% ne s'est jamais rencontré. Pour atteindre ce taux de 100% des

chercheurs (Delbarre, Delbarre et Barrau, 1988) ont jugé important de choisir comme sujets pour leur groupe contrôle des gerboises particulièrement sensibles (sujettes à). Ils ont produit une dilatation de la pupille chez les gerboises 20 minutes avant l'anesthésie, ensuite procédé à la ligature de l'artère carotide commune gauche. L'observation du fundus oculaire s'est faite par le biais de l'ophthalmoscopie directe (Heine) avant la ligature et 5 minutes après. Ont été sélectionnées comme sensibles seulement les gerboises qui ne présentaient pas de courant sanguin rétinien après la ligature. Les résultats indiquent que ce procédé de sélection, via l'examen du fundus oculaire suite à la ligature, accroît significativement l'index d'infarctus pour les gerboises sensibles. L'examen du fundus oculaire par ophtalmoscopie directe semble tout indiqué pour la sélection de gerboises sensibles à l'ischémie. Ainsi, lors d'administration de drogues, il sera permis d'obtenir des résultats plus certains en définissant de cette manière les groupes contrôles d'animaux.

La maladie du moyamoya et ses implications

C'est en 1955 lors du 14e congrès de la société neurochirurgicale japonaise que Takeuchi et Shimizu (1957) font état du premier cas au Japon de l'occlusion spontanée du cercle de Willis, présenté alors comme l'hypoplasie bilatérale des artères carotides internes. Subséquemment, les recherches ont permis d'en apprendre davantage sur ce type de pathologie, bien

que la pathogénèse elle-même reste à élucider (voir entre autres: Gotoh (ed) rapports annuels 1977 à 1982; Haltia, Iivanainen, Majuri et Puranen, 1982; Kudo, Fukada et Yamada, 1983). Plusieurs chercheurs, à l'instar des japonais, ont d'abord soupçonné une hypoplasie du cercle de Willis de nature congénitale. D'autres chercheurs ont penché en faveur d'une obstruction graduelle de la portion terminale des artères carotides internes et de leurs principales branches; le développement d'un réseau vasculaire anormal à la proximité du cercle de Willis ne serait que des collatérales répondant à cette obstruction ci-haut nommée (Kudo, 1968; Suzuki et Takaku, 1969; Handa et Handa, 1972).

En 1961 Nomura et Takeuchi (Nomura, 1961; Takeuchi, Kobayashi, Tsuchida et al., 1982) font pour la première fois une description de la maladie du moyamoya. Moyamoya signifie en japonais quelque chose d'indéfini, comparable à la fumée d'une cigarette qui se dissipe dans l'air. En fait, cette description réfère directement aux caractéristiques angiographiques que l'on retrouve dans cette affection, qui consistent en un rétrécissement ou à l'occlusion des deux artères carotides internes au niveau du siphon carotidien en plus d'un réseau vasculaire hémangiomatique anormal à la base du cerveau. On signale depuis 1967 46 cas de la maladie accompagnés d'un anévrisme intracrânien (Konishi, Kadawaki, Hara et Takeuchi, 1985). Chez les adultes l'incidence d'anévrismes intracrâniens

associés à la maladie du moyamoya est de 14%, tandis qu'elle se fait rare chez les enfants (Waga et Tochio, 1985). Il existe deux types d'anévrismes en particulier: il y a les anévrismes en forme de sac que l'on retrouve sur le cercle de Willis, aux mêmes endroits que dans la population en général, toutefois avec une fréquence dans la distribution qui diffère. Ces anévrismes ne se situent pas au niveau de la circulation antérieure, le plus souvent sur le système vertébrobasilaire, particulièrement à la bifurcation basilaire. Le deuxième type se définit par de petits anévrismes sur de petites artères en périphérie, contribuant ainsi aux vaisseaux du moyamoya ou à d'autres collatérales. Il est possible d'expliquer une incidence supérieure d'anévrismes dans la circulation postérieure, par l'obstruction de l'artère carotide interne ce qui génère un changement hémodynamique dans la circulation cérébrale (Yabumoto, Funahashi, Fujii, Hayashi et Komai, 1983).

Selon certains auteurs (Suzuki et Takaku, 1969; Suzuki, 1986; Yonekawa, Handa et Okuno, 1986) les principaux traits distinctifs de la maladie du moyamoya sont la sténose bilatérale de la bifurcation de l'artère carotide interne et la télangiectasie comprenant la collatérale lenticulostriée dilatée et les artères thalamoperforantes. Chez les enfants les premières manifestations sont généralement imputables à l'ischémie, tandis que les adultes présentent le plus souvent des manifestations hémorragiques. Un comité de recherche japonais

sur l'occlusion spontanée du cercle de Willis a mis de l'avant les lignes directrices suivantes en vue du diagnostic de cette maladie: une sténose impliquant essentiellement la région de bifurcation de l'artère carotide interne, la présence d'artères collatérales basales dilatées (généralement la lenticulostriée et la thalamoperforante), des anomalies bilatérales (Yonekawa, Handa et Okuno, 1986). L'on rencontre également d'autres anomalies en rapport avec des conditions comme la neurofibromatite, la sclérose tubéreuse, la dysplasie fibromusculaire, la vasculite, l'artérite causée par la radiation, l'anémie à hématies falciformes, l'anémie de Fanconi, ou encore un gliome cérébral (Hoare et Keogh, 1974; Makoyo, Rapoport et Fleming, 1977; Brooks, Gammal, Adams, Harlage et Smith, 1987). Si l'examen angiographique est anormal et que l'une de ces conditions est manifeste, le comité suggère que l'on qualifie cet état de syndrome de moyamoya plutôt que de la maladie du moyamoya.

Bien que l'on considère comme une lésion importante du cercle de Willis tous réseaux vasculaires anormaux à la base du cerveau et de sa convexité, il n'en demeure pas moins que l'occlusion de la portion terminale de l'artère carotide interne peut faire apparaître un type de collatérales, ayant la capacité s'il progresse lentement, d'alimenter suffisamment le cerveau en sang, en attendant un développement plus complet de collatérales. Alors ce que l'on appelle moyamoya serait un phénomène non spécifique émergeant de conditions étiologiques diverses

(Hinshaw, Thompson et Hasso, 1976; Servo et Puranen, 1978; Mauro, Johnson, Chikos et Alvord Jr, 1980). Une question surgit à l'esprit, à savoir s'il y a un lien entre d'une part l'hérédité et l'occlusion spontanée du cercle de Willis. L'on connaît déjà le cas de familles présentant cette pathologie vasculaire, le fait que plusieurs de ces familles ont été recensées au Japon laisse croire à une composante héréditaire. Fukuyama et autres (Fukuyama, Adachi et Osawa, 1982) se basent sur l'étude de 157 familles présentant une occlusion spontanée du cercle de Willis pour avancer l'hypothèse d'une hérédité polygénique. Il se peut qu'une prédisposition particulière du système cérébrovasculaire prévaut dans ces cas. Cependant, il demeure difficile de confirmer qu'un background héréditaire, pour la majorité du groupe d'âge juvénile, soit la cause à invoquer. Il en résulte l'impossibilité de comprendre sur une seule base génétique, les facteurs favorisant l'apparition de l'occlusion spontanée du cercle de Willis.

Il est possible par le biais de l'angiogramme d'identifier les réseaux vasculaires anormaux (les vaisseaux de type moyamoya), ils sont la cause d'une obstruction des artères carotides internes, obstruction due à divers facteurs. Il existe des cas pour lesquels l'étiologie est bien claire, mais aussi bien d'autres dont elle ne l'est pas; ceux par exemple caractérisés par l'implication directe et bilatérales des portions terminales des artères carotides internes, aussi dans

les cas où cela débute tôt dans l'enfance. L'on réfère ces cas à une occlusion spontanée du cercle de Willis; cela fait partie du syndrome de moyamoya. En attendant, d'autres recherches seront nécessaires afin de mieux déterminer la cause précise de ce type de pathologie vasculaire. Il n'existe pas à ce jour de thérapie idéale dans le cas de la maladie du moyamoya. L'aspirine constitue un remède vraisemblablement efficace du point de vue thérapeutique. De nombreuses techniques de revascularisation ont été introduites au Japon en vue de traiter la maladie du moyamoya (Suzuki, 1986; Yonekawa, Handa et Okuno, 1986). Il faut noter que des essais de traitement au hasard n'ont cependant pas été rapportés. La majeure partie de la littérature japonaise concernant cette pathologie et son traitement fait mention de thérapies chirurgicales, tandis que l'étiologie véritable de la maladie reste à élucider. Enfin, il est bon de signaler qu'un pronostic plus favorable se rencontre chez les gens pour qui les premiers symptômes débutent à un âge plus avancé.

Jusqu'à maintenant très peu de travail en recherche a été fait sur le sujet de l'insuffisance vasculaire, voire carotidienne, chez les animaux de laboratoire. Pouvant disposer des ressources nécessaires à l'exploration d'un tel sujet et motivé par la perspective intéressante sur le plan scientifique que cela offrait, ce travail a donc pris naissance. Les travaux, conclusions et considérations des différents chercheurs ont

permis d'établir pour le présent travail la variable indépendante suivante: l'insuffisance cérébrovasculaire qui sera déclenchée en pratiquant sous anesthésie (Avertin, 0.015-0.017ml/g) une ligature de l'une ou l'autre des artères carotides internes, ce qui donne les 2 niveaux de cette variable; ligature unilatérale à gauche et ligature unilatérale à droite. Seront examinées les deux souches de souris, DBA/2J et C57BL/6J, et cela pour les deux sexes. Le choix en faveur de ces deux souches consanguines de souris, vient de la connaissance sur le plan génétique que l'on a de celles-ci; elles sont génétiquement très différentes, ce qui dans l'observation de leur comportement est susceptible justement de faire ressortir avec plus de force une différence phénotypique. Il s'agit donc d'un schéma factoriel de 2 (insuffisances) x 2 (souches) x 2 (sexes) facteurs. Comme variables dépendantes seront examinés dans un premier temps les deux aspects suivants de la motricité; la prise de force des pattes antérieures et la coordination des mouvements lors de l'équilibration sur une tige tournante. Le premier sera mesuré à l'aide d'une jauge de contrainte calibrée au préalable en grammes de force et le deuxième par la durée (en secondes) pendant laquelle la souris peut se tenir sur la tige avant de tomber. Des mesures répétées de ces variables seront prises.

Hypothèses

L'hypothèse générale peut s'énoncer de cette manière: il existe chez la souris consanguine de laboratoire, des effets

comportementaux relatifs à une insuffisance circulatoire de type carotidien.

Plus explicitement, les hypothèses spécifiques qui découlent de l'hypothèse générale sont les suivantes:

1. L'insuffisance cérébrale engendrée par l'obturation de l'artère carotide interne se traduira en une perturbation de la motricité de la souris.
2. La sévérité de cette perturbation variera parmi les différentes souches consanguines de souris.
3. Une partie de la variation postulée en (2) s'expliquera par des différences dans la vascularisation cérébrale du cerveau murine.

Chapitre II
Description de l'expérience

Sujets

Les souris consanguines utilisées pour les fins de cette expérimentation sont la progéniture de couples de C57BL/6J et de couples de DBA/2J, obtenus du Jackson Laboratory. Elles ont entre 20 et 24 mois d'âge au moment où débute l'expérimentation.

Sur un échantillon global de 48 sujets formant le groupe expérimental, l'on compte 12 mâles et 12 femelles pour chacune des deux souches (C57BL/6J, DBA/2J). Un groupe témoin de sujets comprend lui aussi 48 sujets et est réparti exactement de la même façon que le groupe expérimental.

En cours d'expérience, 4 souris hétérozygotes, c'est-à-dire non consanguines ont été ajoutées à celles déjà retenues pour le projet. Ces sujets n'ont pas été évalués lors des épreuves comportementales. Elles ont pour fonction éventuelle de renseigner lors de l'analyse du réseau cérébrovasculaire des souris, sur l'impact immédiat dû à la ligature de l'une ou l'autre des artères carotides internes, donc comme source d'information supplémentaire. Elles comprennent deux mâles et deux femelles provenant d'un croisement entre couples C57BL/6J X DBA/2J. Elles ont de 20 à 22 mois d'âge. Elles ont eu une de leurs artères carotides internes ligaturée, précisément comme

suit: un mâle et une femelle du côté gauche et un mâle et une femelle du côté droit. Tout de suite après avoir pratiqué la ligature de l'artère chez l'animal, vient la perfusion du réseau vasculaire avec du fixateur et ensuite avec de l'encre de Chine, et enfin, l'extraction du cerveau pour fins d'analyses.

Matériel

Pour bien se rendre compte des effets attendus suite au traitement expérimental, l'observation de même que l'enregistrement du comportement moteur de tous les sujets (expérimentaux et témoins) ont été réalisés lors de deux épreuves distinctes. L'option favorisant la mesure du comportement moteur se justifie en ce sens; il apparaît plus aisé et moins coûteux en terme de temps d'obtenir des résultats de cette façon. Cela évite entre autres d'avoir à faire face à des subtilités techniques comme par exemple dans le cas de tâches d'apprentissage.

De plus, est considéré à la lumière d'essais pré-expérimentaux que les deux épreuves choisies écartent pour une grande part l'effet de fatigue physique qui pourrait devenir en soi un biais considérable, mesurant davantage l'endurance physique à l'habileté comportementale de la souris. Ainsi, le premier appareil de mesure appelé rotarod, consiste en un support soutenant une tige de 5 cm de diamètre tournant à une vitesse constante de 6.7 tours/minute. Le deuxième appareil de mesure

est une plaquette (bien fixée à l'horizontal) sur laquelle se trouve une tige servant de jauge de contrainte, calibrée au préalable en grammes de force. La lecture se fait à partir d'un micro-ordinateur relié à la jauge en question.

Déroulement de l'expérience

Pour bien saisir d'emblée le déroulement de l'expérience, il convient de s'attarder à la répartition des sujets effectuée pour chacun des groupes (expérimental et témoin) et de la subdivision à l'intérieur de ceux-ci. Il faut rappeler que le groupe expérimental comprend 48 sujets pour les deux souches, C57BL/6J et DBA/2J, dont 24 par souche. De ce nombre 24, l'on retrouve 12 mâles et 12 femelles. Même chose pour ce qui est du groupe témoin.

La première étape consiste à soumettre chaque sujet aux deux épreuves comportementales à l'aide des appareils décrits dans la section Matériel. Il semble approprié, ici, d'expliquer un peu plus comment se pratiquait l'évaluation du comportement des sujets. Dans un premier temps, chaque souris était soumise à raison de 10 essais consécutifs, à l'exercice de la marche avant sur la tige tournante et puis ensuite de même pour la marche arrière. Après un court laps de temps, soit environ 30 minutes, les souris étaient cette fois évaluées sur l'autre appareil. Elles devaient, cette fois encore à raison de 10 essais consécutifs, s'agripper à l'aide de leurs pattes antérieures, à

la tige métallique de l'appareil agissant comme jauge de contrainte; la force ainsi déployée était simultanément reproduite (en chiffres - grammes de force) sur l'écran d'un micro-ordinateur relié à la tige. Cette étape pré-opératoire était suivie (après un délai de deux à trois jours) par l'anesthésie et la chirurgie en vue de ligaturer, ou de dégager l'une ou l'autre des artères carotides internes (ACI). Du groupe expérimental C57BL/6J de 24 sujets (12 mâles et 12 femelles), 6 mâles ont subi une ligature de l'ACI gauche et 6 autres une ligature de l'ACI droite; même chose pour les 12 femelles. La procédure d'ensemble est valable pour les DBA/2J du groupe expérimental.

Pour ce qui est du groupe témoin, les sujets sont distribués exactement de la même manière que pour le groupe expérimental. Ils sont préparés comme eux à la chirurgie, sont anesthésiés, mais leur ACI gauche ou droite n'est pas ligaturée, elle est seulement dégaagée et observée au microscope. Le mot dégagé signifie justement ici, mettre en vue et soulever légèrement l'artère (comme si on devait la ligaturer) du côté gauche ou du côté droit.

Une deuxième étape consiste à soumettre tous les sujets (expérimentaux et témoins) aux mêmes épreuves précédemment mentionnées, et cela 24 heures après l'intervention chirurgicale. Cette pratique vise à fournir des renseignements sur les effets à

court terme du traitement appliqué. Enfin, une troisième étape a lieu 4 semaines après l'intervention chirurgicale, dans le but d'évaluer les effets à plus long terme du traitement.

Analyse des résultats

Avant même de s'engager dans la présentation des résultats proprement dits, il convient de rappeler sommairement les méthodes utilisées.

Méthodes d'analyse

Des résultats ont été obtenus suite à l'administration des deux épreuves de type comportemental pour nos groupes de sujets constitués de 24 souris expérimentales et de 24 souris témoins pour chacune des deux souches. Des analyses préliminaires ont clairement révélé que les facteurs "sex" (mâle versus femelle) et "côté" (ligature à droite versus ligature à gauche) ne produisaient pas d'effets significatifs. Ainsi, l'analyse des données s'est effectuée à l'aide d'analyses de variance bidimensionnelles avec comme principaux facteurs les variables "souche" (C57BL/6J versus DBA/2J) et "statut" (expérimental versus témoin).

Résultats

Les analyses de variance et calcul des moindres différences (Sokal et Rohlf, 1981) ont indiqué un effet de la ligature pour chacune des mesures comportementales et souvent une différence entre les deux souches. Toutefois, aucune tendance d'interaction n'a pu être observée. Le tableau 1 affiche les résultats en

termes de moyennes et d'écart-types (les chiffres indiquent la durée en secondes pour le rotarod et en grammes de force pour l'appareil de la prise de force) pour tous les sujets expérimentaux et témoins, des deux souches de souris (C57Bl/6J et DBA/2J), tels qu'enregistrés à partir des deux appareils d'évaluation comportementale, soit, au rotarod et à la prise de force, et cela aux trois temps expérimentaux déterminés: préopératoire, postopératoire 24 h et postopératoire 4 sem. Tandis que le tableau 2, présente un résumé des résultats, en exprimant le déficit induit chez les souris expérimentales comme étant le rapport (en pourcentage) entre les scores des souris expérimentales et des souris témoins.

Tableau 1
Indices sur la variabilité des
comportements mesurés

<u>Prise de force</u>		
PREOPERATOIRE	Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J	437.604	67.188
DBA/2J	413.339	50.175
POSTOPERATOIRE 24 h	Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J	365.667	54.939
Expérimentaux	446.292	73.931
Témoins		
DBA/2J	356.750	23.415
Expérimentaux	466.977	49.318
Témoins		
POSTOPERATOIRE 4 sem	Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J	365.50	61.843
Expérimentaux	453.708	74.273
Témoins		
DBA/2J	339.417	43.682
Expérimentaux	469.421	56.493
Témoins		
<u>Rotarod - Marche avant</u>		
PREOPERATOIRE	Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J	2039.92	826.268
DBA/2J	1865.46	751.734
POSTOPERATOIRE 24 h	Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J	2322.58	1111.217
Expérimentaux	2922.042	73.098
Témoins		

DBA/2J		
Expérimentaux	2292.33	1051.502
Témoins	2454.75	541.353

POSTOPERATOIRE 4 sem		Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J			
Expérimentaux	2332.417	837.253	
Témoins	2682.25	560.965	
DBA/2J			
Expérimentaux	2173.572	1019.370	
Témoins	2314.917	845.575	

<u>Rotarod - Marche arrière</u>		
PREOPERATOIRE	Moyenne	Ecart-type
C57BL/6J	75.563	88.593
DBA/2J	41.063	35.424

POSTOPERATOIRE 24 h		
C57BL/6J	Moyenne	Ecart-type
Expérimentaux	93.375	128.030
Témoins	261.542	221.216
DBA/2J		
Expérimentaux	25.792	19.310
Témoins	98.292	174.737

POSTOPERATOIRE 4 sem		
C57BL/6J	Moyenne	Ecart-type
Expérimentaux	164.792	338.040
Témoins	429.833	378.272
DBA/2J		
Expérimentaux	170.958	444.169
Témoins	361.50	973.870

Tableau 2
Rapport du déficit induit (en pourcentage)
entre les souris expérimentales et témoins

Prise de force

C57BL/6J			
Préopératoire	Postopératoire 24 h	Postopératoire 4 sem	
69.7±0.2 g	81.9%***β	80.6%***β	
DBA/2J			
Préopératoire	Postopératoire 24 h	Postopératoire 4 sem	
65.8±0.1 g (n.s.)	76.4%***	72.3%***	

Rotarod - Marche avant

C57BL/6J			
Préopératoire	Postopératoire 24 h	Postopératoire 4 sem	
2039.9±119.2 s	79.5%**	86.7% (n.s.)	
DBA/2J			
Préopératoire	Postopératoire 24 h	Postopératoire 4 sem	
1865.5±108.5 s (n.s.)	93.4% (n.s.)	93.9% (n.s.)	

Rotarod - Marche arrière

C57BL/6J			
Préopératoire	Postopératoire 24 h	Postopératoire 4 sem	
75.6±12.8 s	35.7%***	38.3%***	
DBA/2J			
Préopératoire	Postopératoire 24 h	Postopératoire 4 sem	
41.1±5.1 s***α	26.2%***	47.3%*	

α: différence préopératoire C57BL/6J - DBA/2J

β: différence sujets expérimentaux - sujets témoins

n.s. - p>0.05

* - p<0.05

** - p<0.01

*** - p<0.001

Interprétation des résultats

Il est évident, tel que le présente le tableau 2, que pour la prise de force il n'y a pas de différence entre les deux souches en ce qui concerne les données préopératoires. Dans ce cas l'effet de la ligature est de réduire d'environ 20-25% la prise de force maximale des souris, c'est-à-dire que la force des souris expérimentales se situe aux environs de 75-80% de la force des souris témoins. Pour le rotarod dans la marche avant, les scores élevés indiquent que la tâche était probablement trop facile pour mettre clairement en évidence l'effet de la manipulation expérimentale, tandis que pour la marche arrière - une tâche plus difficile - il existe une différence initiale (les souris DBA/2J étant moins bien coordonnées que les souris C57BL/6J) et que la ligature entraîne une déficience de l'ordre de 60-65%.

Les données anatomiques sont, elles, malheureusement moins claires. Les résultats les plus intéressants se trouvent chez les souris hétérozygotes issues du croisement C57BL/6J et DBA/2J. Rappelons brièvement que ces souris n'ont pas été soumises aux épreuves comportementales, mais ont subi une ligature unilatérale à gauche ou à droite. Le comptage des capillaires visibles dans un champ microscopique pour une quinzaine de coupes des deux noyaux caudés rapporte les résultats suivants pour ces souris. Une différence significative du nombre de capillaires du côté de la ligature (5.14 ± 0.77 et 6.45 ± 1.39 de moins du côté ligaturé) pour deux des souris, tandis que pour les deux autres,

bien que les différences aillent dans le sens de la prédition elles ne sont pas significatives (4.21 ± 3.54 et 2.05 ± 1.26 de moins du côté ligaturé). L'explication provisoire de ce résultat penche en faveur d'un contrôle inadéquat de la pression hydraulique exercé par l'appareil de perfusion.

Chapitre III

Discussion

Ce travail avait pour but premier de démontrer par le biais de la méthode expérimentale les effets possibles sur le comportement, de l'insuffisance circulatoire de la carotide interne chez la souris de laboratoire de souche consanguine. En obturant totalement l'une ou l'autre des artères carotides, cela devait provoquer du même coup une insuffisance circulatoire dans le système artériel cérébral de la souris, d'où des manifestations comportementales probables en termes de symptomatologie. En choisissant les deux souches distinctes de souris C57BL/6J et DBA/2J il devenait possible de contrôler l'aspect des différences de comportement imputables à une composante strictement génétique. Cette préoccupation vient, il faut le rappeler, d'une hypothèse voulant qu'il existe des différences morphologiques dans l'organisation du réseau cérébrovasculaire d'un individu à l'autre (voir entre autres; Hasebe, 1928; Alpers, Berry et Paddison, 1959). Le caractère consanguin des deux souches de souris permettait en quelque sorte d'uniformiser, du moins en partie la variable différence morphologique à l'intérieur d'une même souche, reflétant mieux les différences inter-souches.

Les résultats obtenus confirment pour une bonne part les hypothèses de départ. La première hypothèse allait dans le sens

d'une perturbation de la motricité de la souris suite à une insuffisance cérébrale induite par l'obturation de la carotide interne. Les résultats obtenus à la prise de force révèlent une nette différence entre les sujets expérimentaux et les sujets témoins. Par contre les résultats au rotarod pour la marche avant ne permettent aucunement d'affirmer un effet significatif d'ensemble pour les deux souches, mis à part une différence significative pour les sujets C57BL/6J au temps postopératoire 24 h (79.5%** p<0.01). L'interprétation pour l'instant la plus plausible demeure la trop grande facilité (temps moyen très élevé) du comportement impliqué pour démontrer un effet réel de l'insuffisance cérébrovasculaire. La marche avant constitue de fait un exercice habituel chez la souris. Par contre le rotarod en marche arrière, exercice pratiquement plus difficile à réaliser, montre des résultats d'ensemble fortement significatifs pour les deux souches. De plus, c'est la seule épreuve où l'on enregistre une différence clairement significative entre les deux souches dans leur performance au test préopératoire, le seul endroit où se dégage un effet d'interaction entre les deux souches. La deuxième hypothèse estime une différence dans la perturbation motrice entre les deux souches. Cela s'avère exact, il existe des différences appréciables entre les deux souches, bien qu'il n'y ait pas d'effet d'interaction significatif, autre que pour le cas mentionné plus haut. Un autre fait se dégage au niveau des performances réciproques des deux souches de souris,

les C57BL/6J ont obtenu de meilleurs résultats que les DBA/2J dans les trois mesures préopératoires. Cet état de fait remet en lumière la question à savoir, si les souris C57BL/6J sont au point de départ plus agitées, comme cela semble le cas, étant apparemment plus sensibles à la distraction, comment expliquer que leur performance ne s'en trouve pas affectée? Il faut mentionner que dans l'évaluation comportementale, des mesures répétées (dix essais) étaient compilées pour chaque souris, ce qui pour un ensemble de données peut amoindrir une performance initiale peut-être plus touchée par la distraction.

Le choix des épreuves comportementales a porté en faveur du rotarod et de la prise de force des pattes antérieures des souris. Le rotarod permet d'une manière simple d'observer le comportement de la souris, il en est de même en ce qui concerne l'appareil de prise de force. Toutefois, ces deux mesures constituent en quelque sorte une première étape en vue de considérer objectivement les effets de l'insuffisance cérébrovasculaire chez la souris. D'autres types de mesures pourraient éventuellement fournir davantage de renseignements par exemple, pour ce qui est des fonctions nerveuses supérieures voire cognitives de l'animal. Aussi une mesure visant à comparer directement le comportement sur un plan unilatéral (fonctions motrices gauche - droite) représente potentiellement une source intéressante à investiguer. Comme indiqué, dans la section Résultats, des analyses préliminaires n'ont pas permis d'établir

des liens significatifs pour les variables "sexe" (mâle ou femelle) et côté ligaturé (côté gauche ou côté droit). L'épreuve de la prise de force aurait possiblement avantage à mesurer distinctement la force de la patte antérieure droite versus la patte antérieure gauche. Cela permettrait de considérer les effets de la ligature carotidienne (gauche ou droite) en rapport avec une détérioration comportementale ipsi et controlatérale à la ligature. D'autres mesures dans l'évaluation du comportement pourraient elles aussi être profitables dans ce sens, e.g. lors de tâches d'apprentissage. Quant à la variable "sexe" pourrait-elle également s'en trouver quelque peu plus éclairée?

Une note supplémentaire en ce qui a trait à l'évaluation du comportement des souris comme sujets expérimentaux. Il semble justifié de considérer *a posteriori* les différences morphologiques initiales des deux types de souris utilisées dans cette expérimentation. Les DBA/2J ont un corps plus longiligne lorsqu'on les compare au C57BL/6J, de plus ces dernières affichent "naturellement" un comportement plus vif, plus agité que les DBA/2J. Concrètement cela amène une participation des C57BL/6J quelque peu plus difficile dans leur exécution motrice; permettez cette allusion anthropomorphique, pour dire de ces dernières qu'elles sont passablement plus impatientes que leurs congénères de l'autre souche. A la lumière de cette constatation il ressort le point suivant, le niveau de coopération diffère d'une souche à l'autre ce qui a pour principal effet d'avoir

apparemment un niveau de distraction plus élevé chez les C57BL/6J que chez les DBA/2J. Pour l'instant il demeure difficile d'interpréter justement cette observation, d'autant plus que les résultats d'ensemble aux épreuves comportementales sont supérieurs pour les C57BL/6J lorsque comparés aux DBA/2J.

Les données anatomiques concernant la vascularisation des cerveaux des souris n'ont pas été pour l'ensemble très concluantes. Les sujets expérimentaux et témoins ne présentent pas de différences significatives dans la vascularisation de leurs hémisphères lorsque comparés. La troisième hypothèse prédisait des différences dans la vascularisation cérébrale des cerveaux murines fondée sur une variation dans la perturbation motrice de l'animal. Les résultats ne permettent pas de confirmer l'hypothèse énoncée, toutefois il s'en dégage des faits intéressants, et bien que non généralisables, tout de même partiellement significatifs. La zone étudiée était celle du noyau caudé et cela sur toute sa superficie antéro-postérieure. Il est pensable que cette même zone n'en soit pas une particulièrement sensible à l'insuffisance circulatoire de type carotidien, peut être qu'un examen détaillé de d'autres zones révélerait des informations différentes. Cela demeure pour l'instant l'objet d'études ultérieures. En revanche l'on doit souligner les résultats rapportés par les quatre souris hétérozygotes, donc non consanguines (souris ajoutées aux sujets expérimentaux et témoins) qui elles n'ont pas été soumises aux épreuves

comportementales et avaient pour but ultime de procurer des renseignements supplémentaires quant aux effets spontanés de l'obturation de la carotide interne sur la circulation cérébrovasculaire. L'on constate chez deux de ces quatre souris une différence significative dans le nombre de capillaires du côté ligaturé (5.14 ± 0.77 et 6.45 ± 1.39 de moins du côté ligaturé) et de plus des différences allant dans le sens attendu mais non significatives pour les deux autres souris du groupe (4.21 ± 3.54 et 2.05 ± 1.26 de moins du côté ligaturé). L'explication provisoirement invoquée en regard de ces résultats penche en faveur d'un contrôle inadéquat de la pression hydraulique de l'appareil de perfusion à ce moment-là. Par ailleurs deux questions intéressantes surgissent en regard de cela. Premièrement, est-il possible que les effets circulatoires au niveau du réseau cérébrovasculaire dans le cas présent dus à l'insuffisance d'apport carotidien, ne soient de fait que perceptibles dans un court laps de temps après que le traitement eut été infligé? Mais encore, se peut-il que les souris hétérozygotes aient une organisation cérébrovasculaire notablement différente des souris consanguines et qu'elles soient de ce fait plus vulnérables à une insuffisance circulatoire? Le raisonnement peut se poursuivre encore et supposer à la limite l'existence d'une relation entre ces deux questions.

Le rôle très important des vaisseaux de suppléance autrement appelés collatéraux ou anastomoses a pu être décisif tout au long de cette expérimentation. Lhermitte et ses collaborateurs

(1968) ont, parmi d'autres, souligné ce rôle si important. Ils mentionnent qu'un grand nombre de thromboses et de sténoses très serrées (supérieures à 90%) sont cliniquement latentes. Les circulations de suppléance sont assurées essentiellement par le cercle de Willis, les artères cervico-faciales de même que par les anastomoses méningées. Par ailleurs, Serdaru et Rosa (1976) affirment que l'ischémie entraînée par l'occlusion d'une ou des branches de l'artère carotide interne, dépend entre autres du siège et de l'extension de l'occlusion, de son caractère (transitoire ou permanent) et des possibilités de suppléance. Dans cet ordre d'idées il est pensable que cet ensemble de circulations de suppléance ait pu justement surmonter un déficit circulatoire induit par l'obturation de l'une ou l'autre des carotides internes. Dans le cas des souris (quatre) qui ont été ligaturées et perfusées tout de suite après, il est possible que ces circulations de suppléance n'aient pas pu remplir leur rôle. Ce qui constitue une hypothèse dans l'explication du pourquoi les résultats les plus concluants dans l'étude anatomique des capillaires cérébraux des souris, se trouvent justement chez celles pour qui le temps de survie postopératoire fut pratiquement nul; en comparaison des autres sujets expérimentaux et témoins pour qui ce temps s'échelonne sur une période de quelques mois après l'intervention chirurgicale.

Conclusion

Ce travail visait à démontrer certains des effets produits sur le comportement à partir d'une insuffisance circulatoire de type carotidien. L'expérimentation sur des souris de laboratoire a pu mettre en lumière certains de ces effets, et cela d'une manière évidente.

De par son caractère tout à fait exploratoire, ce travail n'avait d'autres prétentions que d'ouvrir la voie à d'éventuelles formes d'investigations dans un domaine à ce jour très peu, sinon pas étudié qu'est celui du comportement chez la souris dans des cas d'insuffisance circulatoire artérielle. Des types précis de mesures comportementales ont été retenues en vue de mettre en évidence la pathologie expérimentalement induite. Les mesures prises à partir du rotarod et de la prise de force des pattes antérieures, offrent un avantage certain, celui d'être facile d'administration. Par ailleurs, il pourrait être intéressant de soumettre dans une autre étude de ce genre les animaux à une évaluation comportementale plus sophistiquée. C'est un fait que les fonctions nerveuses supérieures, par exemple cognitives chez la souris sont peu connues. Des exercices plus spécifiques axés dans ce but constituerait certes une source d'informations fortement appréciable. Il est question d'autre part d'une possible asymétrie des deux

hémisphères chez les cerveaux de souris, qu'en est-il? et par rapport à un comportement donné chez cet animal?

Ainsi, ce travail a permis de réaliser qu'il existe indéniablement une symptomatologie comportementale chez la souris suite à la ligature de l'une ou l'autre de ses artères carotides internes. Des différences inter-souches n'ont pu être clairement mises en évidence. Le côté (ligature à gauche ou ligature à droite) sur lequel est effectuée l'obturation de la carotide n'apparaît pas comme une variable d'importance quant aux effets sur le comportement. Il en est de même pour ce qui est du facteur sexe (mâle ou femelle) qui n'influe pas sur les déficits encourus suite au traitement. Enfin, l'étude anatomique des capillaires des cerveaux de souris pourrait fournir une quantité d'informations fort importantes dans une zone autre que celle examinée dans cette étude, c'est-à dire le noyau caudé.

Remerciements

Ce travail, tout au long de sa réalisation a tiré grand profit de la disponibilité et des conseils éclairés de Monsieur Roger Ward (Ph.D.). Par ailleurs, la participation de Madame Rollande Caron, tant dans son assistance technique et professionnelle que pour son constant encouragement mérite d'être soulignée.

Références

- ADACHI, B., HASEBE, K. (1928). Das Arteriensystem der Japaner.
Vol. 1, (Maruzen, Kyoto). (Résumé)
- ALAJOUANINE, Th., LHERMITTE, F., CAMBIER, J., RONDOT, P. et LEFEBVRE, J.-P. (1959). Perturbations dissociées de la motricité facio-buco-pharyngée avec aphémie dans un ramollissement sylvien partiel. Revue neurologique, 100, 493,498.
- ALPERS, B.J., BERRY, R.G., and PADDISON, R.M. (1959). Anatomical studies of the Circle of Willis in normal brain. Archives of Neurology and Psychiatry, 81, 409-418.
- ALPERS, B.J., BERRY, R.G. (1963). The circle of Willis in cerebral vascular disorders. Archives of Neurology, 8, 398-402.
- BAPTISTA, A.G. (1964). Studies on the arteries of the brain. Acta neurologica Scandinavica, 40: 398-414.
- BATTACHARJI, S.K., HUTCHINSON, E.C., McCALL, A.J. (1967). The circle of Willis - the incidence of developmental abnormalities in normal and infarcted brains. Brain, 90, 747-758.
- BERGSTROM, K., LODIN, H. (1977). Normal topography of intracranial arteries and deep veins during different ages. Annals of Radiology, 10, 213.
- BLACKBURN, I.W. (1907). Anomalies of the encephalic arteries among the insane. Journal of Comparative Neurology and Psychology, 17: 493-517.
- BOUDOURESQUES, J., GOSSET, A., KHALIL, R. (1970). Sténoses et occlusions de la carotide interne. in Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie, 3, fascicule 17490 B10, 1-9.
- BRICE, J.G., DOWSETT, D.J., LOWE, R.D. (1964). Haemodynamic effect of carotid stenosis. British Medical Journal, 2:1363.
- BROWN, J.O. (1966). The morphology of circulus arteriosus cerebri in rats. Anatomical Record, 156, 1-9.

- BROWN, S.C., LAM, A.M. (1987). Moyamoya disease - a review of clinical experience and anaesthetic management. Canadian Journal of Anaesthesia, 34:1, 71-75.
- BRUNO, A. et al (1988). Cerebral infarction due to moyamoya disease in young adults. Stroke, 19:7, 826-833.
- CASTAIGNE, P., LHERMITTE, F., ESCOUROLLE, R., GAUTIER, J.C. et HENIN, D. (1972). Etude anatomo-pathologique des 74 infarctus du territoire de l'artère cérébrale antérieure. in l'ischémie cérébrale dans le territoire carotidien, Ed., J. Géraud, G. Lazorthes, A. Bes.
- CROSBY, E.C., HUMPHREY, J. and LAUER, E.W. (1962). Correlative Anatomy of the Nervous System, New York: Macmillan Co., p.560.
- DAUM, S., FONCIN, J.F., GACHES, J., LE-THAI, PHAN NGOC ANH. (1967). Le syndrome anatomo-clinique de la thrombose de la terminaison de la carotide interne obstruant le carrefour des branches de division. Séminaire à l'Hôpital de Paris, 43, 3459-3469.
- DELBARRE, G., DELBARRE, B., BARRAU, Y. (1988). A suitable method to select gerbils with incomplete Circle of Willis. Stroke, 19:1, 126.
- EHNI, G. (1986). Aneurysms of the anterior circle of Willis: imperfections of "modern treatment". Clinical Neurology and Neurosurgery, 88-2, 77-85.
- ESCOUROLLE, R. et POIRIER, J. (1971). Manuel élémentaire de neuropathologie. Masson, édition, Paris.
- FETTERMAN, G.H., MORAN, T.J. (1941). Anomalies of the circle of Willis in relation to softening. Archives of Pathology, 32, 251-257.
- FISHER, C.M. et CURRY, H.B. (1965). Pure motor hemiplegia of vascular origin. Archives of Neurology, 13, 130-140.
- FUKUYAMA, Y., ADACHI, M., OSAWA, M. (1982). A genetic study of spontaneous occlusion of the circle of Willis (II). Annual Report, 1981. The Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis ("Moyamoya Disease") of the Ministry of Health and Welfare, 23-27.
- GOTOH, F. (ed): Annual Reports (1977 to 1982) the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis ("Moyamoya Disease") of the ministry of Health and Welfare, 1978 to 1983 (in Japanese).

- GUERIN, J., GOUAZE, A., LAZORTHES, G. (1976). Le polygone de Willis de l'enfant et les facteurs de son modelage. Neurochirurgia, 22, 217-226.
- GUYOT, J.F., SCHERPEREEL, B. (1976). Anévrismes artériels. in Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie, 1, fascicule 17490 B10, 85-94.
- HALTIA, M., IIVANAINEN, M., MAJURI, H., PURANEN, M. (1982). Spontaneous occlusion of the circle of Willis (Moyamoya syndrome). Clinical Neuropathology, 1:11.
- HASEBE, K. (1928). Arterien der Hirnbasis. in B. Adachi, Das arteriensystem der Japaner, Band I, Imprimerie de l'Université Impériale de Kyoto, 111-134. (Résumé)
- HASHIMOTO, N., HANDA, H., NAGATA, I., and HAZAMA, F. (1980). Experimentally Induced Cerebral Aneurysms in Rats: Part V. Relation of Hemodynamics in the Circle of Willis to Formation of Aneurysms. Surgical Neurology, 13, 41-45.
- HASHIMOTO, N., HANDA, H., NAGATA, I., and HAZAMA, F. (1984). Animal model of cerebral aneurysms: Pathology and pathogenesis of induced cerebral aneurysms in rats. Neurological Research, 6, 33-40.
- HILLEN, B., GAASBEEK, T., HOOGSTRATEN, H.W. (1982). A mathematical model of the flow in the posterior communicating artery. Journal of Biomechanics, 15: 441-448.
- HILLEN, B. (1986). The variability of the Circle of Willis: Univariate and Bivariate Analysis. Acta Morphologica Neerlando-Scandinavica, 24, 87-101.
- HILLEN, B. (1987). The variability of the Circulus arteriosus (Willisii): Order or Anarchy? Acta anatomica, 129, 74-80.
- HILLEN, B., HOOGSTRATEN, H. W., and POST, L. (1986). A mathematical model of the flow in the Circle of Willis. Journal of Biomechanics, 19, 187-194.
- HOLLINSHEAD, W.H. (1974). Textbook of anatomy. New York: Third edition by Harper & Row, publishers, Inc. 865-869, 880.
- HOSODA, Y. (1984). Pathology of So-Called "Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis". Pathology Annual 19 222-244.
- JEANMART, L. (1974). Study on the cerebral vascularization on the human fetus by transumbilical angiography. Angiology, 25: 334-349.

- JENKINS, L.W., POVLISHOCK, J.T., BECKER, D.P., et al. (1979). Complete cerebral ischemia: an ultrastructural study. Acta Neuropathologica (Berlin), 48: 113.
- KAYEMBE, N.T.K., SASAHARA, M. and HAZAMA, F. (1984). Cerebral Aneurysms and Variations in the Circle of Willis. Stroke, 15, 846-850.
- KONISHI, Y., KADOWAKI, C., HARA, M., TAKEUCHI, K. (1985). Aneurysms associated with moyamoya disease. Neurosurgery, 16: 484-491.
- KRAMER, S.P. (1912). On the function of circle of Willis. Journal of Experimental Medicine, 15, 348-355.
- LAZORTHES, G., GOUAZE, A., SANTINI, J.J., LAZORTHES, Y., LAFFONT, J. (1976). Le modelage du polygone de Willis. Rôle des compressions des voies artérielles d'apport dans les mouvements de la colonne cervicale et de l'extrémité céphalique. Neurochirurgia, 17, 361-377.
- LEVINA, G.I., LOZHNIKOVA, S.M., VAVILOVA, T.I., MITROFANOV, M.P., RONIS, I.V. (1975). L'athérosclérose des vaisseaux du cercle de Willis en rapport avec certaines variantes structurales. Arkhiv Patologii, 37:7, 18-22. (Résumé)
- LEVINE, S., PAYAN, H. (1966). Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil (*Meriones unguiculatus*). Experimental Neurology, New York, 16, 255-262.
- LEVINE, S., SOHN, D. (1969). Cerebral ischemia in infant and adults gerbils: Relation to incomplete Circle of Willis. Archives of Pathology, 87, 315-317.
- LHERMITTE, F., GAUTIER, J.C., DEROUESNE, C. et GUIRAUD, B. (1968) Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory. Archives of Neurology, (Chicago), 19, 248-256.
- MAKOYO, P.Z., RAPOPORT, A.M., FLEMING, R.J. (1977). Moyamoya disease in black adults. Archives of Neurology, 34: 130.
- MCCORMICK, W.F. (1969). Vascular disorder of nervous tissue: anomalies, malformations and aneurysms. in Bourne, Structure and function of the nervous tissue, vol. 3, 537-596.
- MCDONALD, D.A., POTTER, J.M. (1951). The distribution of blood to the brain. Journal of Physiology, 114, 356-371.

- MEDURI, M., BONAVITA, V. (1976). Takeuki and Nishimoto's syndrome: an angiographic and nefrographic study of one case (author's translation). Rivista di Patologia Nervosa e Mentale, 96:6, 341-353.
- MITTELWALLNER, F., von (1955). Variationsstatistische Untersuchungen an den basalen Hirngefäßen. Acta anatomica, 24: 51-86. (Résumé)
- NAGATA, I., HANNA, H., HASHIMOTO, N., and HAZAMA, F. (1980). Experimentally Induced Cerebral Aneurysms in Rats: Part VI. Hypertension. Surgery Neurological, 14, 477-479.
- NETTER, F. H. (1986). Congenital Intracranial Aneurysms. in The Ciba collection of medical illustrations, Vol. 1 part II neurologic and neuromuscular disorders, Ed. Ciba, 80-81.
- RAJA REDDY, D., PRABHAKAR, V., DAYANANDA RAO, B. (1972). Anatomical study of circle of Willis. Neurology, Madras 20: 8-12.
- RIGGS, H.F., RUPP, C. (1963). Variation in form of circle of Willis. Archives of Neurology, 8, 24-30.
- ROGERS, L. (1947). The function of the circulus arteriosus of Willis. Brain, 70: 171.
- ROUVIERE, H. (1967). Vaisseaux du névraxe. in Atlas Aide-Mémoire D'anatomie. Paris: 3e (éd.) by Masson et Cie, 314-315.
- SERDARU, M., ROSA, A. (1976). Syndromes des branches terminales de la carotide interne. in Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie, 3, fascicule 17046 A30, 1-8.
- SOKAL, R.R., ROHLF, J. (1969). Biometry. San Francisco, W.H. Freeman.
- SOKAL, R.R., ROHLF, J. (1981). Biometry. 2nd edition, San Francisco, W.H. Freeman.
- SOUBEYRAND, L., STIPON, J.P. et PAILLER, J.L. (1980). Pathologie des carotides. in Encyclopédie médico-chirurgicale, Oto-rhinolaryngologie, 6, fascicule 29865 A10, 1-7.
- SPENCE, A.P., MASON, E.B. (1983). Anatomie et physiologie - une approche intégrée. Montréal: Editions du renouveau pédagogique Inc.

- STEBENS, W.E., (1963). Aneurysms and anatomical variation of cerebral arteries. Archives of Pathology, 75, 45-63.
- STEBENS, W.E., (1972). Pathology of the cerebral blood vessels. C V Mosby Co, Saint Louis, 351-470.
- SLOSSBERG, P. (1980). Zero Percent Mortality Due to Hemorrhage in Follow-up of Medically Treated Ruptured Single Intracranial Aneurysms: A 23 Year Study. Transactions of the American Neurological Association, 104, 180-183.
- STONG, A.J., VENABLES, G.S., GIBSON, G. (1983). The cortical penumbra associated with occlusion of the middle cerebral artery in the cat: 1. Topography of changes in blood flow, potassium ion activity, and EEG. Journal of Cerebral Blood and Flow Metabolism, 3:86.
- SUZUKI, J. (1986). Moyamoya disease. Berlin/Heidelberg, Springer-Verlag.
- SYMON, L. (1967). A comparative study of middle cerebral artery pressure in dogs and macaques. Journal of Physiology, London, 191, 449.
- TINDALL, G.T., et ODOM, G.L. (1969). Treatment of intracranial aneurysms by proximal carotid ligation. in KRAYENBUHL, H. (ed.) Prog. in Neurological Surgery, vol. 3 - Karger, édition Basel, 66-114.
- WAGA, S., TOCHIO, H. (1985). Intracranial aneurysm associated with moyamoya disease in childhood. Surgical Neurology, 23: 237-243.
- WILKINS. R.H., RENGACHARY, S.S. (1985). Textbook of neurologic surgery, chapter 171, carotid ligation, Roski, R.A., and Spetzler, R.F., 1414-1422.
- WOLLSCHLAEGER, G., WOLLSCHLAEGER, P.B. (1974). The circle of Willis. in Newton, Potts, radiology of the skull, vol.2, (Mosby, Saint Louis), 1171-1201.
- YONEKAWA, Y., HANDA, H., OKUNO, T. (1986). Moyamoya disease: Diagnosis, treatment, and recent achievement, in Barnett, H.J.M., Stein, B.M., Mohr, J.P., Yatsu, F.M., (Eds): Stroke, New York, Churchill Livingstone, 805-829.